

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Zithromax IV 500 mg pó para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 524,1 mg de azitromicina di-hidratada que, após reconstituição, dá origem a uma solução doseada a 100 mg/ml.

### Excipientes com efeito conhecido

Zithromax IV 500 mg pó para solução para perfusão contém 114 mg de sódio por cada frasco para injetáveis.

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 microrganismos 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 microrganismos sensíveis, em doentes que necessitem de terapêutica inicial intravenosa.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

##### *Adultos*

A dose recomendada de Zithromax IV 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 500 mg 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 Zithromax IV (para o tratamento de doentes adultos com doença inflamatória pélvica é de 500 mg 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.

##### *População pediátrica*

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

### Modo de administração

Zithromax IV após reconstituição e diluição destina-se a ser administrado por perfusão intravenosa. Não administrar em bólus intravenoso ou como injeção intramuscular (ver secção 4.4).

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

Para instruções relativas à reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### Populações especiais:

#### *Doentes idosos*

Nos doentes idosos é utilizada a mesma dose que nos doentes adultos. Uma vez que os doentes idosos podem apresentar estados proarrítmicos, recomenda-se um cuidado 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 é normal (ver secção 4.4).

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à azitromicina, à eritromicina, a qualquer antibiótico da classe dos macrólidos ou quetólidos 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), e reações dermatológicas incluindo Pustulose Exantemática 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 principal via 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 poderiam apresentar doença hepática pré-existente ou ter tomado outros medicamentos hepatotóxicos.

No caso de sinais e sintomas de disfunção hepática, tais como rápido desenvolvimento de astenia associada com icterícia, urina escura, tendência para hemorragias ou encefalopatia hepática, devem

ser realizados imediatamente testes/análises à função hepática. A administração de azitromicina deve ser interrompida em caso de aparecimento de disfunção hepática.

#### Estenose hipertrófica infantil do piloro

Foram notificados casos de estenose 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 tratados com derivados da ergotamina, a coadministração de alguns antibióticos 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 deverão ser coadministrados derivados de ergotamina e Zithromax.

#### Superinfecção

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 a utilização 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 infeções poderem ser refratárias à terapêutica antimicrobiana, e ser necessária colectomia.

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

#### 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 proarrítmicas contínuas, especialmente doentes do sexo feminino e idosos, tais como:

- com prolongamento QT congénito ou documentado
- atualmente em tratamento com outras substâncias ativas conhecidas por prolongar o intervalo QT, tais como antiarrítmicos de classe IA (quinidina e procainamida) e classe III (dofetilida, amiodarona e sotalol) cisaprida e terfenadina, fármacos antipsicóticos (tais como a pimozida), antidepressivos (tais como o citalopram) e fluoroquinolonas (tais como a moxifloxacina e levofloxacina)
- com distúrbio eletrolítico, particularmente em casos de hipocaliemia e hipomagnesemia
- com bradicardia, arritmia cardíaca clinicamente relevantes ou insuficiência cardíaca grave.

#### Miastenia grave

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).

#### Utilização em crianças

A segurança e eficácia de azitromicina intravenosa para o tratamento de infeções em crianças não se encontram estabelecidas.

#### Administração intravenosa

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 intravenoso ou injeção intramuscular (ver secções 4.2 e 6.6).

#### Informação sobre excipiente

Zithromax IV 500 mg pó para solução para perfusão contém 114 mg de sódio por cada frasco para injetáveis, equivalente a 5,7% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Zithromax IV 500 mg pó para solução para perfusão pode ser preparado adicionalmente para administração com soluções contendo sódio (ver secção 6.6) e isto deve ser levado em consideração em relação à quantidade total de sódio de todas as fontes que será administrada ao doente.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

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 24%. Em doentes em tratamento 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 (Dideoxinosina): a coadministração de doses diárias de 1200 mg de azitromicina com 400 mg de didanosina a 6 doentes com VIH-positivo, pareceu não afetar a farmacocinética em estado estacionário 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 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 interação farmacocinética como se verifica com a eritromicina e outros macrólidos. A indução do citocromo P450 hepático ou a inativação da via 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, duas 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  $AUC_{0-5}$  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 aumento das concentrações de azitromicina. Não foram observados efeitos adversos clinicamente 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 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 no Dia 2 com 0,125 mg de triazolam também 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 relativos à 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 teratogénicos. A segurança da azitromicina não foi confirmada no que se refere 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, foi observado uma redução das taxas de gravidez após a administração de azitromicina. É desconhecida a relevância deste acontecimento para os seres 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 relacionadas com a azitromicina com base na experiência de ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização:

	Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )	Frequentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raros ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Desconhecido
Infeções e infestações			Candidíase Infeção vaginal Pneumonia Infeção fúngica Infeção bacteriana Faringite Gastroenterite Perturbação respiratória Rinite Candidíase oral		<i>Colite pseudomembranosa</i> (ver secção 4.4)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia Neutropenia Eosinofilia		<i>Trombocitopenia</i> <i>Anemia hemolítica</i>
Doenças do sistema imunitário			Angioedema Hipersensibilidades		<i>Reação anafilática</i> (ver secção 4.4)
Doenças do metabolismo e da nutrição			Anorexia		
Perturbações do foro psiquiátrico			Nervosismo Insónia	Agitação	<i>Agressividade</i> <i>Ansiedade</i> Delírio Alucinação
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias	Tonturas Sonolência Disgeusia Parestesia		<i>Síncope</i> <i>Convulsões</i> Hipoestesia <i>Hiperatividade psicomotora</i> <i>Anosmia</i> <i>Ageusia</i>

					<i>Parosmia</i> <i>Miastenia grave</i> (ver secção 4.4)
Afeções oculares			Compromisso visual		
Afeções do ouvido e do labirinto			Afeção do ouvido Vertigem		Compromisso auditivo, incluindo surdez e/ou acufenos
Cardiopatias			Palpitações		<i>Torsades de pointes</i> (ver secção 4.4) <i>Arritmia</i> (ver secção 4.4) <i>incluindo taquicardia ventricular</i> <i>Intervalo QT prolongado no ECG</i> (ver secção 4.4)
Vasculopatias			Afrontamentos		<i>Hipotensão</i>
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Dispneia Epistaxe		
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Vómitos Dor abdominal Náusea	Obstipação Flatulência Dispepsia Gastrite Disfagia Distensão abdominal Boca seca Eructação Úlceras na boca Hipersecreção salivar		<i>Pancreatite</i> <i>Alteração da cor da língua</i>
Afeções hepatobiliares				Função hepática anómala <i>Icterícia colestática</i>	<i>Insuficiência hepática (algumas das quais resultaram raramente em morte)</i> (ver secção 4.4) <i>Hepatite fulminante</i> <i>Necrólise hepática</i>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea Prurido Urticária Dermatite Xerose cutânea Hiperidrose	<i>Pustolose</i> <i>Exantemas a Aguda Generalizada</i> , Reação de fotossensibilidade	<i>Síndrome de Stevens-Johnson</i> <i>Necrólise epidérmica tóxica</i> <i>Eritema multiforme</i>



				<i>Reação medicamento sa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (ver secção 4.4)</i>	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Osteoartrite Mialgia Dorsalgia Dor cervical		Artralgia
Doenças renais e urinárias			Disúria Dor renal		<i>Falência renal aguda Nefrite intersticial</i>
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Metrorragia Doença testicular		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Dor no local de injeção Inflamação no local de injeção	Edema Astenia Mal-estar Fadiga Edema da face Dor torácica Pirexia Dor Edema periférico		
Exames complementares de diagnóstico		Número de linfócitos diminuído Número de eosinófilos aumentado Bicarbonato no sangue diminuído Basófilos no sangue aumentados Monócitos aumentados Neutrófilos aumentados	Aspartato aminotransferase aumentada Alaninaminotransferase aumentada Bilirrubinemia aumentada Uremia Creatininemia aumentada Valores de potássio no sangue anómalos Fosfatase alcalina no sangue aumentada Cloreto aumentado Glucose aumentada Plaquetas aumentadas Hematócrito diminuído Bicarbonato no		

			sangue aumentado Valores de sódio anómalos		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Complicação pós-intervenção		

#### 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. através de:

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](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

### Sintomas

Os acontecimentos adversos observados com doses mais elevadas do que as 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. 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 a 9-deoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeitromicina A. O peso molecular é 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 médios máximos (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 ribossómicas normalmente determinam a resistência cruzada (fenótipo MLSB) a outras classes de antibióticos cujos locais de ligação ribossómica 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 ribossómicas L4 e L22.

As bombas de fluxo ocorrem num número de espécies, incluindo Gram-negativo, 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 CO<sub>2</sub> 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>	≤ 0,25	> 0,5

	CIM (mg/L)	
	Suscetível	Resistente
Estreptococos beta-hemolíticos <sup>a</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

<sup>a</sup> 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](http://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-positivo resistentes à eritromicina. Como referido acima algumas alterações ribossómicas determinam a 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 beta-hemolíticos (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 meticilina (MRSA) e *S. pneumoniae* resistentes à penicilina (PRSP)

Bactérias aeróbias facultativas Gram-negativo: *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*.

Patógenos 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

### 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 foram 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 probenecida) 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.

### 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.

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  $C_{\text{máx}} \pm D$  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  $\text{AUC}_{24}$  de  $9,60 \pm 4,80 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

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

### Distribuição

Em estudos no modelo animal, foram detetadas concentrações elevadas de azitromicina nos fagócitos. Em modelos experimentais, são 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 concentrações elevadas de azitromicina no local da infeção.

Estudos de farmacocinética demonstraram níveis de azitromicina acentuadamente, mais elevado 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, tais como pulmões, amígdalas e próstata excedem as CIM90 para os agentes patogénios prováveis após uma dose de 500 mg. Foram detetadas concentrações elevadas de azitromicina no tecido ginecológico 96 horas após uma dose oral única de 500mg de azitromicina.

#### Eliminação

Num estudo de doses múltiplas em 12 voluntários normais, utilizando um regime de 500 mg (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 detetadas concentrações muito elevadas de fármaco inalterado na bília 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 atividade microbiológica da azitromicina.

#### Farmacocinética em populações especiais

##### *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.

##### *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 AUC<sub>0-120</sub> (8,8 µg x h/ml vs. 11,7 µg x h/ml), C<sub>máx</sub> (1,0 µg/ml vs. 1,6 µg/ml) e Cl<sub>r</sub> (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 há evidência de alteração acentuada na farmacocinética sérica da azitromicina, comparando com os que apresentam função hepática normal. Naqueles doentes, a eliminação urinária de 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 a azitromicina. O significado deste facto, para os animais e para os humanos, é desconhecido.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

## 6.1. Lista dos excipientes

Ácido cítrico anidro  
Hidróxido de sódio

## 6.2 Incompatibilidades

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

## 6.3 Prazo de validade

3 anos

Após reconstituição a solução concentrada (de acordo com as instruções): a azitromicina sob a forma de pó para solução para perfusão é estável química e fisicamente durante 24 horas, quando conservada abaixo de 30°C. Quando diluído de acordo com as instruções, resulta numa solução química e fisicamente estável durante 24 horas 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 de 2°C a 8°C, a não ser que a reconstituição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Zithromax IV é acondicionado em embalagens de 1 e 10 frascos para injetáveis de vidro tipo I de 10 ml, fechados com tampas de borracha e selados com cápsulas de alumínio.

## 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 injetáveis estéril e deve ser agitado até o pó se dissolver. Recomenda-se a utilização de uma seringa padronizada de 5 ml (não automatizada) para assegurar que sejam retirados exatamente os 4,8ml de água para injetáveis estéril. Cada ml da solução reconstituída contém 100mg de azitromicina.

A estabilidade química e física do medicamento reconstituído foi demonstrada para 24 horas a 30°C. Quando diluído de acordo com as instruções, resulta numa solução química e fisicamente estável durante 24 horas a 30°C ou durante 7 dias se mantida sob refrigeração (5°C). No entanto, do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo e condições de conservação antes da administração são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem exceder as 24 horas a 2°C -8°C, a não ser que a reconstituição e diluição tenham ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

### Diluição

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

Para obter uma concentração de azitromicina entre 1,0-2,0 mg/ml, transferir 5 ml da solução de azitromicina a 100 mg/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 20 mEq 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 inspecionados 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.

Zithromax IV não deve ser administrado em bólus ou em injeção intramuscular.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Lagoas Park, Edifício 10  
2740-271 Porto Salvo  
Portugal

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nº de registo: 3486982 - 1 unidade, pó para solução para perfusão, 500 mg, frasco para injetáveis de vidro tipo I de 10 ml

Nº de registo: 5462569 - 10 unidades, pó para solução para perfusão, 500 mg, frasco para injetáveis de vidro tipo I de 10 ml

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 24 de janeiro de 2001



**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

14 de abril de 2021