

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Azitromicina Altan 500 mg pó para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco contém 500 mg de azitromicina base (equivalente a 524 mg de azitromicina di-hidratada) que, após reconstituição, dá origem a uma solução de azitromicina base a 100 mg/mL.

Excipientes com efeito conhecido: cada frasco para injetáveis contém 101,5 mg de sódio (na forma de hidróxido de sódio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão.

O pó é de cor branca ou esbranquiçada.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Azitromicina Altan 500 mg pó para solução para perfusão, está indicado em adultos para o tratamento das seguintes infeções causadas por microrganismos sensíveis (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1):

- Pneumonia adquirida na comunidade
- Doença pélvica inflamatória, quando os outros antibióticos comumente usados são considerados inadequados.

Devem ser consideradas as recomendações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antimicrobianos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A posologia e duração do tratamento é detalhada a seguir: Estas são estabelecidas com base na idade, peso, gravidade e local da infeção, bem como a sensibilidade do microrganismo. Existem diversas apresentações para administração oral.

#### *Adultos*

	<b>Resumo da Posologia</b>
Pneumonia adquirida na comunidade	Duração do Tratamento: 7 – 10 dias. Administrar 500 mg por dia numa única perfusão diária pelo menos durante 1 ou 2 dias consecutivos. Seguidamente, administrar 500 mg por dia numa única dose oral pelo menos durante 5 dias consecutivos.
Doença pélvica inflamatória	Duração do Tratamento: 1 – 2 dias. Seguidamente, administrar 250 mg por dia numa única dose oral pelo menos durante 5 dias consecutivos até completar um tratamento de 7 dias.

#### *Idosos*

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

#### *Doentes com insuficiência renal*

Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (TFG 10 - 80 mL/min) não é necessário ajuste de dose (ver secção 4.4).

#### *Pacientes com insuficiência hepática*

Nos doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada (Classe Child-Pugh A ou B) não é necessário ajuste de dose (ver secção 4.4).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia deste medicamento não se encontram estabelecidas para esta população (ver secção 4.4).

#### Modo de administração

Via intravenosa.

Reconstituir e diluir antes de usar. As instruções de reconstituição do medicamento podem ser consultadas na secção 6.6.

Administrar por perfusão intravenosa durante, pelo menos, 60 minutos. A concentração da solução e velocidade de perfusão para este medicamento deve ser 1 mg/mL durante 3 horas ou 2 mg/mL durante 1 hora. Não administrar por bólus ou injeção intramuscular (ver secções 4.4 e 6.6).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à azitromicina, à eritromicina, ou 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 e anafilaxia (raramente fatais), e reações dermatológicas incluindo Pustulose Exantematosa Generalizada Aguda, síndrome de Stevens-Johnson e 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 tratamento com azitromicina deve ser descontinuado e dever 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 à função hepática. A administração de azitromicina deve ser interrompida em caso de aparecimento de disfunção hepática ou na presença de sinais e sintomas da mesma.

#### 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 administrados concomitantemente.

#### Superinfecção

Como acontece com outros antibióticos, é recomendada a observação de sinais de superinfecção por microrganismos não sensíveis, incluindo fungos.

#### Doença 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 de *C. difficile*.

*Clostridium difficile* produz toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento da colite pseudomembranosa. As estirpes de *C. difficile* produtoras de toxinas causam um aumento da morbilidade e mortalidade, visto estas infeções poderem ser refratárias à terapêutica antimicrobiana e ser necessária colectomia. Deve considerar-se o diagnóstico de diarreia associada a *C. difficile* 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 compromisso renal grave (TFG <10 ml/min) verificou-se um aumento de 33% da exposição sistémica à azitromicina (ver secção 5.2). Assim, a azitromicina deve ser utilizada com precaução neste tipo de doentes.

#### 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 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 originar paragem cardíaca, a azitromicina deve ser utilizada com precaução nos doentes com estados de proarritmias 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 de classe III (dofetilide, amiodarona e sotalol), cisaprida e terfenadina, fármacos antipsicóticos (tais como a pimozida), antidepressivos (tais como o citalopram) e anti-infecciosos (fluoroquinolonas tais como a moxifloxacina ou levofloxacina e cloroquina).
- com distúrbio eletrolítico, particularmente em casos de hipocaliemia e hipomagnesemia.
- com bradicardia, arritmia cardíaca clinicamente relevantes ou insuficiência cardíaca grave.

#### Miastenia gravis

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

#### **As seguintes recomendações devem ser consideradas antes de prescrever azitromicina:**

Devem ser evitadas concentrações para perfusão após a diluição superiores a 2,0 mg/mL, dado ter sido observada uma maior incidência de reação no local de administração em voluntários saudáveis.

Em zonas com resistência aumentada à eritromicina A, é importante considerar a evolução do padrão de sensibilidade para a azitromicina e outros macrólidos.

### População pediátrica

A segurança e eficácia não se encontram estabelecidas para esta população.

Foram reportados casos de estenose hipertrófica do piloro infantil após tratamento com azitromicina em recém-nascidos (tratamento até aos 42 dias de idade). Os pais e cuidadores devem ser informados que caso ocorram vômitos ou irritabilidade após a alimentação, devem contactar o médico.

### Avisos sobre os excipientes

Este medicamento contém 101,5 mg (4,4 mmol) de sódio por frasco de injetáveis, equivalente a 5,1% da ingestão diária máxima de sódio (2 g) recomendada para um adulto segundo a OMS.

## **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 observaram efeitos na biodisponibilidade global, embora se tenha verificado uma redução de cerca de 25% na concentração máxima plasmática. Em doentes em tratamento com azitromicina oral e antiácidos, os dois fármacos não devem ser administrados em simultâneo.

### Cetirizina

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

### Didanosina

A coadministração de doses diárias de 1200 mg/dia de azitromicina com 400 mg/dia de didanosina a 6 doentes VIH-positivos, pareceu não afetar a farmacocinética em estado estacionário da didanosina, comparativamente com o 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. Deste modo, 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.

### 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, o metabolito clinicamente ativo, nas células mononucleares do sangue periférico. O significado clínico desta constatação não é claro, mas pode ser benéfico para o doente.

### Medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT

A azitromicina deve ser utilizada com precaução em pacientes a receber medicamentos que prolongam o intervalo QT, cisaprida, terfenadina, antiarrítmicos de classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e alguns anti-infecciosos, devido a risco aumentado de arritmia ventricular (ver secção 4.4).

### Hidroxicloroquina

A azitromicina deve ser usada com cautela em pacientes recebendo medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT com potencial para induzir arritmia cardíaca, por exemplo, hidroxicloroquina.

#### Derivados da ergotamina

Existe uma possibilidade teórica de interação entre a azitromicina e derivados da ergotamina a (ver secção 4.4); deste modo o uso concomitante não é recomendado.

#### Citocromo P450

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 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 de atorvastatina (10 mg/dia) e azitromicina (500 mg/dia) não alterou as concentrações plasmáticas da atorvastatina (com base na análise da inibição do citocromo HMG-CoA redutase). No entanto, foram notificados casos pós-comercialização de rabdomiólise 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, quando o medicamento foi administrado concomitantemente com azitromicina.

#### Cimetidina

Num estudo farmacocinético que investigou os efeitos da administração de uma dose única de cimetidina (administrada 2 horas antes) na farmacocinética da azitromicina, não foi observada qualquer alteração. Deste modo, este medicamento pode ser administrado concomitantemente com azitromicina.

#### Ciclosporina

Num estudo farmacocinético com voluntários saudáveis aos quais 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, verificou-se um aumento significativo de  $C_{m\acute{a}x}$  e AUC<sub>0-5</sub> da ciclosporina. Consequentemente, devem ser tomadas algumas precauções antes da administração concomitante destes medicamentos. Se for necessário, os níveis de ciclosporina devem ser monitorizados e a dose adequadamente ajustada.

#### Efavirenz

A coadministração de uma dose única de 600mg de azitromicina e 400mg de efavirenz diariamente, durante 7 dias, não resultou em qualquer interação farmacocinética clinicamente significativa.

#### Fluconazol

A coadministração de uma dose única de 1200mg de azitromicina não alterou a farmacocinética de uma dose única de 800mg 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  $C_{m\acute{a}x}$  (18%) da azitromicina.

#### Indinavir

A coadministração de uma dose única de 1200mg 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 de 500 mg/dia 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 1200mg de azitromicina com nelfinavir no estado estacionário (750 mg 3 vezes ao dia) produziu aumento da concentração de azitromicina. Não é necessário um ajuste da dose quando administrados concomitantemente. Não foram observados efeitos adversos clinicamente significativos.

#### Rifabutina

A coadministração de azitromicina e rifabutina não altera 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/dia durante 3 dias) na AUC e C<sub>máx</sub> 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

Estudos realizados com voluntários saudáveis não evidenciaram qualquer interação farmacocinética clinicamente significativa entre a azitromicina e a teofilina quando administrados concomitantemente.

#### Triazolam

Em 14 indivíduos saudáveis, a coadministração de 500 mg de azitromicina (Dia 1) e 250 mg (Dia 2) com 0,125 mg de triazolam (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 (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.

A decisão de descontinuação da amamentação ou do tratamento com azitromicina, deve ser tomada 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 clínica desta constatação.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Azitromicina Altan 500 mg pó para solução para perfusão sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou negligenciáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A tabela abaixo apresenta as reações adversas identificadas em ensaios clínicos e na vigilância pós-comercialização (em itálico), organizadas por classe de sistema de órgãos de acordo com a convenção MedDRA. A frequência foi ordenada de acordo com a importância clínica. A frequência é definida como: 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 ( $< 1/10.000$ ); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, 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 na vigilância pós-comercialização.**

Sistema de Classificação de Órgãos MedDRA	Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )	Frequentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Pouco Frequentes ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raros ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações			Candidíase, Infecção vaginal, Pneumonia, Infecção fúngica, Infecção bacteriana, Faringite, Gastroenterite, Perturbação respiratória, Rinite, Candidíase oral		Colite 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, Insónia	Agitação	Agressividade, Ansiedade,

					Delírio, Alucinação
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias	Tonturas, Sonolência, Disgeusia, Parestesia		Síncope, Convulsões, Hipoestesia, Hiperatividade psicomotora, Anosmia, Ageusia, Parosmia, Miastenia gravis (ver secção 4.4)
Afeções oculares			Perturbações visuais		
Afeções do ouvido e do labirinto			Surdez, Insuficiência auditiva, Vertigem		Compromisso auditivo incluindo surdez e/ou acúfenos
Cardiopatias			Palpitações		Torsades de pointes (ver secção 4.4), Arritmia (ver secção 4.4), incluindo Taquicardia ventricular, Intervalo QT prolongado no ECG (ver secção 4.4)
Vasculopatias			Afrontamentos		Hipotensão
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		Pancreatite, Descoloração da língua
Afeções hepatobiliares				Função hepática anómala, Icterícia colestática	Insuficiência hepática (raramente fatal) (ver secção 4.4), Hepatite fulminante, Necrólise hepática



Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea, Prurido, Urticária, Dermatite, Xerose cutânea, Hiperidrose	Reação de fotossensibilidade, Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), Pustolose exantematosa aguda generalizada	Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise epidérmica tóxica, Eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			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		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 aminotransferas e aumentada, Alanina aminotransferas e aumentada, Bilirrubinemia aumentada, Uremia, Creatininemia aumentada, Valores de potássio do 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:

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

As reações adversas observadas com doses superiores às recomendadas foram semelhantes às observadas com doses normais.

##### *Sintomas*

Os sintomas característicos da sobredosagem com antibióticos macrólidos incluem perda reversível da audição, náuseas graves, vômitos e diarreia.

##### *Tratamento*

Em caso de sobredosagem são indicadas a administração de carvão ativado, medidas sintomáticas gerais e medidas de suporte básico de vida.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Código ATC: J01FA10

A azitromicina é o primeiro de uma subclasse de antibióticos macrólidos designada quimicamente por azalidos.

A molécula é formada pela 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.

#### Mecanismo de ação

A azitromicina liga-se ao componente ribossomal ARN 23S (ARNr) da subunidade ribossomal 50S. Bloqueia a síntese proteica por inibição do passo transpeptidação/translocação da síntese respetiva proteica.

#### Resistência

Geralmente, a resistência de diferentes espécies de bactérias aos macrólidos ocorre através de três mecanismos associados à alteração do local de administração, alteração do antibiótico ou por alteração do transporte do antibiótico (bombas de efluxo). As bombas de efluxo em *streptococci* deve-se à presença de genes *mef* e leva a uma resistência limitada aos macrólidos (fenotipo M). A modificação no alvo é controlada por metilases codificadas por genes *erm*.

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 variam de espécie para espécie e dentro da mesma espécie, a frequência da resistência varia por localização geográfica.

Os dois mecanismos de resistência aos macrólidos mais frequentemente encontrados, incluindo a azitromicina, são a modificação do local de administração (muitas vezes por metilação do ARNr 23S) e a bomba de efluxo. A ocorrência destes mecanismos de resistência varia de espécie para espécie e, dentro da mesma espécie, a frequência de resistência varia de acordo com a localização geográfica.

Existe uma resistência cruzada completa entre a eritromicina, a azitromicina, outros macrólidos e lincosamidas no *Streptococcus pneumoniae*, *streptococci* beta-hemolíticos do grupo A, *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus aureus*, incluindo *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA).

\*Estirpes de *S. pneumoniae* sensíveis à penicilina são provavelmente mais sensíveis à azitromicina do que estirpes de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina. As estirpes de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) são provavelmente menos sensíveis à azitromicina do que as estirpes sensíveis à meticilina (MSSA).

A indução de resistência significativa em ambos os modelos, *in vitro* e *in vivo*, é rara, com aumento =1 de diluição em CIM para *S. pyogenes*, *H. influenzae* e *Enterobacteriae*, após 9 administrações subletais de substância ativa e três aumentos de diluição para o desenvolvimento de resistência *in vitro* causada por mutação de *S. aureus* é rara.

#### Breakpoints

Os critérios de sensibilidade à azitromicina para agentes patogénicos bacterianos típicos baseados na determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) de acordo com o EUCAST (Comité Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana, v 9.0 (01.01.2019) estão listados no quadro abaixo:

	CIM (mg/L)	
	Sensível	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp (grupos A, B, C e G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Moxarella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5

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 ser solicitado 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.

Espécies com resistência adquirida podem ser um problema: A prevalência de resistências é igual ou superior a 10% em, pelo menos num país da UE.

Tabela: Espectro antibacteriano da azitromicina

<b>Espécies frequentemente sensíveis</b>
<b>Aeróbios Gram-negativo</b> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Anaeróbios</b> <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Outros microrganismos</b> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma</i> spp
<b>Espécies com resistência adquirida podem ser um problema</b>
<b>Aeróbios Gram-positivo</b> <i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<b>Aeróbios Gram-negativo</b> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b>Organismos com resistência intrínseca</b> <b>Anaeróbios Gram-negativo</b> <i>Escherichia coli</i>

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após administração oral, a biodisponibilidade da azitromicina é de aproximadamente 37%. O tempo para atingir concentrações plasmáticas é de 2-3 horas.

Após administração intravenosa de uma dose diária única de 500 mg de azitromicina (1 hora de perfusão a 2 mg/mL de concentração durante 2-5 dias), a média de  $C_{max}$  (DP) alcançada foi de 3,63 (1,60) µg/mL, enquanto que a  $C_{min}$  (DP) às 24 horas foi de 0,20 (0,15) µg/mL e a  $AUC_{0-24}$  foi de 9,60 (4,80) µg·h/mL.

Um estudo com voluntários saudáveis que receberam 500 mg de azitromicina em perfusão intravenosa durante 3 horas numa concentração de 1 mg/mL, os valores médios de  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  após 24 h e  $AUC_{0-24}$  foram de 1,14 (0,14) µg/mL, 0,18 (0,02) µg/mL e 8,03 (0,86) µg·h/mL, respetivamente.

### Distribuição

A azitromicina após administração oral é amplamente distribuída por todo o organismo. Estudos farmacocinéticos mostraram concentrações de azitromicina no tecido significativamente superiores às concentrações plasmáticas (até 50 vezes a concentração plasmática máxima observada). Isto indica que o fármaco se liga extensivamente aos tecidos (o volume de distribuição em estado estacionário é de aproximadamente 31 l/kg). O valor máximo da concentração média ( $C_{max}$ ) observado após a administração de uma dose única de 500 mg é de aproximadamente 0,4 microgramas/mL, 2-3 horas após a administração. Com a posologia recomendada, não ocorre acumulação no plasma/soro. A acumulação no tecido ocorre quando os níveis são muito superiores aos do plasma/soro. Três dias após a administração de 500 mg em única dose ou dividida em várias doses, as seguintes concentrações 1,3-4,8 microgramas/g, 0,6-2,3 microgramas/g, 2,0-2,8 microgramas/g e 0-0,3 microgramas/mL foram encontradas nos pulmões, próstata, amígdalas e plasma, respetivamente.

As concentrações médias determinadas em leucócitos periféricos são superiores a CIM90 dos agentes patogénicos mais comuns.

Estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* mostraram que a azitromicina é acumulada em fagócitos; a libertação é promovida pela fagocitose ativa. Em modelos animais, este processo parece contribuir para a acumulação de azitromicina nos tecidos. A ligação da azitromicina às proteínas plasmáticas no soro é variável e vai de 52% a 0,005 microgramas/mL a 18% a 0,5 microgramas/mL, dependendo da concentração sérica.

#### Biotransformação e Eliminação

A semivida de eliminação terminal no plasma reflete a semivida de depleção do tecido de 2-4 dias.

Aproximadamente, 12% da dose intravenosa é excretada inalterada na urina em 3 dias; a maioria durante as primeiras 24 horas.

Foram encontradas concentrações até 237 microgramas/mL de azitromicina na bÍlis humana juntamente com 10 outros metabolitos (formados por N- e O-desmetilação, por hidroxilação de anéis de desoxamina e anel de glucose, ou por hidrólise do conjugado de cladinose), 2 dias após um tratamento de 5 dias. A comparação dos resultados obtidos por métodos de HPLC e microbiológicos sugere que os metabolitos não desempenham um papel importante na atividade microbiológica da azitromicina.

#### Farmacocinética em populações especiais

##### *Idosos*

A farmacocinética da azitromicina nos idosos era semelhante à dos adultos jovens; no entanto, em mulheres idosas velhas, embora se observassem concentrações máximas mais elevadas (cerca de 30-50%), não houve acumulação significativa.

Em voluntários idosos (> 65 anos) foram observados valores de AUC superiores (29%) em comparação com voluntários jovens (< 45 anos) após um tratamento de 5 dias. No entanto, estas diferenças não são considerados clinicamente significativos, não sendo recomendado ajuste da dose.

##### *Compromisso renal*

Após uma dose única oral de 1 g de azitromicina, a  $C_{max}$  média e  $AUC_{0-120}$  aumentou 5,1% e 4,2%, respetivamente, em indivíduos com insuficiência renal ligeira a moderada (taxa de filtração glomerular 10-80 mL/min) em comparação com a função renal normal (taxa de filtração glomerular > 80 mL/min). Em indivíduos com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 10 mL/min), a  $C_{max}$  média e  $AUC_{0-120}$  aumentaram 61% e 35%, respetivamente, em comparação com os valores normais (ver secção 4.2).

##### *Compromisso hepático*

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, não há evidência de alteração acentuada na farmacocinética sérica da azitromicina, comparando com os que apresentam função hepática normal. Nestes doentes, a recuperação urinária de azitromicina parece aumentar provavelmente para compensar a redução da depuração hepática. Não existem dados sobre a utilização da azitromicina no compromisso hepático mais grave (ver secção 4.2).

#### População pediátrica

A farmacocinética tem sido estudada em crianças com idades compreendidas entre os 4 meses e os 15 anos com administração de cápsulas, grânulos ou suspensão. O  $C_{max}$  obtido com 10 mg/kg no dia 1 seguido de 5 mg/kg nos dias 2 a 5 foi ligeiramente inferior ao dos adultos com 224 microgramas/L em crianças com idades compreendidas entre 0,6 a 5 anos e após 3 dias e 383 microgramas/L em idades compreendidas entre os 6 a 15 anos. O  $t_{1/2}$  após 36 h em crianças estava dentro do intervalo esperado em adultos (ver secção 4.2).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos com animais, utilizando uma exposição 40 vezes superior à alcançada com doses terapêuticas clínicas, mostraram que a azitromicina causou fosfolipidose reversível; contudo, em geral, não foram observadas consequências tóxicas relacionadas. A relevância desta constatação para o homem a receber doses de azitromicina recomendadas, é desconhecida.

Investigações eletrofisiológicas mostraram que a azitromicina prolonga o intervalo QT.

#### *Potencial carcinogénico*

Não foram realizados estudos a longo termo em animais para avaliar o potencial carcinogénico.

#### *Potencial mutagénico*

Não há evidência de potencial para mutações genéticas e cromossômicas em modelos *in vivo* e *in vitro*.

#### *Toxicidade reprodutiva*

Não foram observados efeitos teratogénicos em estudos de embriotoxicidade com ratos após a administração oral de azitromicina. Em ratos, uma posologia de azitromicina entre 100 e 200 mg/kg de peso corporal/dia produziu ligeiros atrasos no desenvolvimento ósseo fetal e no aumento do peso corporal da mãe. Estudos peri- e pós-natais em ratos, mostraram ligeiros atrasos após a administração de 50 mg/kg/dia de azitromicina.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

Ácido cítrico mono-hidratado

Hidróxido de sódio NF

Hidróxido de sódio 30% (ajuste de pH)

### 6.2 Incompatibilidades

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

### 6.3 Prazo de validade

24 meses.

Recomenda-se a utilização imediata da solução concentrada reconstituída de Azitromicina Altan 500 mg, pó para solução para perfusão (de acordo com a secção 6.6) ou armazenar entre 2°C e 8°C durante não mais de 24 horas.

Após reconstituição com água para injetáveis (100 mg/ml), a estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 24 horas a 2 - 8°C.

Após reconstituição com água para injetáveis e subsequente diluição (1 mg/ml; 2 mg/ml), a estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 3 horas a 20 °C para a diluição de 1 mg/ml e 1 hora a 20 °C para a diluição de 2 mg/ml.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não seriam superiores aos tempos acima indicados para a estabilidade química e física em uso, o que for mais curto.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

A solução concentrada reconstituída deve ser utilizada de imediato ou pode ser armazenada entre 2 a 8°C por um período não superior a 24 horas.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Azitromicina Altan 500 mg, pó para solução para perfusão é apresentada em 1 frasco ou 5 frascos de vidro tipo I incolor de 10 mL equipado com uma rolha de borracha butílica, fechado por uma cápsula *flip-off* de alumínio com tampa branca.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer produto não utilizado ou material que tenha estado em contacto com este devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

A Azitromicina Altan 500 mg, pó para solução para perfusão é fornecida em frascos de dose única.

A Azitromicina Altan 500 mg, pó para solução para perfusão é administrada por perfusão intravenosa após reconstituição e diluição.

##### Instruções para reconstituição e diluição do medicamento antes de administrar:

##### **Reconstituição:**

A preparação inicial de Azitromicina Altan 500 mg, pó para solução para perfusão é efetuada por adição de 4,8 mL de água para injetáveis ao frasco de 500 mg com agitação até que todo o pó seja dissolvido. Recomenda-se a utilização de uma seringa padrão de 5 ml (não-automatizada) de modo a garantir a adição exata de 4,8 mL de água para injetáveis. Cada mL de solução reconstituída deve conter 100 mg de azitromicina (100 mg/mL).

Os medicamentos de administração parentérica devem ser inspecionados visualmente para deteção de partículas em suspensão antes da administração; neste caso, sendo evidente no líquido reconstituído, a solução deve ser rejeitada.

Destinado apenas para uma única utilização. Deitar fora qualquer solução não utilizada.

Diluir a solução antes da administração, conforme indicado abaixo.

##### **Diluição:**

Para alcançar uma concentração entre 1,0 mg/mL a 2,0 mg/mL de azitromicina, transferir 5 mL da solução de azitromicina a 100 mg/mL para a quantidade apropriada de qualquer um dos solventes listados nesta secção. As quantidades de diluente são indicadas abaixo:

Concentração final da solução para perfusão (mg/mL)	Quantidade de solvente (mL)	Tempo de perfusão recomendado
1,0 mg/mL	500 mL	3 horas
2,0 mg/mL	250 mL	1 hora

A solução reconstituída pode ser diluída com:

Cloreto de sódio a 0,9%

Cloreto de sódio a 0,45 %

Dextrose a 5% em água

Solução de lactato de Ringer

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

Dextrose a 5% em solução de lactato de Ringer

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

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

Após a diluição, a solução não utilizada deve ser rejeitada.

Concentrações superiores a 2 mg/mL não devem ser usadas e o tempo de perfusão recomendado deve ser respeitado.

**Azitromicina Altan 500 mg, pó para solução para perfusão não deve ser administrado em bólus ou injeção intramuscular.**

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

Altan Pharmaceuticals, S.A.  
Cólquide 6, Portal 2, 1ª planta. Edificio Prisma. Oficina F  
28230 Las Rozas (Madrid)  
Espanha

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

5859863

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

28/06/2023

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

11/08/2023