

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zithromax 500 mg comprimido revestido por película

Zithromax 40 mg/ml pó para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 524,1 mg de azitromicina di-hidratada equivalente a 500 mg de azitromicina base.

Os frascos de pó para suspensão oral contêm 209,64 mg/5ml de azitromicina di-hidratada equivalente a 200 mg/5 ml de azitromicina base. Cada 5 ml da suspensão oral contém 3,87 g de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Os comprimidos de Zithromax apresentam uma forma capsular, gravados com “ZTM500” numa das faces e “Pfizer” na outra.

Pó para suspensão oral.

O pó para suspensão oral de Zithromax apresenta-se como um pó seco que, após reconstituição com água, produz uma suspensão branca ou quase branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zithromax está indicado 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).

Zithromax está indicado 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

Zithromax deverá ser administrado numa única toma diária.

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

Os comprimidos e o pó para suspensão oral 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 500 mg, durante 3 dias.

População pediátrica

A dose total em crianças é de 30 mg/kg administrada em frações diárias de 10 mg/kg, durante 3 dias.

Em crianças com peso inferior a 15 kg a suspensão de Zithromax deverá ser medida tão exatamente quanto possível. Em crianças a suspensão de Zithromax deve ser administrada de acordo com o esquema seguinte:

Peso (Kg)	Dose diária	Duração do tratamento	Embalagem de:
<15	10 mg/kg	3 dias	600 mg/15 ml
15-25	200 mg (5 ml)		
26-35	300 mg (7,5 ml)		1200 mg/30 ml
36-45	400 mg (10 ml)		
>45	Mesmo regime que o adulto		

Os comprimidos de Zithromax só deverão ser administrados a crianças com peso corporal superior a 45 kg.

Tratamento da otite média aguda em crianças

Alternativamente ao tratamento em dose diária de 10 mg/kg, durante 3 dias, recomenda-se a dose total de 30 mg/kg em toma única, conforme indicado na seguinte tabela:

Peso (Kg)	Dose única	Embalagem de:
5-20	30 mg/kg	600 mg/15 ml
21-45		1200 mg/30 ml

Em doentes pediátricos com faringite estreptocócica, a azitromicina administrada numa única dose de 10 mg/kg/dia ou 20 mg/kg/dia, durante 3 dias, mostrou ser eficaz; no entanto, não deve ser excedida a dose diária de 500 mg. Em ensaios clínicos comparando estes dois regimes posológicos foi observada eficácia clínica semelhante, mas verificou-se uma erradicação bacteriana superior com a dose de 20 mg/kg/dia. No entanto, a penicilina é o fármaco de eleição habitual no tratamento da faringite por *Streptococcus pyogenes*, incluindo profilaxia da febre reumática.

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 uma taxa de filtração glomerular (TFG) de 10 a 80 ml/min. A azitromicina deve ser administrada com precaução a doentes com 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 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 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 poderiam apresentar doença hepática pré-existente ou podem 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 ergotamina

Em doentes tratados com derivados da ergotamina, a coadministração 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 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 ser considerado o diagnóstico de colite pseudomembranosa em doentes que desenvolvam diarreia após a administração de antibióticos.

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

Compromisso renal

Em doentes com uma 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 contínua especialmente em 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).

Zithromax 40 mg/ml pó para suspensão oral contém sacarose (3,87 g/5 ml de suspensão reconstituída).

Precaução em doentes diabéticos: 5 ml de suspensão reconstituída de Zithromax 40 mg/ml pó para suspensão oral contém 3,87 g de sacarose.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Zithromax 40 mg/ml pó para suspensão oral e Zithromax 500 mg comprimidos revestidos por película contêm menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, são praticamente “isentos 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 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 para 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, 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 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 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

Em estudos de toxicidade na reprodução, realizados em animais, a azitromicina demonstrou atravessar a placenta, embora não se tenham observado efeitos teratogénicos.

Existe uma grande quantidade de dados de estudos observacionais efetuados em diversos países sobre a exposição à azitromicina durante a gravidez comparativamente à não utilização de antibióticos ou à utilização de outro antibiótico durante o mesmo período. Embora a maioria dos estudos não sugira uma associação com efeitos adversos fetais, tais como malformações congénitas major ou malformações cardiovasculares, existem evidências epidemiológicas limitadas de um risco aumentado de aborto após exposição à azitromicina no início da gravidez.

A azitromicina apenas deve ser utilizada durante a gravidez se for clinicamente necessário e se for de esperar que o benefício do tratamento ultrapasse quaisquer riscos ligeiramente aumentados que possam existir.

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 Hipersensibilidade		<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> <i>Delírio</i> <i>Alucinação</i>
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias	Tonturas Sonolência Disgeusia Parestesia		<i>Síncope</i> <i>Convulsões</i> <i>Hipoestesia</i> <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) incluindo <i>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 Hiperidrose	<i>Pustolose</i> <i>Exantemas a Aguda Generalizada</i> , Reação de fotossensibilidade <i>Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)</i> (ver secção 4.4)	<i>Síndrome de Stevens-Johnson</i> <i>Necrólise epidérmica tóxica</i> <i>Eritema multiforme</i>

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Osteoartrite Mialgia Dorsalgia Dor cervical		Artralgia
Doenças renais e urinárias			Disúria Dor renal		<i>Falência renal aguda</i> <i>Nefrite intersticial</i>
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Metrorragia Doença testicular		
Perturbações gerais e alterações no local de administração			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 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 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

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. 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-9a-aza-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-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 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>	≤ 0,25	> 0,5
Estreptococos beta-hemolíticos ^a	≤ 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

^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 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.

A azitromicina demonstra resistência cruzada com isolados gram-positivo resistentes à eritromicina. Como referido acima algumas alterações ribossômicas determinam a resistência cruzada com outras classes de antibióticos cujos locais de ligação ribossômica 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 infecções 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 aglicona, 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 uma TFG 10 a 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 uma TFG <10 ml/min e TFG >80 ml/min.

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

Comprimidos

Amido pré-gelificado,
Hidrogenofosfato de cálcio,
Croscarmelose sódica,
Estearato de magnésio,
Laurilsulfato de sódio.

Revestimento: Opadry II branco (Y-30-18037): lactose, hidroxipropilmetilcelulose, triacetina e dióxido de titânio (E171).

Pó para suspensão oral

Sacarose (1,94 g por 100 mg dose),
Fosfato trissódio,
Hidroxipropilcelulose,
Goma xantana,
Aroma de cereja,
Aroma de baunilha
Aroma de banana.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Comprimidos: 2 anos.

Pó para Suspensão Oral: 3 anos para o pó seco e 5 dias para o medicamento reconstituído.

6.4 Precauções especiais de conservação

Comprimidos: Conservar a uma temperatura inferior a 30°C.

Pó para suspensão oral: Conservar o pó e a suspensão reconstituída a uma temperatura inferior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos

Os comprimidos são acondicionados num dos seguintes sistemas de embalagem:

- a) Blister opaco de PVC/folha de alumínio
- b) Blister transparente de PVC/folha de alumínio

Pó para suspensão oral

O pó para suspensão oral é acondicionado em frascos de polietileno de alta densidade.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Comprimidos

Os comprimidos deverão ser engolidos inteiros.

Pó para suspensão oral

Agitar o frasco para desprender o pó. Para o frasco de 600 mg, adicionar 9 ml de água; para o de 900 mg, adicionar 12 ml de água; para o de 1200 mg, adicionar 15 ml de água; para o frasco de 1500 mg, adicionar 19 ml de água. Agitar bem. Agitar sempre antes de utilizar.

Para as crianças com peso inferior a 15 kg, a dose de suspensão de Zithromax deverá ser medida tão exatamente quanto possível, utilizando a seringa doseadora fornecida e, para crianças pesando 15 ou mais quilos, a suspensão de Zithromax deverá ser administrada utilizando a colher-medida fornecida.

Posologia de dose única de 30 mg/kg para o tratamento da otite média aguda em crianças: usar o dispositivo de medida fornecido na embalagem (colher-medida ou seringa doseadora), de forma a medir a quantidade correta de suspensão. Poderá ser necessário encher este dispositivo várias vezes, de forma a perfazer a dose completa prescrita. Para instruções detalhadas sobre a utilização do pó para suspensão oral, ver o Folheto Informativo do doente incluso na embalagem.

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. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zithromax Comprimidos:

Nº de registo: 4576385 - 2 comp, comprimido revestido por película, 500 mg, blister

Nº de registo: 2521284 - 3 comp, comprimido revestido por película, 500 mg, blister

Zithromax Pó para suspensão oral:

Nº de registo: 2248284 - 1 frasco de 600 mg, pó para suspensão oral, 40 mg/ml

Nº de registo: 2248383 - 1 frasco de 900 mg, pó para suspensão oral, 40 mg/ml

Nº de registo: 4576286 - 1 frasco de 1200 mg, pó para suspensão oral, 40 mg/ml

Nº de registo: 3969581 - 1 frasco de 1500 mg, pó para suspensão oral, 40 mg/ml

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

Pó para suspensão oral

Data da primeira autorização: 21 de novembro de 1994

Data da última renovação: 31 de março de 2002

Comprimidos

Data da primeira autorização: 02 de julho de 1997

Data da última renovação: 31 de março de 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

28 de junho de 2023