

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Azitromicina Alter 500 mg Comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 524,04 mg de azitromicina di-hidratada, equivalente a 500 mg de azitromicina base.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém:

Sódio - 1,59 mg (sob a forma de croscarmelose sódica e lauril sulfato de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos.

Comprimido revestido, capsular, ranhurado de cor branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Azitromicina Alter está indicada no tratamento de infeções causadas por microrganismos sensíveis:

- Infeções do trato respiratório inferior, incluindo bronquite e pneumonia

- Infeções da pele e tecidos moles

- Otite média aguda

- Infeções do trato respiratório superior, incluindo sinusite e faringite/amigdalite

(A penicilina é o fármaco de escolha habitual no tratamento de faringites a *Streptococcus pyogenes*, incluindo a profilaxia da febre reumática. A azitromicina é geralmente eficaz na erradicação de estreptococos da orofaringe, contudo, dados que estabeleçam a eficácia da azitromicina na subsequente prevenção da febre reumática, não estão disponíveis no momento).

A azitromicina está indicada no tratamento de doenças sexualmente transmissíveis não complicadas, devidas a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae* não

multirresistente, no homem e na mulher; deverá ser excluída a hipótese de infeção concomitante a *Treponema pallidum*.

4.2 Posologia e modo de administração

A azitromicina deverá ser administrada numa única toma diária.

A duração do tratamento no que se refere à infeção é descrita de seguida.

Os comprimidos podem ser administrados com ou sem alimentos.

Adultos

No tratamento de doenças sexualmente transmissíveis, causadas por *Chlamydia trachomatis*, a posologia é de 1000 mg administrado como dose oral única. No tratamento de doenças sexualmente transmissíveis, causadas por *Neisseria gonorrhoeae* sensível a dose recomendada é 1000 mg ou 2000 mg de azitromicina em combinação com 250 mg ou 500 mg de ceftriaxona de acordo com as normas de orientação terapêutica locais.

Nos doentes que são alérgicos à penicilina e/ou cefalosporinas, devem ser consultadas as normas de orientação terapêutica locais.

No tratamento de todas as outras indicações, a dose total de 1500 mg deverá ser administrada em frações diárias de 500mg, durante 3 dias.

População pediátrica

Os comprimidos de azitromicina só deverão ser administrados a crianças com peso corporal superior a 45 kg.. Podem ser utilizadas outras formas farmacêuticas de azitromicina, por exemplo suspensões.

Populações especiais

Doentes idosos

Nos doentes idosos é utilizada a mesma dose que nos doentes adultos. Dado que os doentes idosos podem apresentar estados proarrítmicos, recomenda-se um cuidado especial devido ao risco de desenvolverem arritmia cardíaca e torsades de pointes (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (TFG 10-80 ml/min). A azitromicina deve ser administrada com precaução a doentes com insuficiência renal grave (TFG<10 ml/min) (ver secções 4.4 e 5.2).

Doentes com afeção hepática

Nos doentes com afeção hepática ligeira a moderada, pode ser utilizado o mesmo esquema posológico dos doentes com função hepática normal. (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, à eritromicina, a qualquer antibiótico macrólido ou quetólido, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

Como acontece com a eritromicina e outros macrólidos foram notificadas raramente reações alérgicas graves, incluindo angioedema, anafilaxia (raramente fatais), reações dermatológicas incluindo Pustolose Exantematosa Aguda Generalizada, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (raramente fatal) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (ver secção 4.8). Algumas destas reações com a azitromicina resultaram em sintomatologia recorrente e requereram um longo período de observação e tratamento.

Se ocorrer uma reação alérgica, o medicamento deve ser descontinuado e deve ser estabelecida uma terapêutica apropriada. Os médicos devem ter conhecimento de que o reaparecimento dos sintomas alérgicos pode ocorrer quando a terapêutica sintomática é descontinuada.

Hepatotoxicidade

Uma vez que o fígado é a via principal de eliminação da azitromicina, a sua utilização deverá ser ponderada nos doentes com doença hepática significativa. Casos de hepatite fulminante que podem levar à insuficiência hepática com risco de vida foram notificados em doentes em tratamento com azitromicina (ver secção 4.8). Alguns doentes podem ter tido doença hepática antecedente ou podem ter tomado outros medicamentos hepatotóxicos.

Em caso de sinais e sintomas de disfunção hepática, tais como rápido desenvolvimento de astenia associada a icterícia, urina escura, tendência para hemorragias ou encefalopatia hepática, devem ser realizados imediatamente testes/exames complementares de diagnóstico da função hepática. A administração de azitromicina deve ser interrompida se surgir disfunção hepática.

Estenose hipertrófica infantil do piloro

Foram notificados casos deestenose hipertrófica infantil do piloro após a utilização de azitromicina em recém-nascidos (tratamento até aos 42 dias de idade). Os pais e os prestadores de cuidados de saúde devem ser aconselhados a informar o médico em caso de vômitos ou irritabilidade durante a alimentação.

Derivados da ergotomina

Em doentes a receber derivados ergotamínicos, a administração concomitante de alguns antibióticos macrólidos poderá desencadear ergotismo. Não existem dados relativos à possibilidade de interação entre a ergotamina e a azitromicina. No entanto, e devido à possibilidade teórica de ergotismo, não devem ser coadministrados os derivados da ergotamina e a azitromicina.

Superinfecções

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

Diarreia associada a *Clostridium difficile*

Foi notificada diarreia associada a *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 de *C. difficile* produtoras de hipertoxinas causam um aumento da morbidade e mortalidade, visto estas infecções poderem ser refractárias à terapêutica antimicrobiana, e ser necessária colectomia.

Deve ser considerado o diagnóstico de colite pseudomembranosa em doentes que desenvolvam diarreia após administração de antibióticos.

É necessária uma análise cuidadosa da história clínica visto terem sido notificados casos de colite pseudomembranosa até mais de 2 meses após a administração de antibióticos.

Compromisso renal

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).

Prolongamento do intervalo QT

Foi identificado 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 macrólidos, incluindo a azitromicina (ver secção 4.8). Desta forma, dado que as seguintes situações podem levar ao aumento do risco de arritmias ventriculares (incluindo torsade de pointes), que podem ser fatais, a azitromicina deve ser utilizada com precaução nos doentes com estados de proarritmia, contínuas especialmente doentes do sexo feminino e idosos, tais como:

- prolongamento QT congénito ou comprovado
- atualmente a receber tratamento com outras substâncias ativas conhecidas por prolongar o intervalo QT tais como antiarrítmicos da classe IA (quinidina e procainamida) e da classe III (dofetilida, amiodarona e sotalol), cisaprida e terfenadina, agentes antipsicóticos tais como a pimozida, antidepressivos tais como o citalopram, e fluoroquinolonas, tais como a moxifloxacina e levofloxacina
- com perturbações eletrolíticas, particularmente em casos de hipocaliemia e hipomagnesiemia
- com bradicardia, arritmias cardíacas clinicamente relevantes ou insuficiência cardíaca grave.

Miastenia gravis

Exacerbações dos sintomas de miastenia grave e aparecimento de síndrome de miastenia foram notificados em doentes a receber tratamento com azitromicina (ver secção 4.8).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Antiácidos: num estudo farmacocinético que investigou os efeitos da administração simultânea de antiácidos e azitromicina, não se observou qualquer efeito na biodisponibilidade total, tendo-se, no entanto, verificado uma redução nos picos séricos de aproximadamente 25%. Em doentes medicados com azitromicina e antiácidos, os dois fármacos não devem ser administrados em simultâneo.

Cetirizina: em doentes saudáveis, a coadministração de azitromicina num regime de 5 dias com cetirizina 20 mg em estado estacionário, não resultou em interações farmacocinéticas nem alterações no intervalo QT.

Didanosina (Didesoxinosina): a coadministração de doses diárias de 1200 mg de azitromicina com 400 mg de didanosina em 6 indivíduos VIH positivos, pareceu não afetar a farmacocinética em equilíbrio dinâmico da didanosina comparativamente ao placebo.

Digoxina e colquicina: foi notificado um aumento dos níveis séricos do substrato da glicoproteína P, como resultado da administração concomitante de antibióticos da classe macrólidos, incluindo a azitromicina, com substratos da glicoproteína P, como a digoxina e a colquicina. Assim, deve ser considerada a possibilidade de um aumento das concentrações séricas da digoxina, se a azitromicina e os substratos da glicoproteína P, tais como a digoxina, forem administrados concomitantemente. É necessária uma monitorização clínica, e possivelmente dos níveis séricos da digoxina, durante o tratamento com azitromicina e após a sua descontinuação.

Ergotamina: Existe uma possibilidade teórica de interação entre a azitromicina e derivados da ergotamina (ver secção 4.4).

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, do metabolito clinicamente ativo, nas células mononucleares de sangue periférico. O significado clínico deste resultado não é claro, mas pode ser benéfico para os doentes.

A azitromicina não interage significativamente com o sistema do citocromo P450 hepático. Não se pressupõe que haja uma interação farmacocinética como se verifica para a eritromicina e outros macrólidos. A indução do citocromo P450 hepático através do complexo citocromo/metabolito não ocorre com a azitromicina. Foram conduzidos estudos farmacocinéticos entre a azitromicina e os seguintes medicamentos conhecidos por sofrerem metabolismo significativo mediado pelo citocromo P450.

Atorvastatina: a coadministração diária de atorvastatina (10 mg) e a azitromicina (500 mg) não alterou as concentrações plasmáticas da atorvastatina (com base na análise da inibição do citocromo HMG CoA-redutase). No entanto, foram notificados casos de rabdomiólise pós-comercialização em doentes a tomar azitromicina com estatinas.

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

Cimetidina: num estudo farmacocinético que investigou os efeitos da administração de uma dose única de cimetidina, 2 horas antes da azitromicina, não se observou alteração na farmacocinética da azitromicina.

Anticoagulantes orais do tipo cumarínico: num estudo de interação farmacocinética, a azitromicina não alterou o efeito anticoagulante de uma dose única de 15 mg de varfarina administrada a voluntários saudáveis. Durante o período de pós-comercialização, foram notificados casos 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 utilizada em 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 $C_{máx}$ e a AUC₀₋₅ da ciclosporina foram significativamente elevadas. Consequentemente, 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 coadministração de uma dose única de 600 mg de azitromicina e 400 mg de efavirenz diariamente, durante 7 dias, não resultou em qualquer interação farmacocinética clinicamente significativa.

Fluconazol: a coadministração com 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 semivida da azitromicina não foram alteradas pela coadministração de fluconazol, mas foi observada uma diminuição, clinicamente não significativa na $C_{máx}$ (18%) da azitromicina.

Indinavir: a coadministração de uma dose única de 1200 mg de azitromicina não teve efeito estatisticamente significativo na farmacocinética de indinavir de 800 mg administrado 3 vezes ao dia durante 5 dias

Metilprednisolona: num estudo farmacocinético de interação realizado em voluntários saudáveis, a azitromicina não teve efeito significativo na farmacocinética da metilprednisolona.

Midazolam: em voluntários saudáveis, a coadministração 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 coadministração de 1200 mg de azitromicina com nelfinavir no estado estacionário (750 mg, 3 vezes ao dia) produziu um aumento das concentrações de azitromicina. Não foram observados efeitos adversos clinicamente significativos e não é necessário um ajuste da dose.

Rifabutina: a coadministração de azitromicina e rifabutina não alterou as concentrações séricas de qualquer um dos fármacos.

Foi observada neutropenia em indivíduos a tomar concomitantemente azitromicina e rifabutina.

Apesar da neutropenia ter sido associada à utilização de rifabutina, não foi estabelecida uma relação causal da associação com a azitromicina (ver secção 4.8).

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

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

Teofilina: não há indicação de qualquer interação farmacocinética clinicamente significativa entre a azitromicina e a teofilina quando coadministradas a voluntários saudáveis.

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

Trimetoprim + Sulfametoxazol: a coadministração de trimetoprim + sulfametoxazol DS (160 mg + 800 mg) durante 7 dias com 1200 mg de azitromicina no Dia 7 não teve efeito significativo na concentração máxima, exposição total ou excreção urinária do trimetoprim ou do sulfametoxazol. As concentrações séricas de azitromicina foram similares às observadas noutros estudos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados da utilização de azitromicina em mulheres grávidas. Em estudos de toxicidade na reprodução, realizados em animais, a azitromicina demonstrou atravessar a placenta, embora não se tenham observado efeitos teratogênicos. A segurança da azitromicina não foi confirmada em relação à utilização da substância ativa durante a gravidez. Deste modo, a azitromicina só deve ser utilizada durante a gravidez se os benefícios forem superiores ao risco.

Amamentação

A informação limitada disponível na literatura publicada indica que a azitromicina está presente no leite humano, com uma dose diária média mais alta estimada entre 0,1 a 0,7 mg/kg/dia. Não foram observados efeitos adversos graves da azitromicina nos lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com azitromicina, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Em estudos de fertilidade realizados em ratos, a redução da taxa de gravidez foi verificada após a administração de azitromicina. É desconhecida a relevância deste resultado em humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existe evidência que sugira que a azitromicina possa ter um efeito na capacidade do doente conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A tabela abaixo apresenta as reações adversas identificadas através da experiência em ensaios clínicos e o período pós-comercialização por classe de sistema de órgãos e frequência. As reações 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequências, os efeitos indesejáveis encontram-se por ordem decrescente de gravidade. Reações adversas possíveis ou provavelmente associadas à azitromicina através da experiência em ensaios clínicos e do período pós-comercialização:

	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e			Candidíase,		Colite

infestações			infecção vaginal, pneumonia, infecção fúngica, infecção bacteriana, faringite, gastroenterite, perturbação respiratória, rinite, candidíase oral		pseudomembranosa (ver secção 4.4)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		Trombocitopenia, anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário			Angioedema, hipersensibilidade		Reação anafilática (ver secção 4.4)
Doenças do metabolismo e da nutrição			Anorexia		
Perturbações do foro psiquiátrico			Nervosismo, insónias	Agitação	Agressividade, ansiedade, delírio, alucinação
Doenças do sistema nervoso			Cefaleias	Tonturas, sonolência, disgeusia, parestesia	Síncope, convulsões, hipostesia, hiperatividade psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia grave (ver secção 4.4)
Afeções oculares			Compromisso visual		
Afeções do ouvido e do			Afeção da audição,		Compromisso auditivo

labirinto			vertigens		incluindo surdez e/ou acufenos
Cardiopatias			Palpitações		Torsade de Pointes e arritmia (ver secção 4.4), incluindo taquicardia, ventricular, intervalo QT prolongado no eletrocardiograma (ver secção 4.4)
Vasculopatias			Afrontamentos		Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Dispneia, epistaxis		
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Vómitos, dor abdominal, náuseas	Obstipação, flatulência, dispepsia, gastrite, disfagia, distensão abdominal, boca seca, eructação, ulceração da boca, hipersecreção salivar		Pancreatite, descoloração da língua
Afeções hepatobiliares			Hepatite	Função Hepática anormal, icterícia colestática	insuficiência hepática (que pode raramente resultar em morte) (ver secção 4.4), hepatite fulminante, necrose hepática

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupções, prurido, urticária, dermatite, xerose, hiperidrose	Pustulose exantemática generalizada aguda reação de fotossensibilidade, reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (ver secção 4.4)	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme,
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivo			Osteoartrite, mialgia, dorsalgia dor cervical		Artralgia
Doenças renais e urinárias			Disúria, dor renal		Falência renal aguda, nefrite intersticial
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Metrorragia, doença testicular		
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Edema, astenia, indisposição, cansaço, edema facial, dores no peito, pirexia, dores, edema periférico		
Exames complementares		Número de linfócitos	Aspartato aminotransferase		

res de diagnóstico		diminuído Número de eosinófilos aumentado bicarbonato no sangue diminuído, Basófilos aumentados Monócitos aumentados Neutrófilos aumentados	a se aumentada Alaninaminotransferase aumentada Bilirrubinemia aumentada Urémia Creatininemia aumentada Valores de potássio no sangue anómalos Fosfatase alcalina no sangue aumentada Cloreto aumentado Glucose aumentada Plaquetas aumentadas Hematócrito diminuído Bicarbonato aumentado Valores de sódio anómalos		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Complicações Pós-procedimento		

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco

do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os acontecimentos adversos registados com doses superiores às recomendadas foram semelhantes aos observados com doses normais.

Tratamento

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 ação

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

A azitromicina liga-se ao ARN 23S da subunidade ribossomal 50S. Bloqueia a síntese proteica por inibição do passo transpeptidação/translocação da síntese proteica e pela inibição da formação da subunidade ribossomal 50S.

Eletrofisiologia cardíaca

O prolongamento do intervalo QTc foi estudado num ensaio aleatorizado, paralelo e controlado por placebo, realizado em 116 indivíduos saudáveis que receberam cloroquina

(1000 mg) em monoterapia como em combinação com a azitromicina (500 mg, 1000 mg e 1500 mg uma vez por dia). A coadministração de azitromicina aumentou o intervalo de QTc em função da dose e da concentração. Em comparação com a cloroquina em monoterapia, os aumentos máximos médios (limite superior de confiança de 95%) de QTcF foram de 5 (10) ms, 7 (12) ms e 9 (14) ms com a coadministração de 500 mg, 1000 mg e 1500 mg, de azitromicina, respetivamente.

Mecanismo de resistência

Os dois mecanismos de resistência mais frequentemente encontrados para os macrólidos, incluindo a azitromicina, são modificações do alvo (mais frequentemente por metilação do ARN ribossomal 23S) e efluxo ativo. A ocorrência destes mecanismos de resistência varia de espécie para espécie e dentro da mesma espécie, a frequência da resistência varia por localização geográfica.

A modificação ribossomal mais importante que determina a ligação enfraquecida dos macrólidos é a dimetilação pós transcrição na posição N6 da adenina no nucleótido A2058 (sistema de numeração da *E. coli*) do ARN ribossomal 23S por metilases codificadas pelos genes *erm* (eritromicina ribossoma metilase). As modificações ribossômicas normalmente determinam a resistência cruzada (fenótipo MLSB) a outras classes de antibióticos cujos locais de ligação ribossômica se sobrepõem às dos macrólidos: as lincosaminas (incluindo a clindamicina) e a estreptogramina B (que inclui, por exemplo, a quinupristina, componente da quinupristina-dalfopristina). Diferentes genes *erm* estão presentes em diferentes espécies bacterianas, em particular estreptococos e estafilococos. A suscetibilidade aos macrólidos pode também ser afetada por alterações mutacionais encontradas menos frequentemente nos nucleótidos A2058 e A2059, e em outras posições do ARN ribossomal 23 S, ou na subunidade ribossomal extensa das proteínas ribossômicas L4 e L22. As bombas de fluxo ocorrem num número de espécies, incluindo Gram-negativos, tais como *Haemophilus influenzae* (onde podem determinar intrinsecamente CIM (concentração inibitória mínima) (mais elevadas) e estafilococos. Nos estreptococos e enterecocos, a bomba de fluxo que reconhece os membros 14 e 15 dos macrólidos (que inclui, respetivamente, eritromicina e azitromicina) é codificada pelos genes *mef(A)*.

Suscetibilidade antibacteriana

A metodologia para determinar a suscetibilidade *in vitro* das bactérias à azitromicina inclui métodos de diluição (determinação da CIM) e métodos de suscetibilidade dos discos. Tanto o CLSI como o EUCAST fornecem critérios interpretativos para estes métodos.

Com base num número de estudos, é recomendado que a atividade *in vitro* da azitromicina seja testada a temperatura ambiente, para assegurar o pH fisiológico do meio de crescimento. Tensões de CO₂ elevado, como regularmente utilizado para os estreptococos e anaeróbios, e ocasionalmente para outras espécies, resultam numa redução do pH do meio. Este acontecimento tem um grande efeito adverso na potência aparente da azitromicina relativamente a outros macrólidos.

Breakpoints

Os breakpoints de suscetibilidade do EUCAST para a azitromicina, com base na determinação da CIM, estão listados na tabela abaixo.

Breakpoints de suscetibilidade EUCAST para a azitromicina

CIM (mg/l)		
	Suscetível	Resistente
<i>Staphylococcus species.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
Estreptococos betahemolíticos a	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12$	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$

a Inclui grupos A, B, C, G.

EUCAST = Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana;

CIM = Concentração inibitória mínima.

Fonte: Sítio da internet do EUCAST.

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 2,0, válida a partir de 01-01-2012

www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint_table_v_2,0_120221.pdf

Espetro antibacteriano:

A prevalência de resistência adquirida pode variar geográfica e temporalmente para as espécies selecionadas, devendo existir informação local sobre esta, especialmente quando se trata de infeções 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 infeções é questionável.

A azitromicina demonstra resistência cruzada com isolados gram-positivos resistentes à eritromicina.

Como referido acima algumas alterações ribossómicas determinam resistência cruzada com outras classes de antibióticos cujos locais de ligação ribossómica se sobrepõem aos macrólidos: as lincosaminas (incluindo a clindamicina) e a estreptogramina B (que inclui, por exemplo, a quinupristina, componente da quinupristina/dalfopristina). Verificou-se uma diminuição na suscetibilidade dos macrólidos ao longo do tempo, em particular em *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, e foi também observado em estreptococos do grupo viridans e *Streptococcus agalactiae*.

Espécies frequentemente suscetíveis à azitromicina incluem:

Bactérias aeróbias facultativas Gram-positivo (isolados suscetíveis à eritromicina): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae**, *S. pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**, outros estreptococos betahemolíticos (grupos C, F, G) e estreptococos do grupo viridans. Isolados resistentes aos macrólidos são encontrados com relativa frequência entre as bactérias aeróbias facultativas Gram-positivo, em particular *S. aureus* resistentes à metilina (MRSA) e *S. pneumoniae* resistentes à penicilina (PRSP)

Bactérias aeróbias facultativas gram-negativas: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi**, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae**, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis** e *Neisseria gonorrhoeae**. *Pseudomonas* spp. e enterobactérias são inerentemente resistentes à azitromicina, no entanto a azitromicina tem sido utilizada para tratar infeções por *Salmonella enterica*.

Anaeróbias: *Clostridium perfringens*, *peptostreptococcus* spp. e *Prevotella bivia*.

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

Patogénios oportunistas associados à infeção VIH: MAC* e os microrganismos eucarióticos, *Pneumocystis jirovecii* e *Toxoplasma gondii*.

* Espécies para as quais foi demonstrada eficácia da azitromicina em ensaios clínicos

População pediátrica

Após a avaliação de estudos realizados em crianças, a utilização de azitromicina não é recomendada para o tratamento da malária, nem em monoterapia nem em associação com medicamentos à base de cloroquina ou artemisinina. Não foi estabelecida a não inferioridade da azitromicina em relação aos fármacos antimaláricos recomendados no tratamento da malária não complicada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A azitromicina, administrada por via oral em humanos, é largamente distribuída por todo organismo; a sua biodisponibilidade é de, aproximadamente, 37%. Os picos séricos atingem-se entre as 2-3 horas. A semivida plasmática de eliminação terminal reflete a semivida de depleção tecidual de 2 a 4 dias.

Distribuição

Em estudos realizados em animais, observaram-se elevadas concentrações de azitromicina nos fagócitos. Em modelos experimentais, foram libertadas concentrações mais elevadas de azitromicina durante a fagocitose ativa do que de fagócitos não estimulados. Em animais de laboratório, este facto resulta na libertação de quantidades elevadas de azitromicina no local da infeção.

Estudos farmacocinéticos demonstraram níveis, acentuadamente, mais elevados de azitromicina nos tecidos do que no plasma (até 50 vezes o valor máximo de concentração observada no plasma), indicando que o fármaco se liga fortemente aos tecidos. As concentrações em tecidos alvo, tais como pulmões, amígdalas e próstata excedem as CIM90 dos agentes patogénicos mais prováveis, após a administração duma dose única de 500 mg.

Eliminação

A semivida de eliminação terminal do plasma reflete aproximadamente a semivida de depleção do tecido de 2 a 4 dias. Aproximadamente 12% da dose administrada por via intravenosa é eliminada como substância inalterada na urina, ao longo de 3 dias, maioritariamente, nas primeiras 24 horas.

Após a administração oral a excreção biliar da azitromicina é uma das principais vias de eliminação do fármaco inalterado. Observaram-se concentrações muito elevadas de fármaco inalterado na bÍlis humana, juntamente com 10 metabolitos formados por N- e O- desmetilação, por hidroxilação dos anéis de desosamina e aglÍcona, e por clivagem do conjugado cladinose. A comparação dos doseamentos efetuados em tecidos, por HPLC e ensaios microbiológicos, sugerem que os metabolitos não tomam parte na atividade microbiológica da azitromicina.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos

Em voluntários idosos (>65 anos), comparativamente com voluntários mais jovens (<40 anos), os valores das AUCs apresentaram-se ligeiramente mais elevados, após um regime posológico de 5 dias, não tendo sido, este facto, considerado como clinicamente significativo, pelo que, não é recomendado o ajuste da dose.

Compromisso renal

A farmacocinética da azitromicina em indivíduos com compromisso renal ligeiro a moderado (TFG 10 – 80 ml/min) não foi afetada, 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 µg x h/ml vs. 11,7 µg x h/ml), C_{máx} (1,0 µg/ml vs. 1,6 µg/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.

Afeção hepática

Em doentes com afeção hepática ligeira (Classe A) a moderada (Classe B) não se observaram alterações acentuadas na farmacocinética sérica da azitromicina em comparação com doentes com função hepática normal. Naqueles doentes a eliminação urinária de azitromicina tende a 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 (por ex. nos olhos, nos gânglios das raÍzes dorsais, 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 cessação do tratamento

com a azitromicina. O significado deste facto, para os animais e para os humanos, é desconhecido.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Amido pré-gelatinizado, amido de milho, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, fosfato cálcico dibásico anidro, hipromelose, dióxido de titânio, triacetato de glicerol.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C, na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 2 e de 3 comprimidos acondicionados em blister de PVC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ALTER, S.A.
Estrada Marco do Grilo
Zemouto
2830 Coia

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APROVADO EM 04-06-2021 INFARMED

AZITROMICINA ALTER 500 mg Comprimidos revestidos

Nº de registo: 4265989 - 2 comp, comprimido revestido, 500 mg, blister PVC/Alumínio

Nº de registo: 4266086 - 3 comp, comprimido revestido, 500 mg, blister PVC/Alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 Janeiro 2003

Data da última renovação: 18 Dezembro 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO