

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. Denominação do medicamento

Azitromicina Atral 500 mg comprimidos revestidos.

2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada comprimido revestido contém:

Azitromicina (sob a forma di-hidratada)..... 500 mg

Excipientes, ver 6.1.

3. Forma farmacêutica

Comprimidos revestidos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Infeções do trato respiratório inferior, incluindo bronquite e pneumonia, infeções da pele e tecidos moles, otite média e 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 dos estreptococos da orofaringe; contudo, dados que estabeleçam a eficácia da azitromicina na subsequente prevenção da febre reumática não estão disponíveis no momento).

Azitromicina Atral está indicada no tratamento de doenças sexualmente transmissíveis não complicadas, devidas a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae* não multi-resistente, no homem e na mulher; deverá ser excluída a hipótese de infeção concomitante a *Treponema pallidum*.

4.2 Posologia e Modo de administração

Azitromicina Atral deverá ser administrada numa única toma diária.

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

Azitromicina Atral pode ser administrada juntamente com os alimentos.

Adultos

No tratamento de doenças sexualmente transmissíveis causadas por *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae* sensíveis ao fármaco, a posologia é de 1000 mg como dose oral única.

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

Doentes Idosos

Pode ser utilizada a mesma dose usada nos doentes adultos.

Doentes com Insuficiência renal

Nos doentes com insuficiência renal ligeira (clearance da creatinina > 40 ml/min) pode ser utilizado o mesmo esquema posológico dos doentes com função renal normal. Não se dispõe de dados sobre o uso da azitromicina em doentes com insuficiência renal mais grave (ver Secção 4.4 Advertências e Precauções Especiais de Utilização).

Doentes com Insuficiência hepática

Nos doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada, pode ser utilizado o mesmo esquema posológico dos doentes com função hepática normal. (ver Secção 4.4 Advertências e Precauções Especiais de Utilização).

Crianças

Os comprimidos de Azitromicina Atral só deverão ser administrados a crianças com peso superior a 45 Kg.

Para a faringite estreptocócica em doentes pediátricos, a azitromicina administrada numa dose única de 10 mg/Kg/dia ou 20 mg/Kg/dia, durante 3 dias, mostrou ser eficaz; no entanto, a dose diária de 500 mg não deve ser excedida. Em ensaios clínicos comparando estes dois regimes posológicos foi observada eficácia clínica semelhante e 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.

No tratamento da otite média aguda, nas crianças, é recomendada uma posologia de 10 mg/Kg/dia, até ao máximo de 500 mg/dia. Nesta situação clínica, os comprimidos de Azitromicina Atral, só são recomendados em crianças de peso superior a 50 Kg.

4.3 Contraindicações

A azitromicina não deve ser administrada a doentes com história de reação alérgica à mesma ou a qualquer antibiótico macrólido (ver parágrafo 4.4) ou a qualquer componente dos comprimidos revestidos.

Não deverão tomar este medicamento os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência na lactase de Lapp ou malabsorção glucose-galactose.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Como acontece com a eritromicina e outros macrólidos, registaram-se raras reações alérgicas graves, incluindo angioedema e anafilaxia (raramente fatais). Algumas destas reações com a azitromicina resultaram em sintomatologia recorrente e requereram um longo período de observação e tratamento.

Não se dispõe de dados sobre a utilização da azitromicina em doentes com depuração da creatinina < 40 ml/min, recomendando-se prudência na prescrição de Azitromicina Atral nestes doentes.

Uma vez que o fígado é a via principal de eliminação da azitromicina, o uso desta, deverá ser ponderado nos doentes com doença hepática grave.

Em doentes medicados com derivados da ergotamina, a coadministração de alguns antibióticos macrólidos poderá precipitar o 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 deverá coadministrar-se derivados da ergotamina com a Azitromicina Atral.

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

A administração de Azitromicina Atral a crianças com idade inferior a 6 meses, não é recomendada, uma vez que a sua segurança naquele grupo etário não foi ainda estabelecida.

4.5 Interações medicamentosas e outras

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 verificado uma redução nos picos séricos de até 30%. Os doentes medicados com Azitromicina e antiácidos, não deverão tomar os dois fármacos simultaneamente.

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 registou alteração na farmacocinética da azitromicina.

Ciclosporina:

Na ausência de dados conclusivos de estudos farmacocinéticos ou clínicos sobre a possibilidade de uma potencial interação entre a azitromicina e ciclosporina deverá ponderar-se cuidadosamente a administração concomitante dos dois fármacos. Se for necessária a sua coadministração, os níveis de ciclosporina deverão ser monitorizados e a dose ajustada em conformidade.

Digoxina:

Em determinados doentes, alguns dos macrólidos afetam o metabolismo microbiano da digoxina (no intestino). Em doentes medicados concomitantemente com Azitromicina e digoxina, a possibilidade de um aumento nos níveis da digoxina deverá ser tida em consideração.

Ergotamina:

Devido à possibilidade teórica de ergotismo não é recomendada a utilização concomitante do Azitromicina Atral com derivados da ergotamina (vide Secção 4.4 Advertências e Precauções Especiais de Utilização).

Metilprednisolona:

Num estudo de interação farmacocinética realizado em voluntários saudáveis, a Azitromicina não teve efeito significativo na farmacocinética da metilprednisolona.

Teofilina:

Não há indicação de qualquer interação farmacocinética entre Azitromicina Atral e a teofilina quando coadministrados a voluntários saudáveis. Recomenda-se, no entanto, a monitorização dos níveis plasmáticos da teofilina, uma vez que os macrólidos, em geral, provocam um aumento daqueles níveis.

Terfenadina:

Estudos de farmacocinética não evidenciaram qualquer interação entre a azitromicina e a terfenadina. Encontram-se descritos raros casos deste tipo de interação, razão pela qual, a mesma não pode ser inteiramente excluída; no entanto, não existem evidências de que tal interação tenha ocorrido.

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 referidos casos de anticoagulação potenciada na sequência da coadministração de azitromicina e anticoagulantes orais de tipo cumarínico. Embora não tenha sido estabelecida uma

relação causal, deverá considerar-se a frequência de monitorização do tempo de protrombina.

Zidovudina:

Doses únicas de 1000 mg e múltiplas de 1200 mg ou 600 mg de azitromicina não afetaram a farmacocinética plasmática ou a excreção urinária de zidovudina ou dos seus metabolitos glucoronados. Contudo, a administração de azitromicina aumentou as concentrações de zidovudina fosforilada, um metabolito clinicamente ativo em células hemáticas mononucleares periféricas. O significado clínico deste achado é pouco claro, mas pode ser benéfico para o doente.

Didanosina:

A coadministração de doses diárias de 1200 mg de azitromicina com didanosina a 6 doentes pareceu não afetar a farmacocinética da didanosina comparativamente ao placebo.

Rifabutina:

A coadministração de azitromicina e rifabutina não alterou as concentrações séricas de quaisquer dos fármacos. Foi observada neutropénia em indivíduos recebendo concomitantemente um tratamento com azitromicina e rifabutina. Apesar da neutropénia ter sido associada ao uso da rifabutina, a relação causal da associação com a azitromicina não foi estabelecida (ver também Secção 4.8).

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Estudos de reprodução em animais, demonstraram que a azitromicina atravessa a barreira placentária, mas não foi encontrada evidência de perigo para o feto. A segurança de emprego durante a gravidez humana não foi estabelecida. Em mulheres grávidas, a azitromicina deve ser usada somente quando não existir alternativa disponível.

Mulheres em idade fértil

Não há dados relevantes.

Amamentação

Não há dados respeitantes à secreção no leite materno. Durante a amamentação, a azitromicina deverá ser usada somente quando não existir alternativa disponível.

Fertilidade

Não há dados relevantes.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não há evidência em relação a alterações nestas capacidades devido à azitromicina.

4.8 Efeitos indesejáveis

Azitromicina Atral é bem tolerada, apresentando uma baixa incidência de efeitos secundários.

Gastrointestinal: anorexia, náuseas, vômitos/diarreia (raramente conduzindo a desidratação), fezes moles, dispepsia, mal-estar abdominal (dores/cólicas), obstipação, flatulência, colite pseudomembranosa e casos raros de descoloração da língua.

Sentidos especiais: alterações da audição associadas à administração de antibióticos da classe dos macrólidos. Foram relatados casos de alterações de audição, incluindo perda da audição, surdez e/ou acúfenos em alguns doentes tratados com azitromicina. Muitos destes casos foram associados ao uso prolongado de doses elevadas em estudos clínicos. Nos casos em que estão disponíveis dados sobre a evolução, a maioria destes efeitos foi reversível.

Foram descritos casos raros de alteração no paladar.

Genitourinário: nefrite intersticial e insuficiência renal aguda.

Hematopoiético: trombocitopenia

Hepático/Biliar: foram relatados casos de alteração da função hepática incluindo hepatite e icterícia colestática, bem como casos raros de necrose hepática e insuficiência hepática, que resultaram, raramente, em morte. Contudo, não foi estabelecida uma relação causal.

Músculo-esquelético: artralgia.

Psiquiátrico: agressividade, nervosismo, agitação e ansiedade.

Reprodutivo: vaginite.

Sistema Nervoso Central e Periférico: tonturas/vertigens, convulsões (à semelhança do que acontece com outros macrólidos), cefaleias, sonolência, parestesia e hiperatividade.

Glóbulos brancos/SRE: episódios de neutropénia ligeira transitória foram, ocasionalmente, observados nos ensaios clínicos apesar de não ter sido estabelecida uma relação causal com Azitromicina Atral.

Pele/anexos: ocorreram reações alérgicas tais como prurido, rash, fotossensibilidade, edema, urticária e angioedema. Verificaram-se, embora raramente, casos de reações cutâneas graves incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Cardiovascular: foram descritos casos de palpitações e arritmias, incluindo taquicardia ventricular (à semelhança do que acontece com outros macrólidos) embora não esteja definida uma relação causal com a azitromicina.

Gerais: foram descritos casos de astenia embora não se encontre estabelecida uma relação causal, monilíase e anafilaxia (raramente letal) (vide Secção 4.4 Advertências e Precauções Especiais de Utilização).

4.9 Sobredosagem

Os efeitos adversos que ocorrem com doses mais elevadas que as recomendadas e foram similares às da dose normal. No caso de sobredosagem estão indicadas medidas de suporte e sintomáticas gerais.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A azitromicina é um antibiótico pertencente à classe dos azalídeos sendo derivada da eritromicina pela inserção de um átomo de azoto no anel lactona da eritromicina.

Classificação fármaco-terapêutica: I-1-h Macrólidos

Classificação ATC: J01F A10

A azitromicina inibe a síntese das proteínas bacterianas por união à sub-unidade 50S do ribossoma, impedindo a translocação peptídica.

A azitromicina é ativa in vitro contra um vasto espectro de microrganismos de gram-positivo e de gram-negativo tais como:

Aeróbios gram-positivos: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (estreptococos beta-hemolíticos do Grupo A), *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos alfa-hemolíticos (grupo viridans) e outros estreptococos e *Corynebacterium diphtheriae*. A azitromicina tem resistência cruzada com estirpes gram-positivas resistentes à eritromicina, incluindo *Streptococcus faecalis* (enterococos) e maioria de estirpes de estafilococos meticilino-resistentes.

Aeróbios gram-negativos: *Haemophilus influenzae* e *parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter* spp., *Yersinia* spp., *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella* spp., *Pasteurella* spp., *Vibrio cholerae* e *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*. A actividade contra *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter* spp., *Aeromonas hydrophila* e *Klebsiella* spp. é variável e devem ser efetuadas as correspondentes determinações de

sensibilidade. *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp e *Pseudomonas aeruginosa* são normalmente resistentes.

Anaeróbios: *Bacteroides fragilis* e espécies relacionadas, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus* spp. e *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium necrophorum* e *Propionibacterium acnes*.

Microrganismos causando doenças sexualmente transmitidas: a azitromicina é ativa contra *Chlamydia trachomatis* e também tem boa atividade contra *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Haemophilus ducreyi*.

Outros microrganismos: *Borrelia burgdorferi* (agente patogénico da doença de Lyme), *Chlamydia pneumoniae* (TWAR), *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Campylobacter* spp e *Listeria monocytogenes*.

Patogénios oportunistas associados com infeção HIV: *Mycobacterium avium*, *Pneumocystis carinii* e *Toxoplasma gondii*.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção - a biodisponibilidade é aproximadamente 37%. O tempo até ser alcançada a concentração máxima plasmática é de 2-3 horas.

Distribuição – após administração oral em humanos, a azitromicina distribui-se largamente através do organismo.

Os estudos farmacocinéticos demonstraram níveis tecidulares de azitromicina muito mais elevados que os níveis plasmáticos (até 50 vezes a concentração plasmática máxima) indicando que a fixação tecidular do fármaco é significativa. As elevadas concentrações de azitromicina obtidas no pulmão, amígdalas e próstata são mantidas mesmo quando as concentrações séricas ou plasmáticas caem abaixo de níveis detetáveis. As concentrações em tecidos alvo tais como pulmão, amígdalas e próstata excedem a CIM90 dos germes patogénicos normais após uma dose única de 500 mg.

Eliminação – a semivida de eliminação do plasma reflete a semivida de eliminação tecidular de entre 2 e 4 dias.

Após administração intravenosa, aproximadamente 12% da dose é excretada na urina durante três dias como fármaco inalterado na maioria dos casos nas primeiras 24 horas. Concentrações elevadas de fármaco inalterado foram encontradas na bÍlis conjuntamente com 10 metabolitos, formados por N- e O-demetilação, devido à hidroxilação da desoxamina e do anel aglícona e devido a hidrólise do conjugado cladínose.

Em voluntários idosos (> 65 anos) os valores da AUC das concentrações plasmáticas vs. tempo, após um programa de 5 dias de tratamento foram ligeiramente mais elevadas que as observadas em voluntários jovens (< 40 anos) mas esta diferença não tem significância clínica e, deste modo, não é necessário recomendar ajustes de dosagem.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos efetuados em animais observaram-se grandes concentrações de azitromicina nos fagócitos. Em modelos experimentais, as concentrações de azitromicina libertadas são mais elevadas em fagócitos ativos que nos fagócitos não estimulados. Nos animais, tal facto originou um aumento do depósito de altas concentrações de azitromicina nos focos de infeção.

Em estudos animais com altas dosagens, nomeadamente após a administração de concentrações do fármaco 40 vezes mais elevadas que as usadas na prática clínica, verificou-se que a azitromicina causa fosfolipidose reversível, geralmente sem consequências toxicológicas perceptíveis. Não há evidência de que este facto seja relevante no uso de azitromicina no ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Amido pré-gelificado, crospovidona, hidrogenofosfato de cálcio anidro, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, metilhidroxipropilcelulose, dióxido de titânio (E 171), lactose e triacetato de glicerilo.

6.2 Incompatibilidades

Não foram descritas.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

Não guardar acima de 25° C.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/Alumínio contendo 2 comprimidos revestidos.

Blister de PVC/Alumínio contendo 3 comprimidos revestidos.

6.6. Instruções de utilização e manipulação e eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. Titular da autorização de introdução no mercado

Laboratórios Atral, S.A.
Rua da Estação, n.º 42
Vala do Carregado
2600 - 726 Castanheira do Ribatejo - Portugal
Tel.: 263 856 800
Fax: 263 855 020
e-mail: info@atralcipan.pt

8. Números de autorização de introdução no mercado

Azitromicina Atral 500 mg comprimidos revestidos – embalagem com 2 comprimidos (Nº 4993580).

Azitromicina Atral 500 mg comprimidos revestidos – embalagem com 3 comprimidos (Nº 4993689).

9. Data da primeira autorização/renovação da autorização de introdução no mercado

4 Março 2004

10. Data da revisão do texto