

### **Anexo III**

#### **Alterações em secções relevantes da informação do medicamento**

*Nota:*

Estas alterações em secções relevantes da informação do medicamento são resultado do procedimento de arbitragem.

A informação do medicamento pode ser atualizada posteriormente pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em colaboração com o Estado-Membro de referência, conforme apropriado, de acordo com os procedimentos estabelecidos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/CE.

## **Alterações em secções relevantes da informação do medicamento**

A informação existente do medicamento deve ser alterada (inserção, substituição ou eliminação do texto, conforme apropriado) para que reflita a redação acordada, tal como indicado abaixo.

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

**Formulações orais sólidas (comprimidos revestidos por película e cápsulas)  
(dosagens autorizadas: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) e  
comprimidos dispersíveis (dosagens autorizadas: 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1000 mg)**

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

[Esta secção deve incluir a informação indicada abaixo. As indicações apenas devem ser implementadas se o medicamento já tiver sido aprovado para a doença em causa.

A redação relacionada com as seguintes indicações deve ser removida na totalidade:

- Infeções gastroduodenais causadas por *Helicobacter pylori*
- Tratamento da acne vulgaris (moderada)
- Prevenção de exacerbações da asma eosinofílica e não eosinofílica]

<Nome de fantasia> é indicado para o tratamento das seguintes infeções em adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais, de peso (ver secções 4.4 e 5.1):

- Amigdalite e faringe estreptocócicas agudas
- Sinusite bacteriana aguda
- Otite média aguda bacteriana
- Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)
- Infeções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas (ABSSSI)
- Eritema migratório (doença de Lyme precoce localizada)
- Abscessos periodontais e periodontite
- Uretrite e cervicite causadas por *Chlamydia trachomatis*
- Uretrite e cervicite causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, em associação com outro agente antibacteriano apropriado (p. ex., ceftriaxona)
- Prostatite crónica causada por *Chlamydia trachomatis*
- Cancro mole
- Infeção disseminada pelo complexo *Mycobacterium avium* (DMAC) em pessoas que vivem com infeção pelo VIH avançada, em associação com etambutol

<Nome de fantasia> também é indicado para a profilaxia da infeção pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC) em pessoas que vivem com o VIH com restabelecimento imunitário inadequado.

<Nome de fantasia> é indicado para o tratamento de doentes adultos com exacerbação aguda da bronquite crónica ou com doença inflamatória pélvica, esta última sempre em associação com outro(s) agente(s) antibacteriano(s) apropriado (p. ex., metronidazol).

Devem ser tidas em consideração as orientações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

#### Posologia

Adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais, de peso

A azitromicina deve ser administrada como uma dose única diária.

[As recomendações posológicas fornecidas na Tabela 1 devem estar em linha com a secção 3 e a secção 4.1: a tabela deve incluir apenas informação posológica das indicações aprovadas; o regime de 5 dias deve ser incluído na tabela posológica a seguir apenas se puder ser administrado com o medicamento, p. ex., os comprimidos de 250 mg ou os comprimidos de 500 mg com uma ranhura para partir o comprimido em doses iguais]

Tabela 1: Recomendações posológicas para adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais, de peso

Indicação	Regime posológico de azitromicina
Amigdalite e faringe estreptocócicas agudas	500 mg/dia durante 3 dias ou 500 mg no dia 1, seguido de 250 mg/dia nos dias 2-5
Sinusite bacteriana aguda	
Otite média aguda bacteriana	
Exacerbação aguda da bronquite crónica*	
Pneumonia adquirida na comunidade <sup>#</sup>	
Infeções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas	
Abcessos periodontais e periodontite	
Eritema migratório (doença de Lyme precoce localizada)	1000 mg no dia 1, seguido de 500 mg/dia nos dias 2 a 10
Uretrite e cervicite causadas por <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg como uma dose única
Uretrite e cervicite causadas por <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , em associação com outro agente antibacteriano apropriado (p. ex., ceftriaxona)	1000 mg ou 2000 mg* como uma dose única
Doença inflamatória pélvica em associação com outro(s) agente(s) apropriado(s) (p. ex., metronidazol)*+	Apenas como uma alternativa oral após administração intravenosa, se clinicamente indicado: 250 mg uma vez por dia para concluir um ciclo de tratamento de 7 dias
Prostatite crónica causada por <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dia em 3 dias consecutivos por semana durante 3 semanas (dose total: 4500 mg)
Cancro mole	1000 mg como uma dose única
Tratamento de infeção disseminada pelo complexo <i>Mycobacterium avium</i> (DMAC) em pessoas que vivem com infeção pelo VIH avançada (em associação com etambutol)	<500 mg> ou <600 mg> uma vez por dia

Profilaxia da infeção pelo complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) em pessoas que vivem com o VIH com restabelecimento imunitário inadequado	<1200 mg> ou <1250 mg> uma vez por semana
<p>* apenas para o tratamento de adultos</p> <p># nos adultos, o tratamento oral pode também suceder ao tratamento intravenoso, se clinicamente indicado para concluir um ciclo de tratamento total de 7 a 10 dias (para obter informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de formulações IV da azitromicina).</p> <p>+ a azitromicina oral não deve ser utilizada para o tratamento inicial de doença inflamatória pélvica (para obter informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de formulações IV da azitromicina).</p> <p>Devem ser tidos em consideração os regimes posológicos, doses e duração do tratamento, tal como recomendado nas orientações terapêuticas atualizadas para cada indicação.</p>	

#### *Dose esquecida*

Se tiverem passado 12 horas ou menos desde a dose esquecida, o doente deve ser aconselhado a tomá-la logo que possível e a tomar a dose seguinte à hora habitual. Se tiverem passado mais de 12 horas desde a hora habitual de toma da dose, o doente deve ser aconselhado a aguardar até à hora da toma da dose seguinte.

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com TFG  $\geq 10$  ml/min. Em doentes com TFG  $< 10$  ml/min, a azitromicina deve ser administrada com precaução (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh) (ver secção 5.2). Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Por conseguinte, a azitromicina deve ser administrada com precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

##### *Idosos*

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 5.2). Uma vez que os idosos têm maior probabilidade de ter condições pró-arrítmicas, recomenda-se especial precaução devido ao risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e de *torsade de pointes* (ver secção 4.4).

##### População pediátrica

*[se o medicamento é indicado para o tratamento da doença inflamatória pélvica em doentes adultas]*

A segurança e eficácia de <Nome de fantasia> para o tratamento de raparigas adolescentes com doença inflamatória pélvica não foram estabelecidas.

*[se o medicamento é indicado para o tratamento da exacerbação aguda da bronquite crónica em doentes adultos]*

Não existe utilização relevante de <Nome de fantasia> para o tratamento de exacerbações agudas da bronquite crónica em doentes pediátricos.

*[se o medicamento é indicado para o tratamento e/ou profilaxia de infeções pelo complexo *Mycobacterium avium*]*

A segurança e eficácia de <Nome de fantasia> na prevenção ou tratamento de infeções pelo complexo *Mycobacterium avium* em doentes pediátricos com  $< 12$  anos de idade não foram estabelecidas.

[Comprimidos/cápsulas: todos os medicamentos com qualquer uma destas formas farmacêuticas devem incluir a seguinte informação]

Estão disponíveis outras formas farmacêuticas que podem ser mais adequadas ao tratamento de doentes incapazes de engolir <comprimidos/cápsulas>, bem como de doentes pediátricos com menos de 45 kg.

[Comprimidos dispersíveis: todos os medicamentos com esta forma farmacêutica devem incluir a seguinte informação]

Estão disponíveis outros medicamentos com dosagens mais adequadas ao tratamento de doentes pediátricos com menos de 45 kg.

#### Modo de administração

*[Deve ser escolhida a informação específica do medicamento apropriado em linha com a informação fornecida na secção 3; se o mesmo RCM abranger mais do que uma dosagem e/ou formulação, a informação deve referir o nome de fantasia em vez da forma farmacêutica]*

[Comprimidos (sem qualquer ranhura)]

Para via oral.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, como uma dose única diária e podem ser tomados com ou sem uma refeição. A administração imediatamente antes de uma refeição poderá melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

[Comprimidos (com ranhura apenas para facilitar a deglutição)]

Para via oral.

Os comprimidos podem ser tomados com ou sem uma refeição. A administração imediatamente antes de uma refeição poderá melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros ou podem ser divididos para ajudar a deglutição e serem tomados como uma dose única diária.

[Comprimidos (com ranhura para ajuste da dose)]

Para via oral.

Os comprimidos podem ser tomados com ou sem uma refeição. A administração imediatamente antes de uma refeição poderá melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

Os comprimidos podem ser divididos em duas metades iguais para ajuste da dose. O comprimido inteiro ou metade de um comprimido deve ser tomado como uma dose única diária de acordo com as recomendações posológicas.

[Cápsulas]

Para via oral.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras, como uma dose única diária, uma hora antes ou duas horas após uma refeição.

[Comprimidos dispersíveis (com dados sobre compatibilidade e volume)]

Para via oral.

O comprimido deve ser disperso através de agitação numa quantidade suficiente de líquido (pelo menos 30 ml), por exemplo, água, sumo de maçã ou sumo de laranja até se obter uma suspensão fina, que deve ser tomada imediatamente. Todos os resíduos da suspensão restantes têm de ser ressuspensos num pequeno volume de água e engolidos. A suspensão pode ser tomada com ou sem alimentos. A administração imediatamente antes de uma refeição poderá melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

[Comprimidos dispersíveis (sem dados sobre compatibilidade ou volume)]

Para via oral.

O comprimido intacto deve ser disperso através de agitação num copo com água até se obter uma suspensão fina, que deve ser tomada imediatamente. Todos os resíduos da suspensão restantes têm de ser ressuspensos num pequeno volume de água e engolidos. A suspensão pode ser tomada com ou sem alimentos. A administração imediatamente antes de uma refeição poderá melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

### 4.3 Contraindicações

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

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

### 4.4 Advertências e precaução especiais de utilização

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

#### Potencial para resistência

A azitromicina pode favorecer o desenvolvimento de resistência devido aos níveis decrescentes e de longa duração no plasma e nos tecidos após o fim do tratamento (ver secção 5.2). O tratamento com azitromicina deve ser iniciado apenas após uma avaliação cuidadosa dos benefícios e dos riscos, tendo em consideração a prevalência local de resistência e nos casos em que os regimes posológicos preferenciais não são indicados.

#### Reações cutâneas e de hipersensibilidade graves

Foram notificadas reações alérgicas graves raras, incluindo angioedema e anafilaxia (raramente fatal), reações adversas cutâneas graves (SCAR), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), que podem ser potencialmente fatais ou fatais, em associação com o tratamento com azitromicina (ver secção 4.8). No momento da prescrição, os doentes devem ser alertados quanto aos sinais e sintomas e monitorizados de perto no que diz respeito a reações cutâneas. Algumas destas reações com azitromicina resultaram em sintomas recorrentes e necessitaram de um período mais extenso de observação e tratamento. Se ocorrer uma reação alérgica, a azitromicina deve ser descontinuada e deve ser instituído um tratamento apropriado. Os médicos devem estar atentos ao possível reaparecimento dos sintomas alérgicos quando a terapêutica sintomática é descontinuada.

#### Prolongamento do intervalo QT

Foi observado prolongamento do intervalo QT e da repolarização cardíaca, comportando um risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e de *torsades de pointes*, em caso de tratamento com outros macrólidos, incluindo a azitromicina (ver secção 4.8). Por conseguinte, como as situações seguintes podem resultar num risco acrescido de arritmias ventriculares (incluindo *torsade de pointes*) que podem levar a paragem cardíaca, a azitromicina deve ser utilizada com precaução em doentes com condições pró-arrítmicas continuadas (especialmente em mulheres e doentes idosos), tais como doentes:

- com prolongamento do intervalo QT congénito ou documentado;
- atualmente a receber tratamento com outras substâncias ativas conhecidas por prolongarem o intervalo QT (ver secção 4.5);
- com distúrbios eletrolíticos, em particular, em casos de hipocaliemia e hipomagnesemia;
- com bradicardia clinicamente relevante, arritmia cardíaca ou insuficiência cardíaca grave;
- doentes idosos: os doentes idosos podem ser mais suscetíveis a efeitos no intervalo QT associados a fármacos.

#### Hepatotoxicidade

Uma vez que o fígado é a principal via de eliminação para a azitromicina, a utilização de azitromicina deve ser efetuada com precaução em doentes com doença hepática significativa. Foram notificados casos de hepatite fulminante, potencialmente levando a insuficiência hepática com risco de vida, com azitromicina. Também foram notificados casos de hepatite, icterícia colestática, necrose hepática e insuficiência hepática com azitromicina, alguns dos quais resultaram em morte (ver secção 4.8). Alguns doentes podem ter uma doença hepática preexistente ou podem ter estado a tomar outros medicamentos hepatotóxicos. Os doentes devem ser aconselhados a parar a administração de azitromicina e a contactar o seu médico, caso surjam sinais e sintomas de disfunção hepática, tal como astenia de desenvolvimento rápido associada a icterícia, urina escura, tendência para sangrar ou encefalopatia hepática. Nestes casos, devem ser realizadas provas/exames complementares da função hepática imediatamente.

#### Diarreia associada a *Clostridioides difficile* (DACD), colite pseudomembranosa

Foram notificados casos de DACD e de colite pseudomembranosa com azitromicina, os quais podem variar em intensidade desde diarreia ligeira até colite fatal (ver secção 4.8). Tem de ser considerada a possibilidade de DACD e de colite pseudomembranosa em doentes que se apresentam com diarreia durante ou após a administração de azitromicina. Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com azitromicina e a utilização de medidas de suporte, juntamente com a administração de tratamento específico para o *C. difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibem o peristaltismo.

#### Infeções sexualmente transmissíveis

É muito provável que a *Neisseria gonorrhoeae* seja resistente a macrólidos, incluindo o azalido azitromicina (ver secção 5.1). Por conseguinte, a azitromicina não é recomendada para o tratamento de gonorreia não complicada e de doença inflamatória pélvica, a menos que os resultados laboratoriais tenham confirmado a sensibilidade do microrganismo à azitromicina. Se deixada por tratar ou tratada subotimamente, esta condição pode levar a complicações de aparecimento tardio, tais como infertilidade e gravidez ectópica.

Além disso, caso se considere uma dose única de azitromicina para o tratamento de uretrite e cervicite causadas por *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis* (ver secção 4.2), a infeção urogenital concomitante por *Mycoplasma genitalium* deve ser excluída devido ao risco elevado de emergência de resistência neste microrganismo.

Além disso, deve ser excluída uma infeção concomitante causada pelo *Treponema pallidum*, uma vez que os sintomas de sífilis em incubação podem ser mascarados, atrasando, assim, o diagnóstico.

Todos os doentes com infeções urogenitais sexualmente transmissíveis devem iniciar tratamento antibacteriano adequado e testes microbiológicos de seguimento.

#### Miastenia grave

Foram notificados casos de exacerbações de sintomas de miastenia grave e de novo aparecimento de síndrome miasténica em doentes a receber tratamento com azitromicina (ver secção 4.8).

#### Microrganismos não sensíveis

A utilização de azitromicina pode resultar no crescimento excessivo de microrganismos não sensíveis. Se ocorrer uma superinfeção, poderá ser necessário interromper o tratamento, bem como outras medidas apropriadas.

#### Derivados dos alcaloides da cravagem do centeio

Em doentes a receber derivados dos alcaloides da cravagem do centeio, o ergotismo foi precipitado pela coadministração de alguns antibióticos macrólidos. Não existem dados sobre a possibilidade de uma interação entre os alcaloides da cravagem do centeio e a azitromicina. Contudo, devido à possibilidade teórica de ergotismo, a azitromicina e derivados dos alcaloides da cravagem do centeio não devem ser coadministrados.

<Excipiente(s) com efeito conhecido>

[Deve ser adicionada nesta secção uma advertência sobre quaisquer excipientes que possam resultar em efeitos indesejados não pretendidos, por exemplo, em doentes com doenças do metabolismo específicas (por exemplo, fenilcetonúria, intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose, deficiência de sacarase/isomaltase) ou alergias, de acordo com o modelo QRD. Cada Titular da AIM tem de mencionar qualquer (quaisquer) excipiente(s) relevante(s) e advertência(s) relacionada(s) para a(s) respetiva(s) formulação(ões).]

<Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.>

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

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Embora a azitromicina seja um inibidor fraco da CYP450 e não interaja significativamente com substratos da CYP450, a inibição da CYP3A4 não pode ser completamente descartada. Por conseguinte, recomenda-se precaução no caso de coadministração com substratos da CYP3A4 com uma margem terapêutica estreita.

A azitromicina é um inibidor do transportador glicoproteína-P (gp-P). A coadministração de azitromicina com substratos da gp-P, tal como a digoxina e a colquicina, poderá aumentar as respetivas exposições. Para medicamentos com margem terapêutica estreita, é aconselhável proceder com precaução, efetuar uma monitorização clínica e/ou medicamentosa e ajustar a dose, conforme apropriado. A semivida relativamente longa da azitromicina deve ser tida em consideração neste contexto (ver secção 5.2).

##### Medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT

A azitromicina deve ser utilizada com precaução em doentes a receber medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT (ver secção 4.4), tais como antiarrítmicos das Classes IA (p. ex., quinidina e procainamida) e III (p. ex., dofetilida, amiodarona e sotalol), agentes antipsicóticos (p. ex., pimozida), antidepressivos (p. ex., citalopram), fluoroquinolonas (p. ex., moxifloxacina e levofloxacina), cisaprida, cloroquina e hidroxicloroquina.

A informação sobre interações medicamentosas para a azitromicina com potenciais medicamentos concomitantes está resumida na tabela e texto a seguir. As interações medicamentosas descritas baseiam-se em estudos de interações medicamentosas realizados com azitromicina ou, onde indicado, são potenciais interações medicamentosas que podem ocorrer com a azitromicina.

Tabela 2: Interações medicamentosas clinicamente relevantes entre a azitromicina e outros medicamentos

Medicamento (área terapêutica)	Interação Efeito na exposição	Mecanismo	Recomendação quanto à coadministração
Atorvastatina (inibidor da HMG CoA redutase)  Azitromicina 500 mg por via oral uma vez por dia durante 3 dias.  Atorvastatina 10 mg por via oral uma vez por dia.	Azitromicina: ND  Atorvastatina: ↔ AUC ↔ C <sub>max</sub>	A atorvastatina é um substrato da CYP3A4 e da gp-P.	Deve proceder-se com precaução, dado que foram notificados casos de rabdomiólise na experiência pós-comercialização em doentes a receber azitromicina concomitantemente com estatinas.
Ciclosporina (imunossupressor)  Azitromicina 500 mg por via oral uma vez por dia durante 3 dias.	Azitromicina: ND  Ciclosporina: ↔ AUC ↑C <sub>max</sub> 24%	A ciclosporina é um substrato da CYP3A4 e da gp-P com um índice terapêutico estreito e/ou competição pela	Deve ser efetuada uma monitorização clínica e monitorização medicamentosa, conforme apropriado,

Ciclosporina 10 mg/kg por via oral em dose única.		excreção biliar.	durante e após o tratamento com azitromicina. A dose de ciclosporina deve ser ajustada, se necessário.
Colquicina (gota)	Azitromicina: ND  Colquicina: ↑ 57% AUC <sub>0-t</sub> ↑ 22% C <sub>max</sub>	A colquicina é um substrato da gp-P com um índice terapêutico estreito.	É necessária monitorização clínica durante e após o tratamento com azitromicina.
Dabigatrano (anticoagulante oral)	ND  <i>Esperado:</i> ↑ Dabigatrano	O dabigatrano é um substrato da gp-P com um índice terapêutico estreito.	Deve proceder-se com precaução, dado que os dados pós-comercialização sugerem um aumento do risco de hemorragias em doentes a receber azitromicina concomitantemente com dabigatrano.
Digoxina (glicósidos cardíacos)	ND  <i>Esperado:</i> ↑ Digoxina	A digoxina é um substrato da gp-P com um índice terapêutico estreito.	É necessária monitorização clínica, e possivelmente monitorização dos níveis de digoxina, durante e após o tratamento com azitromicina.
Varfarina (anticoagulante oral)  Azitromicina 500 mg por via oral uma vez por dia durante 1 dia e 250 mg por via oral uma vez por dia durante 4 dias.  Varfarina 15 mg por via oral em dose única.	Azitromicina: ND  Varfarina: ND  Ausência de alterações no tempo de protrombina no estudo clínico de interações medicamentosas, mas existem notificações da experiência pós-comercialização de anticoagulação potenciada de anticoagulantes cumarínicos orais com a coadministração com azitromicina.	Desconhecido.	Deve ser considerada uma maior frequência da monitorização do tempo de protrombina durante e após o tratamento com azitromicina.
Nota: as alterações estatisticamente significativas superiores a 10% são indicadas como “↑” ou “↓”, sem alterações como “↔”, não determinado como “ND”.			

Não foi observada qualquer alteração clinicamente relevante na exposição da azitromicina ou dos medicamentos coadministrados, em estudos clínicos que avaliaram as potenciais interações medicamentosas de azitromicina com antiácidos orais (hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio),

carbamazepina, cetirizina, cimetidina, efavirenz, fluconazol, metilprednisolona, midazolam, rifabutina, sildenafil, teofilina, triazolam, trimetoprim/sulfametoxazol e zidovudina.

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

#### Gravidez

Foram realizados estudos de reprodução em animais com doses até concentrações moderadamente tóxicas para as progenitoras. Nestes estudos, não foram encontradas evidências de efeitos teratogénicos. Não existem, contudo, estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Existe uma grande quantidade de dados de estudos observacionais sobre a exposição à azitromicina durante a gravidez (mais de 7000 gravidezes expostas à azitromicina). A maioria destes estudos não sugeriu um risco aumentado de efeitos fetais adversos, tais como malformações congénitas *major* ou malformações cardiovasculares.

As evidências epidemiológicas relacionadas com o risco de aborto após a exposição à azitromicina no início da gravidez são inconclusivas. Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A azitromicina apenas deve ser utilizada durante a gravidez se for clinicamente necessária.

#### Amamentação

A azitromicina é excretada no leite humano em quantidade substancial. Não foram observados efeitos adversos graves de azitromicina nos lactentes amamentados, embora possam ocorrer efeitos, tais como diarreia, infeção fúngica das mucosas, bem como hipersensibilidade em recém-nascidos/lactentes amamentados, mesmo com doses subterapêuticas. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com azitromicina, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

#### Fertilidade

Em estudos de fertilidade realizados em ratos, foram observadas taxas de gestação reduzidas após a administração de azitromicina. A relevância deste achado para o ser humano é desconhecida.

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

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

Os efeitos de <Nome de fantasia> sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Foram notificados casos de tonturas, sonolência e convulsões em alguns doentes a tomar azitromicina e alguns doentes tiveram compromisso visual e/ou auditivo. Isto deve ser tido em consideração ao avaliar a capacidade de um doente de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência durante o tratamento incluem diarreia, cefaleia, vômitos, dor abdominal, náuseas e valores anormais de análises laboratoriais. Outras reações adversas importantes incluem reações anafiláticas, *torsade de pointes*, arritmia, incluindo taquicardia ventricular,

colite pseudomembranosa e insuficiência hepática (ver secção 4.4). Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (SCAR), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), em associação com o tratamento com azitromicina (ver secção 4.4).

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas identificadas através da experiência em ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização estão listadas a seguir, por classe de sistemas de órgãos e frequência.

*[a informação sobre reações adversas relacionadas com o tratamento e/ou profilaxia de infeções por MAC deve ser incluída apenas se o medicamento for indicado para esses tratamentos]*

As frequências da ocorrência de reações adversas são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Lista tabelada de reações adversas

<b>Classe de sistema de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Desconhecida</b>
<b>Infeções e infestações</b>			Infeção por <i>Candida</i> Pneumonia Infeção fúngica Infeção bacteriana Infeção vaginal Faringite Gastroenterit e Rinite Candidíase oral		
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		Contagem de linfócitos diminuída Contagem de eosinófilos aumentada Contagem de basófilos aumentada Contagem de monócitos aumentada Contagem de neutrófilos aumentada	Leucopenia Neutropenia Eosinofilia  Contagem de plaquetas aumentada Hematócrito diminuído		Trombocitopenia Anemia hemolítica
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Angioedema		Reação anafilática

			Hipersensibilidade (ver secção 4.4)		
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			Apetite diminuído <sup>#2</sup>		
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			Nervosismo Insónia	Agitação	Ansiedade Delírio Alucinações Agressão
<b>Doenças do sistema nervoso</b>		Cefaleia	Tonturas <sup>#2</sup> Disgeusia <sup>#2</sup> Parestesia <sup>#2</sup> Sonolência		Miastenia grave (ver secção 4.4) Convulsões Anosmia Ageusia Hipoestesia <sup>#3</sup> Hiperatividade psicomotora Parosmia Síncope
<b>Afeções oculares</b>			Compromisso visual <sup>#2</sup>		
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>			Anomalia do ouvido Vertigens		Surdez <sup>#2</sup> Hipoacusia <sup>#3</sup> Acufenos <sup>#3</sup>
<b>Cardiopatias</b>			Palpitações		<i>Torsades de pointes</i> (ver secção 4.4) Arritmia, incluindo taquicardia ventricular (ver secção 4.4) Prolongamento do QT no eletrocardiograma (ver secção 4.4)
<b>Vasculopatias</b>			Rubor quente		Hipotensão
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			Dispneia Perturbação respiratória Epistaxe		
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Diarreia Desconforto abdominal*	Vómitos Dor abdominal <sup>#1</sup> Náuseas <sup>#1</sup>	Gastrite Obstipação Dispepsia Disfagia Distensão abdominal Boca seca Ulceração da boca		Pancreatite Colite pseudomembranosa (ver secção 4.4) Descoloração da língua

			Hipersecreção salivar Eructação Flatulência <sup>#1</sup>		
<b>Afeções hepatobiliares</b>			Hepatite* Aspartato aminotransferase aumentada Alanina aminotransferase aumentada Bilirrubina sérica aumentada Fosfatase alcalina sérica aumentada	Função hepática anormal Icterícia colestática	Insuficiência hepática (ver secção 4.4) Hepatite fulminante Necrose hepática
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			Erupção cutânea <sup>#2</sup> Prurido <sup>#2</sup> Urticária Dermatite Pele seca Hiperidrose	Pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA) Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) Reação de fotossensibilidade <sup>#3</sup>	Necrólise epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson <sup>#3</sup> Eritema multiforme
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			Osteoartrite Mialgia Dorsalgia Dor cervical		Artralgia <sup>#2</sup>
<b>Doenças renais e urinárias</b>			Disúria Dor renal Ureia sérica aumentada Creatinina sérica aumentada		Lesão renal aguda Nefrite tubulointersticial
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>			Hemorragia intermenstrual Anomalia testicular		
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			Edema Astenia Mal-estar geral Fadiga <sup>#2</sup>		

			Edema facial Dor torácica Pirexia Dor Edema periférico		
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>		Bicarbonato sérico diminuído	Potássio sérico anormal Cloreto sérico aumentado Glucose sérica aumentada Bicarbonato sérico aumentado Sódio sérico anormal		
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>			Complicação pós-procedimento		

\* Estas RAM apenas foram observadas durante a administração de azitromicina para a profilaxia e/ou terapêutica de MAC.

#1 Para MAC, a frequência destas RAM foi Muito frequentes (> 1/10).

#2 Para MAC, a frequência destas RAM foi Frequentes (> 1/100, < 1/10).

#3 Para MAC, a frequência destas RAM foi Pouco frequentes (> 1/1000, < 1/100).

#### 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

#### Sintomas

As reações adversas que ocorreram com doses superiores ao recomendado foram semelhantes às observadas com doses normais (ver secção 4.8). Os sintomas típicos de uma sobredosagem com azitromicina incluem sintomas gastrointestinais, ou seja, vómitos, diarreia, dor abdominal e náuseas.

#### Tratamento

No caso de uma sobredosagem, está indicado tratamento sintomático geral e suporte das funções vitais e, se necessário, a administração de carvão ativado ou uma lavagem gástrica.

Não existem dados sobre os efeitos da diálise na eliminação da azitromicina. Contudo, devido aos mecanismos de eliminação da azitromicina, é improvável que a diálise resulte numa eliminação significativa da substância ativa.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1 Propriedades farmacocinéticas

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.8 – Medicamentos anti-infecciosos, Antibacterianos, macrólidos  
Código ATC: J01FA10

### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da azitromicina baseia-se na inibição da síntese proteica bacteriana, através da ligação à subunidade 50S ribossômica e da inibição da translocação dos péptidos.

### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A eficácia depende principalmente do rácio entre a AUC (área sob a curva) e a CIM (concentração inibitória mínima) do microrganismo causador.

### Mecanismos de resistência

A resistência contra a azitromicina pode ser baseada nos seguintes mecanismos:

- Efluxo: a resistência pode ser causada por um aumento das bombas de efluxo na membrana citoplasmática. Apenas os macrólidos com 14 ou 15 átomos de carbono no anel de lactona são abrangidos (o chamado fenótipo M).
- Alteração da estrutura-alvo: a afinidade para os locais de ligação ribossômicos é diminuída através da metilação do ARNr 23S, causando uma resistência contra macrólidos (M), lincosamidas (L) e estreptograminas do grupo B (S<sub>B</sub>) (o chamado fenótipo MLS<sub>B</sub>). As metilases que conferem resistência são codificadas pelos genes *erm*. A afinidade para os locais de ligação ribossômicos é também diminuída por mutações na estrutura-alvo do ARNr 23S ou por mutações nas proteínas da subunidade ribossômica grande.
- A inativação enzimática dos macrólidos tem apenas um interesse clínico mínimo.

Com o fenótipo M, observa-se uma resistência cruzada completa entre a azitromicina, a claritromicina, a eritromicina e a roxitromicina. O fenótipo MLS<sub>B</sub> apresenta uma resistência cruzada adicional com a clindamicina e a estreptogramina B. Com a espiramicina, um macrólido com 16 átomos de carbono no anel de lactona, ocorre uma resistência cruzada parcial.

Devido à baixa permeabilidade da membrana exterior, a maioria das espécies Gram-negativo é inerentemente resistente aos macrólidos.

### CrITÉRIOS de interpretação dos testes de sensibilidade

Os critérios de interpretação da CIM (concentração inibitória mínima) para os testes de sensibilidade foram estabelecidos pelo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para a azitromicina e encontram-se listados aqui: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

### Prevalência de resistência adquirida

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas, sendo aconselhável a consulta de informação local sobre resistência, em particular quando se estão a tratar infeções graves. Conforme necessário, deve ser procurado aconselhamento junto dos especialistas quando a prevalência local de resistência é tal, que a utilidade do agente em, pelo menos, alguns tipos de infeções é questionável. Em particular, no caso de infeções graves ou fracasso terapêutico, deve ser procurado um diagnóstico microbiológico com identificação do patógeno e determinação da sua sensibilidade à azitromicina.

[Apenas as espécies relevantes para as indicações aprovadas devem ser listadas na tabela seguinte, p. ex., a *Borrelia burgdorferi* deve ser incluída apenas se o medicamento estiver indicado para a doença de Lyme precoce.]

Tabela 4: Prevalência de resistência adquirida

<b>Espécies frequentemente sensíveis</b>
<b><i>Microrganismos Gram-positivo aeróbios</i></b>
Complexo <i>Mycobacterium avium</i> <sup>o</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b><i>Microrganismos Gram-negativo aeróbios</i></b>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> <sup>o</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<b><i>Microrganismos anaeróbios</i></b>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
<b><i>Outros microrganismos</i></b>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (anteriormente <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> )
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>o</sup>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<i>Prevotella intermedia</i>
<b>Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema</b>
<b><i>Microrganismos Gram-positivo aeróbios</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>++</sup>
<i>Viridans streptococci</i>
<b><i>Microrganismos Gram-negativo aeróbios</i></b>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b><i>Microrganismos anaeróbios</i></b>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<b><i>Microrganismos inerentemente resistentes</i></b>
<b><i>Microrganismos Gram-negativo aeróbios</i></b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

## ***Microrganismos anaeróbios***

*Bacteroides* spp.

<sup>o</sup>Não estavam disponíveis dados atualizados à data da publicação das tabelas. A literatura primária, a literatura de referência científica e as recomendações terapêuticas pressupõem sensibilidade.

<sup>+</sup>Pelo menos uma região apresenta taxas de resistência superiores a 50% para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

<sup>++</sup>As estirpes de *Streptococcus pneumoniae* sensíveis à penicilina têm maior probabilidade de serem sensíveis à azitromicina do que estirpes de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

### Absorção

As concentrações séricas máximas ( $C_{max}$ ) de azitromicina após 500 mg em suspensão oral (40 mg/ml), 1000 mg em pó para suspensão oral, 500 mg (2 x 250 mg) em comprimidos e 1000 mg (4 x 250 mg) em cápsulas em voluntários saudáveis em jejum foram de 0,29, 0,75, 0,34 e 1,07 mg/l, respetivamente. O tempo até ao pico ( $T_{max}$ ) da concentração plasmática de azitromicina após administração oral varia entre 2 a 3 horas. A biodisponibilidade absoluta média em voluntários saudáveis após 500 mg em suspensão oral e 1000 mg em pó para suspensão oral em saqueta foi de 37% e 44% em jejum, respetivamente.

O efeito dos alimentos na biodisponibilidade oral relativa da azitromicina depende da formulação. Após a administração de 500 mg em suspensão oral (40 mg/ml), 1000 mg em pó para suspensão oral e 500 mg (2 x 250 mg) em comprimidos de azitromicina, foi obtida uma exposição semelhante com uma refeição com elevado teor de gordura vs. jejum. Após a administração de uma dose única de 500 mg (2 x 250 mg) em cápsulas com uma refeição com elevado teor de gordura vs. jejum, o rácio da  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24}$  foi 52% e 43% inferior.

A Tabela 5 mostra os parâmetros farmacocinéticos médios (DP) em voluntários adultos saudáveis após os regimes posológicos padrão com comprimidos ou cápsulas.

Tabela 5:  $AUC_{0-24}$  e  $C_{max}$  da azitromicina para os regimes de 3 e 5 dias no dia da última toma

<b>Regime posológico, formulação</b>	<b><math>AUC_{0-24}</math> (<math>\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}</math>)</b>	<b><math>C_{max}</math> (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>
Regime de 3 dias (500 mg por dia), comprimido	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
Regime de 5 dias (500 mg no dia 1, 250 mg nos dias 2 a 5), comprimido	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
Regime de 5 dias (500 mg no dia 1, 250 mg nos dias 2 a 5), cápsula	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

### Distribuição

A azitromicina é ampla e rapidamente distribuída do plasma para o compartimento extravascular, incluindo tecidos como as amígdalas, pulmões e tecidos ginecológicos, bem como para o compartimento intracelular, em particular para os leucócitos polimorfonucleares, os macrófagos e os monócitos. Os estudos farmacocinéticos revelaram concentrações de azitromicina consideravelmente superiores em determinados tecidos (até 50 vezes a concentração máxima observada no plasma). Isto indica uma ligação extensa a esses tecidos (com um volume de distribuição no estado estacionário entre 23 l/kg e 31 l/kg). A

fase de redistribuição do compartimento intracelular para o compartimento extracelular e para o plasma pode resultar em concentrações baixas prolongadas após a cessação do tratamento.

A azitromicina demonstra uma baixa ligação às proteínas plasmáticas, principalmente à alfa 1-glicoproteína ácida, e essa ligação diminui com o aumento das concentrações do antibiótico: 50%, 23% e 7% de ligação às proteínas com concentrações de 0,05, 0,1 e 1 mg/l, respetivamente.

#### Biotransformação

A azitromicina é minimamente metabolizada no fígado. A principal via de biotransformação é a N-desmetilação do açúcar desosamina. Outras vias incluem a O-desmetilação, a hidrólise da cladinose (desconjugação do açúcar cladinose) e hidroxilação do açúcar desosamina e do anel do macrólido.

Não existem evidências de indução clinicamente relevante pela enzima CYP3A4 do citocromo a nível hepático ou de inibição através da formação de um complexo citocromo-metabolito. Igualmente, não foi detetado um metabolismo autoinduzido da azitromicina através desta via.

#### Eliminação

A azitromicina é maioritariamente eliminada por excreção biliar (ativa), na sua maioria na forma do fármaco inalterado, mas também como metabolitos que são desprovidos de atividade antibacteriana. A excreção urinária representa uma via menor de eliminação, com menos de 6% de uma dose oral e cerca de 20% do fármaco que atinge a circulação sistémica excretados na urina. Mais de 50% da excreção fecal e 12% da excreção urinária são na forma do composto inalterado.

Após a administração de uma dose única de 500 mg de azitromicina, estimou-se uma depuração plasmática de 630 ml/min, com uma semivida terminal de aproximadamente 68 horas. A depuração renal situa-se, em geral, no intervalo de 100-189 ml/min, substancialmente inferior à depuração plasmática, tal como é expectável devido à contribuição relativamente baixa da via renal de eliminação.

#### Linearidade/não linearidade

Após a administração oral de uma formulação de libertação imediata, foi demonstrada a proporcionalidade da dose na  $AUC_{0-24}$  e  $C_{max}$  no intervalo de 250 mg a 1000 mg.

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal*

A farmacocinética da azitromicina foi investigada em 43 adultos (21 a 85 anos de idade) após a administração oral de uma dose única de 1,0 g de azitromicina (4 cápsulas de 250 mg) a indivíduos com  $TFG > 80$  ml/min ( $n = 12$ ), indivíduos com  $TFG$  entre 10 ml/min e 80 ml/min ( $n = 12$ ) e indivíduos com  $TFG < 10$  ml/min ( $n = 19$ ).

A farmacocinética da azitromicina em indivíduos com  $TFG$  entre 10 ml/min e 80 ml/min não foi afetada (as médias da  $C_{max}$  e  $AUC_{0-120}$  aumentaram 5,1% e 4,2%, respetivamente, comparado com indivíduos com  $TFG > 80$  ml/min). As médias da  $C_{max}$  e  $AUC_{0-120}$  aumentaram 61% e 35%, respetivamente, em indivíduos com  $TFG < 10$  ml/min, comparado com indivíduos com  $TFG > 80$  ml/min.

Não existem dados disponíveis para indivíduos a fazer diálise, mas, devido ao mecanismo de eliminação da azitromicina, é improvável que a diálise resulte numa eliminação significativa da substância ativa.

##### *Compromisso hepático*

A farmacocinética da azitromicina foi investigada em 22 adultos após a administração oral de uma dose única de 500 mg de azitromicina (2 cápsulas de 250 mg) a indivíduos com função hepática normal ( $n = 6$ ), Child-Pugh A ( $n = 10$ ) e Child-Pugh B ( $n = 6$ ). A farmacocinética da azitromicina em indivíduos com Child-Pugh A e B foi 3% e 19% inferior para a  $AUC_{0-inf}$  e 34% e 72% superior para a  $C_{max}$ , respetivamente, comparado com indivíduos com função hepática normal.

#### *Idosos*

Em voluntários idosos (> 65 anos) a quem foram administrados 500 mg de azitromicina (2 cápsulas de 250 mg) no dia 1, seguido de 250 mg entre os dias 2 e 5 em jejum, a  $AUC_{0-24}$  nos dias 1 e 5 foi de 3,0  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  e 2,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , respetivamente. No dia 5, foi observada uma  $AUC_{0-24}$  29% superior, uma  $C_{\text{max}}$  8% superior e um  $T_{\text{max}}$  37,5% superior, comparado com voluntários mais jovens (< 40 anos). Uma vez que estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas, não é necessário ajuste de dose para indivíduos idosos com função renal e hepática normais.

#### População pediátrica

A farmacocinética da azitromicina em suspensão oral foi caracterizada em 14 crianças com 6 a 15 anos de idade com faringite e em 7 crianças com 1 a 5 anos de idade com otite média. Nestes dois estudos, a dose de azitromicina em suspensão oral foi de 10 mg/kg no dia 1, seguido de 5 mg/kg do dia 2 ao 5. Após 5 dias de tratamento, os valores médios da  $AUC_{0-24}$  foram de 3,1  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  e 1,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , respetivamente. O valor médio da  $C_{\text{max}}$  foi de 0,38  $\mu\text{g}/\text{ml}$  e o  $T_{\text{max}}$  médio correspondente foi de 2,4 horas nas crianças com 6 a 15 anos de idade e de 0,22  $\mu\text{g}/\text{ml}$  e 1,9 horas nas crianças com 1 a 5 anos de idade. Os valores médios da  $C_{\text{max}}$  e  $AUC_{0-24}$  são 1,7 vezes superiores nas crianças com 6 a 15 anos de idade, comparado com as crianças com 1 a 4 anos de idade.

A FC de um ciclo de 3 dias de azitromicina em suspensão oral com uma dose de 10 mg/kg por dia foi também avaliada em 16 crianças com 6 meses a 10 anos de idade com infeções bacterianas. A  $AUC_{0-24}$  média para 7 crianças com 2 a 4 anos de idade foi de 2,90  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , ao passo que, para 8 crianças com 5 a 10 anos de idade, o valor foi de 2,08  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . Foi registado um valor baixo de  $AUC_{0-24}$  de 0,74  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  numa única criança no grupo dos 6 meses aos 2 anos de idade.

Não foi estudada a farmacocinética de doses únicas de 30 mg/kg de azitromicina administradas a doentes pediátricos.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

Dados não clínicos baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade não indicaram outras reações adversas claramente relevantes para o ser humano que não as já consideradas noutras secções do RCM.

Contudo, foi observada fosfolipidose (acumulação intracelular de fosfolípidos) em diversos tecidos em ratinhos, ratos e cães a quem foram administradas doses múltiplas de azitromicina. A fosfolipidose foi observada com uma extensão semelhante em tecidos de recém-nascidos de ratos e cães. Foi demonstrado que o efeito era reversível após a cessação do tratamento com azitromicina. O significado deste achado para o ser humano é, em geral, desconhecido.

Em estudos em animais de efeitos embriotóxicos efetuados com doses até moderadamente tóxicas para as progenitoras (2 a 3 vezes a concentração máxima diária recomendada de 500 mg, com base na área de superfície corporal), não foram observados efeitos teratogénicos em ratinhos e ratos. Foi demonstrado que a azitromicina atravessa a placenta. Em ratos, doses de azitromicina de 100 mg/kg de peso corporal/dia e 200 mg/kg de peso corporal/dia (2 a 3 vezes a concentração máxima diária recomendada de 500 mg, com base na área de superfície corporal), levaram a retardamento ligeiro da ossificação fetal e do ganho de peso materno. Em estudos peri e pós-natais em ratos, foi observado retardamento ligeiro após tratamento com doses de azitromicina de 200 mg/kg/dia (3 vezes a concentração máxima diária recomendada de 500 mg, com base na área de superfície corporal).

## **FOLHETO INFORMATIVO**

**Formulações orais sólidas (comprimidos revestidos por película e cápsulas) (dosagens autorizadas: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) e comprimidos dispersíveis (dosagens autorizadas: 250 mg, 500 mg, 600 mg e 1000 mg)**

## 1. O que é <Nome de fantasia> e para que é utilizado

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

<Nome de fantasia> contém a substância ativa azitromicina. A azitromicina é um antibiótico que pertence a um grupo de antibióticos conhecidos como macrólidos, os quais bloqueiam o crescimento de bactérias sensíveis.

<Nome de fantasia> é utilizado para o tratamento das seguintes infeções:

### Adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais, de peso

- Infeções das amígdalas (amigdalite) ou garganta (faringite) causadas por bactérias estreptocócicas
- Infeções bacterianas dos seios nasais (sinusite)
- Infeções bacterianas do ouvido médio (otite média)
- Pneumonia (pneumonia adquirida na comunidade, não contraída num hospital)
- Infeções bacterianas da pele e dos tecidos subjacentes
- Doença de Lyme precoce localizada (eritema migratório, principalmente causado por picadas de carraça)
- Infeções bacterianas das gengivas (periodontite) ou abscesso das gengivas (abscesso periodontal)
- Infeções da uretra e do colo do útero causadas pela bactéria *Chlamydia trachomatis*
- Infeções da uretra e do colo do útero causadas pela bactéria *Neisseria gonorrhoeae*. <Nome de fantasia> deve ser utilizado em associação com outro antibiótico que é escolhido pelo seu médico ou farmacêutico
- Inflamação crónica da próstata causada pela bactéria *Chlamydia trachomatis*
- Infeções bacterianas dos órgãos genitais com úlceras dolorosas (cancro mole)
- Infeções causadas por bactérias do complexo *Mycobacterium avium* (MAC) em pessoas com infeção pelo VIH avançada. <Nome de fantasia> deve ser utilizado em associação com outro antibiótico chamado etambutol

<Nome de fantasia> também é utilizado para prevenção de infeções causadas por bactérias do complexo *Mycobacterium avium* (MAC) em pessoas que vivem com infeção pelo VIH.

### Adultos:

- Infeções bacterianas em doentes com inflamação prolongada dos pulmões (bronquite crónica)
- Infeção bacteriana do útero, trompas de Falópio e ovários (doença inflamatória pélvica), sempre em associação com outro(s) antibiótico(s) escolhido(s) pelo seu médico ou farmacêutico.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar <Nome de fantasia>

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

### **Não tome <Nome de fantasia>**

- se tem alergia à azitromicina, eritromicina, qualquer antibiótico macrólido ou quetólido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar <Nome de fantasia> se tem ou já teve alguma das seguintes condições:

- Problemas de coração (p. ex., problemas com o seu ritmo cardíaco ou insuficiência cardíaca) ou níveis baixos de potássio ou magnésio no sangue: estas condições podem contribuir para efeitos indesejáveis cardíacos graves da azitromicina;

- Problemas de fígado: o seu médico poderá necessitar de monitorizar a sua função hepática ou parar o tratamento;
- Diarreia intensa após a administração de quaisquer outros antibióticos;
- Fraqueza muscular localizada (miastenia grave), dado que os sintomas desta doença podem agravar-se durante o tratamento;
- Estiver a tomar quaisquer derivados dos alcaloides da cravagem do centeio, tais como a ergotamina (utilizada para tratar as enxaquecas), pois estes medicamentos não devem ser tomados juntamente com <Nome de fantasia>.

**Pare de tomar este medicamento e contacte o seu médico imediatamente (ver também “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4), se:**

- sentir que está a ter uma reação alérgica (p. ex., dificuldade em respirar, inchaço da face ou garganta, erupção na pele, formação de bolhas);
- notar algum dos sintomas descritos na secção 4 e relacionados com reações na pele graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), que foram notificadas em associação com o tratamento com azitromicina;
- sentir um batimento cardíaco anormal ou palpitações, ficar tonto ou desmaiar enquanto está a tomar <Nome de fantasia>;
- desenvolver sinais de problemas de fígado (p. ex., urina escura, perda de apetite ou amarelecimento da pele ou do branco dos olhos);
- desenvolver diarreia intensa durante ou após o tratamento. Não tome qualquer medicamento para tratar a diarreia sem falar primeiro com o seu médico. Se a diarreia persistir ou reaparecer durante as primeiras semanas após o tratamento, informe igualmente o seu médico.

Superinfecção

O seu médico poderá observá-lo quanto a sinais de infeções adicionais por bactérias ou fungos que não podem ser tratadas com <Nome de fantasia> (superinfecção).

Infeções sexualmente transmissíveis

O seu médico poderá testá-lo quanto à presença e para excluir uma potencial infeção com sífilis, uma doença sexualmente transmissível que, caso contrário, poderá progredir sem ser detetada e atrasar o diagnóstico. Além disso, no caso de infeções bacterianas sexualmente transmissíveis, o seu médico irá iniciar análises laboratoriais de seguimento para monitorizar o sucesso do tratamento.

**Crianças e adolescentes**

Este medicamento não é recomendado se:

- *[se o medicamento é indicado para o tratamento da doença inflamatória pélvica em adultos]* tem menos de 18 anos de idade e foi diagnosticada com doença inflamatória pélvica.
- *[se indicado para a prevenção ou tratamento de infeções por MAC]* tem menos de 12 anos de idade e está infetado ou em risco de ser infetado por microrganismos que pertencem ao complexo *Mycobacterium avium*, o qual afeta habitualmente pessoas que vivem com o VIH, que têm as defesas em baixo, pois a sua eficácia e segurança não foram estudadas nestes casos.

Se pesa menos de 45 kg, existem outros medicamentos com azitromicina que podem ser mais convenientes para si.

**Outros medicamentos e <Nome de fantasia>**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Tomar <Nome de fantasia> ao mesmo tempo que alguns outros medicamentos pode resultar em efeitos indesejáveis. Por conseguinte, é particularmente importante que informe o seu médico se estiver a utilizar algum dos seguintes medicamentos:

- Atorvastatina e outros medicamentos do grupo das estatinas (para baixar o colesterol no sangue e prevenir doenças cardíacas, incluindo ataques cardíacos e AVC);
- Ciclosporina (para prevenir a rejeição pelo corpo de transplantes de órgãos);
- Colquicina (para tratar a gota e a febre mediterrânea familiar);
- Dabigatrano (para prevenir e tratar a formação de coágulos no sangue [anticoagulante]);
- Digoxina (para tratar doenças do coração);
- Varfarina ou medicamentos semelhantes utilizados para impedir a coagulação do sangue (anticoagulantes);
- Medicamentos que podem fazer com que o músculo do coração demore mais a contrair e a relaxar do que é normal (prolongamento do intervalo QT), tais como os seguintes:
  - Quinidina, procainamida, dofetilida, amiodarona e sotalol (para tratar um batimento cardíaco irregular, incluindo batimentos demasiado rápidos ou demasiado lentos - arritmia cardíaca)
  - Pimozida (para tratar doenças mentais)
  - Citalopram (para tratar a depressão)
  - Moxifloxacina e levofloxacina (antibióticos)
  - Cisaprida (para tratar doenças do trato gastrointestinal)
  - Hidroxicloroquina ou cloroquina (para tratar doenças autoimunes, incluindo a artrite reumatoide, ou tratar ou prevenir a malária)

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

#### Gravidez

O seu médico decidirá se deve tomar este medicamento durante a gravidez, apenas após se certificar de que os benefícios ultrapassam os potenciais riscos.

#### Amamentação

<Nome de fantasia> passa para o leite materno. O seu médico vai decidir se deve parar de amamentar ou se deve evitar o tratamento com <Nome de fantasia>, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para si.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

<Nome de fantasia> tem influência moderada na capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas. Foram notificados casos em que <Nome de fantasia> causou tonturas, sonolência e convulsões, bem como problemas de visão e audição em algumas pessoas. Estes efeitos indesejáveis possíveis podem ter influência na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

<<Nome de fantasia> contém {nome do(s) excipiente(s)}>

*[Deve ser adicionada nesta secção uma advertência sobre quaisquer excipientes que possam resultar em efeitos indesejados não pretendidos, por exemplo, em doentes com doenças do metabolismo específicas (por exemplo, fenilcetonúria, intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose, deficiência de sacarase/isomaltase) ou alergias, de acordo com o modelo QRD. Cada Titular da AIM tem de mencionar qualquer (quaisquer) excipiente(s) relevante(s) e advertência(s) relacionada(s) para a(s) respetiva(s) formulação(ões).]*

### **3. Como tomar <Nome de fantasia>**

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A quantidade de <Nome de fantasia> que precisa de tomar em cada dia depende da infecção bacteriana para a qual está a ser tratado e do ciclo de tratamento específico que o seu médico ou farmacêutico lhe disse para seguir.

[As recomendações posológicas fornecidas na tabela a seguir devem estar em linha com as indicações na secção 1; o regime de 5 dias deve ser incluído apenas se puder ser administrado com o medicamento, p. ex., os comprimidos de 250 mg ou os comprimidos de 500 mg com uma ranhura para partir o comprimido em doses iguais]

**Adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais, de peso**

Infeção	Ciclo de tratamento com azitromicina
Infeções das amígdalas (amigdalite) ou garganta (faringite) causadas por bactérias estreptocócicas	Existe um ciclo de tratamento de 3 dias ou de 5 dias para estas infeções e a quantidade de <Nome de fantasia> que deve tomar em cada dia para estes ciclos de tratamento está descrita a seguir.
Infeções bacterianas dos seios nasais (sinusite)	<i>Ciclo de tratamento de 3 dias</i> 500 mg tomados uma vez por dia durante 3 dias.
Infeções bacterianas do ouvido médio (otite média)	<i>Ciclo de tratamento de 5 dias</i> 500 mg tomados no primeiro dia de tratamento e, em seguida, 250 mg tomados uma vez por dia durante os 4 dias seguintes.
Infeções bacterianas em doentes com inflamação prolongada dos pulmões (bronquite crónica)*	
Pneumonia (pneumonia adquirida na comunidade, não contraída num hospital) #	
Infeções bacterianas da pele e dos tecidos subjacentes	
Infeções bacterianas das gengivas (periodontite) ou abscesso das gengivas (abscesso periodontal)	
Doença de Lyme precoce localizada (eritema migratório, principalmente causado por picadas de carraça)	1000 mg tomados no primeiro dia de tratamento e, em seguida, 500 mg tomados uma vez por dia durante os 9 dias seguintes.
Infeções da uretra e do colo do útero causadas pela bactéria <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg tomados como uma dose única
Infeções da uretra e do colo do útero causadas pela	1000 mg ou 2000 mg* tomados como uma dose única

bactéria <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Nome de fantasia> deve ser utilizado em associação com outro antibiótico que é escolhido pelo seu médico ou farmacêutico.	
Infeção bacteriana do útero, trompas de Falópio e ovários ( <i>doença inflamatória pélvica</i> ). <Nome de fantasia> deve ser utilizado em associação com outro antibiótico que é escolhido pelo seu médico ou farmacêutico.*#	Apenas se o tratamento tiver sido iniciado com azitromicina intravenosa: 250 mg uma vez por dia para concluir um ciclo de tratamento de 7 dias
Inflamação crónica da próstata causada pela bactéria <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dia tomados em 3 dias consecutivos por semana num total de 3 semanas
Infeções bacterianas dos órgãos genitais com úlceras dolorosas (cancro mole)	1000 mg tomados como uma dose única
Infeções causadas por bactérias do complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) em pessoas com infeção pelo VIH avançada. <Nome de fantasia> deve ser utilizado em associação com outro antibiótico chamado etambutol.	<500 mg> ou <600 mg> uma vez por dia
Prevenção das infeções causadas por bactérias do complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) em pessoas que vivem com infeção pelo VIH	<1200 mg> ou <1250 mg> uma vez por semana
* apenas para doentes adultos # para doentes adultos, o tratamento oral pode seguir-se a um tratamento intravenoso inicial	

### Utilização em crianças e adolescentes

Se pesa menos de 45 kg <ou é incapaz de engolir este medicamento>, fale com o seu médico ou farmacêutico, pois também estão disponíveis outros medicamentos contendo azitromicina que podem ser mais adequados para si.

### Modo de administração

[deve ser escolhida a informação específica do medicamento apropriado]

[Comprimidos (sem qualquer ranhura)]

Para via oral.

<Nome de fantasia> deve ser tomado pela boca como uma dose única diária. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com alguma água, com ou sem uma refeição. Tomar este medicamento imediatamente antes de uma refeição poderá ajudar a ser menos agressivo para o estômago.

[Comprimidos (com ranhura apenas para facilitar a deglutição)]

Para via oral.

<Nome de fantasia> deve ser tomado pela boca como uma dose única diária. A ranhura nos comprimidos existe apenas para o ajudar a partir o comprimido, caso tenha dificuldade em engoli-lo inteiro. As metades devem ser tomadas imediatamente uma a seguir à outra.

Os comprimidos podem ser tomados com ou sem uma refeição. Tomar este medicamento imediatamente antes de uma refeição poderá ajudar a ser menos agressivo para o estômago.

[Comprimidos (com ranhura para ajuste da dose)]

Para via oral.

<Nome de fantasia> deve ser tomado pela boca como uma dose única diária. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem uma refeição. Tomar este medicamento imediatamente antes de uma refeição poderá ajudar a ser menos agressivo para o estômago.

Os comprimidos podem ser divididos em duas metades iguais para ajuste da dose como indicado pelo seu médico ou farmacêutico.

[Cápsulas]

Para via oral.

<Nome de fantasia> deve ser tomado pela boca como uma dose única diária. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com alguma água. As cápsulas devem ser tomadas, pelo menos, uma hora antes ou duas horas após uma refeição.

[Comprimidos dispersíveis (com dados sobre compatibilidade e volume)]

Para via oral após dispersão.

Este medicamento deve ser tomado pela boca como uma dose única diária. Reconstitua o comprimido intacto num copo adicionando uma quantidade adequada (pelo menos 30 ml) de água potável ou de sumo de laranja ou maçã imediatamente antes da administração. Mexa bem até o comprimido ficar totalmente disperso e, em seguida, engula a suspensão. Se restar alguma suspensão no copo, adicione uma pequena quantidade de água, agite o copo e, em seguida, engula a suspensão restante.

A suspensão pode ser tomada com ou sem uma refeição. Tomar este medicamento imediatamente antes de uma refeição poderá ajudar a ser menos agressivo para o estômago.

[Comprimidos dispersíveis (sem dados sobre compatibilidade e volume)]

Para via oral após dispersão.

Este medicamento deve ser tomado pela boca como uma dose única diária. Reconstitua o comprimido intacto num copo com água potável imediatamente antes da administração. Mexa bem até o comprimido ficar totalmente disperso e, em seguida, engula a suspensão. Se restar alguma suspensão no copo, adicione uma pequena quantidade de água, agite o copo e, em seguida, engula a suspensão restante. A suspensão pode ser tomada com ou sem uma refeição. Tomar este medicamento imediatamente antes de uma refeição poderá ajudar a ser menos agressivo para o estômago.

**Se tomar mais <Nome de fantasia> do que deveria**

Se tomar mais <Nome de fantasia> do que deveria, poderá sentir-se maldisposto. Os sinais típicos de sobredosagem são vômitos, diarreia, dor abdominal e enjoos. Informe o seu médico ou contacte as urgências do hospital mais próximo de si imediatamente.

**Caso se tenha esquecido de tomar <Nome de fantasia>**

Caso se tenha esquecido de tomar <Nome de fantasia>, tome-o assim que puder, desde que o faça, pelo menos, 12 horas antes da hora da toma seguinte. Se faltarem menos de 12 horas para a toma seguinte, ignore a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar <Nome de fantasia>**

Se parar de tomar <Nome de fantasia> demasiado cedo, a infeção pode reaparecer. Tome <Nome de fantasia> durante toda a duração do tratamento, mesmo que comece a sentir-se melhor.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Efeitos indesejáveis graves**

Pare de utilizar <Nome de fantasia> e procure assistência médica imediatamente se notar algum dos seguintes sintomas:

- Pieira súbita, dificuldade em respirar, inchaço das pálpebras, face ou lábios, erupção na pele ou comichão que afeta especialmente todo o corpo (*reação anafilática*, frequência desconhecida)
- Batimento cardíaco rápido ou irregular (*arritmia cardíaca* ou *torsades de pointes*, *taquicardia*, frequência desconhecida)
- Urina escura, perda de apetite ou amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, que são sinais de problemas de fígado (*insuficiência hepática* ou *necrose hepática* [frequência desconhecida], *hepatite\** [pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas])
- Diarreia intensa com câibras abdominais, fezes com sangue e/ou febre podem significar que tem uma infeção do intestino grosso (*colite associada a antibióticos*, frequência desconhecida). Não tome medicamentos para a diarreia que inibem os movimentos intestinais (*antiperistálticos*)
- Manchas circulares ou em forma de alvo, avermelhadas e sem relevo no tronco, frequentemente com bolhas no centro, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos. Estas reações cutâneas graves podem ser antecedidas por febre e sintomas do tipo gripal (*síndrome de Stevens-Johnson<sup>#</sup>* ou *necrólise epidérmica tóxica*, frequência desconhecida)
- Erupção na pele generalizada, temperatura corporal elevada e nódulos linfáticos inchados (*síndrome DRESS* ou *síndrome de hipersensibilidade a fármacos*, raros [podem afetar até 1 em 1000 pessoas])
- Erupção na pele generalizada, avermelhada, escamosa com papos sob a pele e bolhas, acompanhada de febre. Estes sintomas aparecem habitualmente no início do tratamento (*pustulose exantematosa generalizada aguda*, raros [podem afetar até 1 em 1000 pessoas])

#### **Outros efeitos indesejáveis**

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Diarreia
- Desconforto abdominal\*

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Dores de cabeça
- Vômitos, dor de barriga<sup>#</sup>, enjoos (*náuseas*)<sup>#</sup>
- Alterações em resultados de análises ao sangue (*contagem de linfócitos diminuída*, *contagem de eosinófilos aumentada*, *contagem de basófilos aumentada*, *contagem de monócitos aumentada*, *contagem de neutrófilos aumentada*, *bicarbonato no sangue diminuído*)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Sapinhos (*candidíase*) - uma infecção fúngica da boca e vagina, outras infecções fúngicas
- Pneumonia, infecção bacteriana da garganta, inflamação do trato gastrointestinal, doença respiratória, inflamação das membranas mucosas do nariz, infecção vaginal
- Alterações no número de glóbulos brancos (*leucopenia, neutropenia, eosinofilia*)
- Contagem de plaquetas aumentada
- Redução da proporção de todas as células do sangue no volume sanguíneo total (*hematócrito diminuído*)
- Reações alérgicas, inchaço das mãos, pés e rosto (*angioedema*)
- Falta de apetite<sup>#</sup>
- Nervosismo, dificuldade em dormir (*insônia*)
- Sentir-se tonto<sup>#</sup>, sentir-se sonolento (*sonolência*), alteração no sentido do paladar (*disgeusia*)<sup>#</sup>, sensação de picadas e formigamento ou dormência (*parestesia*)<sup>#</sup>
- Compromisso da visão<sup>#</sup>
- Anomalia do ouvido
- Sensação de andar à roda (*vertigens*)
- Sentir o batimento cardíaco (*palpitações*)
- Rubor quente
- Pieira súbita, sangramento do nariz
- Prisão de ventre, gases<sup>#</sup>, compromisso da digestão (*dispepsia*), inflamação do revestimento do estômago (*gastrite*), dificuldade em engolir (*disfagia*), barriga inchada, boca seca, arrotos (*eructação*), ulceração da boca, salivação aumentada
- Erupção cutânea<sup>#</sup>, comichão<sup>#</sup>, urticária, dermatite, pele seca, aumento anormal da transpiração (*hiperidrose*)
- Inchaço e dor nas articulações (*osteoartrite*), dor muscular, dor nas costas, dor no pescoço
- Dor ao urinar (*disúria*), dor nos rins
- Menstruação com intervalos irregulares (*metrorragia*), anomalia testicular
- Inchaço devido a retenção de líquidos, especialmente na face, tornozelos e pés (*edema, edema facial, edema periférico*)
- Fraqueza, cansaço<sup>#</sup>, sensação geral de mal-estar, febre
- Dor torácica, dor
- Resultados anormais em análises laboratoriais (p. ex., análises ao sangue ou fígado)
- Complicação pós-procedimento

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- Sentir-se irritado
- Problemas de fígado, amarelecimento da pele ou olhos
- Sensibilidade aumentada à luz solar<sup>#</sup>

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Número reduzido de glóbulos vermelhos, devido a um aumento da destruição celular, que pode causar cansaço e pele pálida (*anemia hemolítica*)
- Número reduzido de plaquetas, que pode causar sangramento e nódulos negros (*trombocitopenia*)
- Sentir-se zangado, agressivo, sensação de medo e preocupação (*ansiedade*), estado confusional agudo (*delírio*)
- Alucinações
- Desmaio (*síncope*)
- Crises (*convulsões*)
- Redução do sentido do tato, da dor e da temperatura (*hipoestesia*)<sup>#</sup>
- Hiperatividade
- Alteração do sentido do olfato (*anosmia, parosmia*)

- Perda total do sentido do paladar (*ageusia*)
- Fraqueza muscular (*miastenia grave*)
- Traçado cardíaco (*prolongamento do intervalo QT*) anormal no eletrocardiograma (ECG)
- Surdez<sup>#</sup>, audição reduzida<sup>#</sup> ou zumbidos nos ouvidos (*acufenos*)<sup>#</sup>
- Tensão arterial baixa
- Inflamação do pâncreas, que provoca dor intensa na barriga e nas costas (*pancreatite*)
- Alteração da cor da língua
- Dor nas articulações (*artralgia*)<sup>#</sup>
- Inflamação dos rins (*nefrite intersticial*) e insuficiência renal

[A informação sobre reações adversas relacionadas com o tratamento e/ou profilaxia de infeções por MAC deve ser incluída apenas se o medicamento for indicado para esses tratamentos]

\* Estes efeitos indesejáveis foram observados apenas durante a administração de azitromicina para a profilaxia e/ou tratamento de infeções pelo complexo *Mycobacterium avium* em pessoas que vivem com a infeção pelo VIH com recuperação insuficiente do sistema imunitário.

# Estes efeitos indesejáveis foram mais frequentes durante a administração de azitromicina para a profilaxia e/ou tratamento de infeções pelo complexo *Mycobacterium avium* em pessoas que vivem com a infeção pelo VIH com recuperação insuficiente do sistema imunitário.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

**Formulações orais líquidas (pó para suspensão oral (em frasco) (dosagens autorizadas: 20 mg/ml, 40 mg/ml) ou (em saqueta) (dosagens autorizadas: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1000 mg) ou (granulado para suspensão oral em frasco) (dosagem autorizada: 40 mg/ml)**

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

[Esta secção deve incluir a informação indicada abaixo. As indicações apenas devem ser implementadas se o medicamento já tiver sido aprovado para a doença em causa.

A redação relacionada com as seguintes indicações deve ser removida:

- Infecções gastroduodenais causadas por *Helicobacter pylori*
- Tratamento da acne vulgaris (moderada)
- Prevenção de exacerbações da asma eosinofílica e não eosinofílica]

<Nome de fantasia> é indicado para o tratamento das seguintes infeções (ver secções 4.4 e 5.1):

#### Doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses e com menos de 45 kg

- Amigdalite e faringe estreptocócicas agudas
- Sinusite bacteriana aguda
- Otite média aguda bacteriana
- Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)
- Infeções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas (ABSSSI)
- Eritema migratório (doença de Lyme precoce localizada)
- Abscessos periodontais e periodontite

#### Adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais, de peso e incapazes de engolir formas farmacêuticas sólidas:

Para além das indicações supramencionadas, este medicamento também é indicado para o tratamento de:

- Uretrite e cervicite causadas por *Chlamydia trachomatis*
- Uretrite e cervicite causadas por *Neisseria gonorrhoeae*, em associação com outro agente antibacteriano apropriado (p. ex., ceftriaxona)
- Prostatite crónica causada por *Chlamydia trachomatis*
- Cancro mole
- Infeção disseminada pelo complexo *Mycobacterium avium* (DMAC) em pessoas que vivem com infeção pelo VIH avançada, em associação com etambutol
- Profilaxia da infeção pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC) em pessoas que vivem com o VIH com restabelecimento imunitário inadequado
- Doentes adultos com exacerbação aguda da bronquite crónica ou com doença inflamatória pélvica, esta última sempre em associação com outro(s) agente(s) antibacteriano(s) apropriado(s) (p. ex., metronidazol)

Devem ser tidas em consideração as orientações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

#### Posologia

*Doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses, com menos de 45 kg*

[Pó para suspensão oral em frascos, 20 mg/ml e 40 mg/ml e granulado para suspensão oral, 40 mg/ml: a tabela a seguir deve incluir apenas a informação posológica das indicações autorizadas, em linha com a secção 4.1]

A azitromicina deve ser administrada como uma dose única diária (consultar a Tabela 1).

Tabela 1: Recomendações posológicas para doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses, com menos de 45 kg

Indicação	Regime posológico de azitromicina
Sinusite bacteriana aguda Pneumonia adquirida na comunidade Infeções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas Abscessos periodontais e periodontite	10 mg/kg/dia durante 3 dias ou 10 mg/kg no dia 1, seguido de 5 mg/kg/dia nos dias 2-5
Otite média aguda bacteriana	dose única de 30 mg/kg ou 10 mg/kg/dia durante 3 dias ou 10 mg/kg no dia 1, seguido de 5 mg/kg/dia nos dias 2-5
Amigdalite e faringe estreptocócicas agudas*	20 mg/kg/dia durante 3 dias ou 12 mg/kg/dia durante 5 dias
Eritema migratório (doença de Lyme precoce localizada)	20 mg/kg uma vez por dia no primeiro dia, seguido de uma dose única de 10 mg/kg nos dias 2 a 10
Devem ser tidos em consideração os regimes posológicos, doses e duração do tratamento, tal como recomendado nas orientações terapêuticas atualizadas para cada indicação.	

A dose diária de azitromicina não deve exceder a dose diária dos adultos de 500 mg, excetuando no caso de um ciclo de tratamento de 1 dia (dose única) para a otite média aguda bacteriana, para a qual não deve ser excedida a dose total máxima de 1500 mg. A dose total recomendada máxima para qualquer tratamento para doentes pediátricos com peso inferior a 45 kg é de 1500 mg, excetuando no caso de um regime de 5 dias para amigdalite e faringite estreptocócicas agudas e para eritema migratório (doença de Lyme localizada precoce). Consultar a Tabela 2.

Tabela 2: Doses diárias recomendadas máximas de azitromicina por regime posológico

Peso corporal (kg)	Dose máxima de azitromicina por dia				
	5 mg/kg (regime de 5 dias, Dias 2 a 5)	10 mg/kg (regime de 3 dias ou regime de 5 dias, Dia 1; regime de 10 dias, Dias 2 a 10 para eritema migratório)	12 mg/kg (regime de 5 dias para amigdalofaringite estreptocócica)	20 mg/kg (regime de 3 dias para amigdalofaringite estreptocócica; regime de 10 dias, Dia 1 para eritema migratório)	30 mg/kg (regime de dose única para otite média aguda)
7	35 mg	70 mg	84 mg	140 mg	210 mg

8	40 mg	80 mg	96 mg	160 mg	240 mg
9	45 mg	90 mg	108 mg	180 mg	270 mg
10	50 mg	100 mg	120 mg	200 mg	300 mg
11	55 mg	110 mg	132 mg	220 mg	330 mg
12	60 mg	120 mg	144 mg	240 mg	360 mg
13	65 mg	130 mg	156 mg	260 mg	390 mg
14	70 mg	140 mg	168 mg	280 mg	420 mg
15	75 mg	150 mg	180 mg	300 mg	450 mg
16-25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26-35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36-< 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

# não exceder a dose diária dos adultos de 500 mg

*O volume a ser administrado para obter as doses acima referidas é apresentado na Tabela 3.*

*[Pó para suspensão oral em frascos, 20 mg/ml; para um dispositivo doseador com graduações de 0,5 ml]*

Tabela 3: Recomendações posológicas diárias máximas e volumes relacionados da suspensão oral (20 mg/ml) para doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses, com menos de 45 kg

Peso corporal (kg)	Dose máxima de azitromicina por dia				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg)+	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg)++	7,00 ml (140 mg)*	10,50 ml (210 mg)*
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg)++	8,00 ml (160 mg)*	12,00 ml (240 mg)*
9	2,50 ml (50 mg)+	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg)++*	9,00 ml (180 mg)*	13,50 ml (270 mg)*
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg)*	10,00 ml (200 mg)*	15,00 ml (300 mg)*
11	3,00 ml (60 mg)+	5,50 ml (110 mg)*	6,50 ml (130 mg)++*	11,00 ml (220 mg)*	16,50 ml (330 mg)*
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg)*	7,50 ml (150 mg)++*	12,00 ml (240 mg)*	18,00 ml (360 mg)*
13	3,50 ml (70 mg)+	6,50 ml (130 mg)*	8,00 ml (160 mg)++*	13,00 ml (260 mg)*	19,50 ml (390 mg)*
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg)*	8,50 ml (170 mg)++*	14,00 ml (280 mg)*	21,00 ml (420 mg)*
15	4,00 ml (80 mg)+	7,50 ml (150 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	22,50 ml (450 mg)*
16-25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg)*	12,50 ml (250 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	30,00 ml (600 mg)*
26-35	7,50 ml (150 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	17,50 ml (350 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	45,00 ml (900 mg)*
36-< 45	10,00 ml (200 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	22,50 ml (450 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	60,00 ml (1200 mg)*

+ dose de 5 mg/kg: as doses recomendadas são de 1,75 ml (35 mg), 2,25 ml (45 mg), 2,75 ml (55 mg), 3,25 ml (65 mg) e 3,75 ml (75 mg), que apenas podem ser administradas com uma seringa doseadora oral graduada em divisões de 0,25 ml. Estes valores foram arredondados de forma a obter uma dose adequada a ser administrada em caso de seringa doseadora oral graduada em divisões de 0,50 ml.

++ dose de 12 mg/kg: as doses recomendadas são de 4,20 ml (84 mg), 4,8 ml (96 mg), 5,4 ml (108 mg), 6,6 ml (132 mg), 7,2 ml (144 mg), 7,8 ml (156 mg) e 8,4 ml (168 mg), que apenas podem ser administradas com uma seringa doseadora oral graduada em divisões de 0,20 ml. Estes valores foram

arredondados de forma a obter uma dose adequada a ser administrada em caso de seringa doseadora oral graduada em divisões de 0,50 ml.

\* 40 mg/ml (200 mg/5 ml) de azitromicina em pó para suspensão oral é o mais adequado para tratar estes doentes.

# não exceder a dose diária de adultos de 500 mg

[Pó para suspensão oral em frascos, 40 mg/ml; para um dispositivo doseador com graduações de 0,25 ml]

Tabela 3: Recomendações posológicas diárias máximas e volumes relacionados da suspensão oral (40 mg/ml) para doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses, com menos de 45 kg

Peso corporal (kg)	Dose máxima de azitromicina por dia				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg)+*	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg)++	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg)++	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg)+*	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)++	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)+*	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)++	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)++	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)+*	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)++	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)++	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)+*	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16-25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26-35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)
36-< 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1200 mg)

+ dose de 5 mg/kg: as doses recomendadas são de 0,875 ml (35 mg), 1,125 ml (45 mg), 1,375 ml (55 mg), 1,625 ml (65 mg) e 1,875 ml (75 mg). Estes valores foram arredondados de forma a obter uma dose adequada a ser administrada.

++dose de 12 mg/kg: as doses recomendadas são de 2,10 ml (84 mg), 2,40 ml (96 mg), 2,70 ml (108 mg), 3,30 ml (132 mg), 3,60 ml (144 mg), 3,9 ml (156 mg) e 4,2 ml (168 mg). Estes valores foram arredondados de forma a obter uma dose adequada a ser administrada.

\* 20 mg/ml (100 mg/5 ml) de azitromicina em pó para suspensão oral é o mais adequado para tratar estes doentes.

# não exceder a dose diária de adultos de 500 mg

[Pó para suspensão oral em frascos, 20 mg/ml e 40 mg/ml, granulado para suspensão oral, 40 mg/ml]

Adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais, de peso e incapazes de engolir formas farmacêuticas sólidas

A azitromicina deve ser administrada como uma dose única diária (consultar a Tabela 4).

Tabela 4: Recomendações posológicas para adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais, de peso e incapazes de engolir formas farmacêuticas sólidas

Indicação	Regime posológico de azitromicina
Amigdalite e faringe estreptocócicas agudas Sinusite bacteriana aguda Otite média aguda bacteriana Exacerbações agudas da bronquite crónica* Pneumonia adquirida na comunidade# Infeções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas Abscessos periodontais e periodontite	500 mg/dia durante 3 dias ou 500 mg no dia 1, seguido de 250 mg/dia nos dias 2-5
Eritema migratório (Doença de Lyme precoce localizada)	1000 mg no dia 1, seguido de 500 mg/dia nos dias 2 a 10
Uretrite e cervicite causadas por <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg como uma dose única
Uretrite e cervicite causadas por <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , em associação com outro agente antibacteriano apropriado (p. ex., ceftriaxona)	1000 mg ou 2000 mg* como uma dose única
Prostatite crónica causada por <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dia em 3 dias consecutivos por semana durante 3 semanas (dose total: 4500 mg)
Cancro mole	1000 mg como uma dose única
Tratamento de infeção disseminada pelo complexo <i>Mycobacterium avium</i> (DMAC) em pessoas que vivem com infeção pelo VIH avançada (em associação com etambutol)	600 mg uma vez por dia
Profilaxia de infeções pelo complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) em pessoas que vivem com o VIH com restabelecimento imunitário inadequado	1200 mg uma vez por semana
Doença inflamatória pélvica, em associação com outro(s) agente(s) antibacteriano(s) apropriado(s) (p. ex., metronidazol)	Apenas como uma alternativa oral após administração intravenosa, se clinicamente indicado:  250 mg uma vez por dia para concluir um ciclo de tratamento de 7 dias
* apenas para o tratamento de adultos	
# nos adultos, o tratamento oral pode também suceder ao tratamento intravenoso, se clinicamente indicado para concluir um ciclo de tratamento total de 7 a 10 dias (para obter informações,	

consultar o Resumo das Características do Medicamento de formulações IV da azitromicina).  
+ a azitromicina oral não deve ser utilizada para o tratamento inicial de doença inflamatória pélvica (para obter informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de formulações IV da azitromicina).

Devem ser tidos em consideração os regimes posológicos, doses e duração do tratamento, tal como recomendado nas orientações terapêuticas atualizadas para cada indicação.

*[Pó para suspensão oral em saquetas]*

*Doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses, com menos de 45 kg*

A azitromicina deve ser administrada como uma dose única diária (consultar a Tabela 1).

Tabela 1: Recomendações posológicas para doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses, com menos de 45 kg

Indicação	Regime posológico de azitromicina
Sinusite bacteriana aguda Pneumonia adquirida na comunidade Infecções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas Abscessos periodontais e periodontite	10 mg/kg/dia durante 3 dias ou 10 mg/kg no dia 1, seguido de 5 mg/kg/dia nos dias 2-5
Otite média aguda bacteriana	dose única de 30 mg/kg ou 10 mg/kg/dia durante 3 dias ou 10 mg/kg no dia 1, seguido de 5 mg/kg/dia nos dias 2-5
Amigdalite e faringe estreptocócicas agudas*	20 mg/kg/dia durante 3 dias ou 12 mg/kg/dia durante 5 dias
Eritema migratório (doença de Lyme precoce localizada)	20 mg/kg uma vez por dia no primeiro dia, seguido de uma dose única de 10 mg/kg nos dias 2 a 10
Devem ser tidos em consideração os regimes posológicos, doses e duração do tratamento, tal como recomendado nas orientações terapêuticas atualizadas para cada indicação.	

A dose diária de azitromicina não deve exceder a dose diária dos adultos de 500 mg, excetuando no caso de um ciclo de tratamento de 1 dia (dose única) para a otite média aguda bacteriana, para a qual não deve ser excedida a dose total máxima de 1500 mg. A dose total recomendada máxima para qualquer tratamento para doentes pediátricos com peso inferior a 45 kg é de 1500 mg, excetuando no caso de um regime de 5 dias para amigdalite e faringite estreptocócicas agudas e para eritema migratório (doença de Lyme localizada precoce). Consultar a Tabela 2.

O pó para suspensão oral em saqueta não pode ser utilizado em crianças com peso inferior a 16 kg, devido à falta de dosagens apropriadas. Para estas crianças, deve ser utilizado o pó para suspensão oral em frasco ou outras formulações adequadas.

Tabela 2: Recomendações posológicas diárias máximas de azitromicina por regime posológico

Peso corporal (kg)	Azitromycin maximum dose per day				
	5 mg/kg (regime de 5 dias, Dias 2 a 5)	10 mg/kg (regime de 3 dias ou regime de 5 dias, Dia 1; regime de 10 dias, Dias 2 a 10 para eritema migratório)	12 mg/kg (regime de 5 dias para amigdalofaringite estreptocócica)	20 mg/kg (regime de 3 dias para amigdalofaringite estreptocócica; regime de 10 dias, Dia 1 para eritema migratório)	30 mg/kg (regime de dose única para otite média aguda)
16-25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26-35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36-< 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

# não exceder a dose diária dos adultos de 500 mg

Adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais, de peso e incapazes de engolir formas farmacêuticas sólidas

A azitromicina deve ser administrada como uma dose única diária (consultar a Tabela 3).

Tabela 3: Recomendações posológicas para adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais, de peso e incapazes de engolir formas farmacêuticas sólidas

Indicação	Regime posológico de azitromicina
Amigdalite e faringe estreptocócicas agudas Sinusite bacteriana aguda Otite média aguda bacteriana Exacerbações agudas da bronquite crónica* Pneumonia adquirida na comunidade# Infeções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas Abscessos periodontais e periodontite	500 mg/dia durante 3 dias  ou 500 mg no dia 1, seguido de 250 mg/dia nos dias 2-5
Eritema migratório (doença de Lyme precoce localizada)	1000 mg no dia 1, seguido de 500 mg/dia nos dias 2 a 10
Uretrite e cervicite causadas por <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg como uma dose única
Uretrite e cervicite causadas por <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , em associação com outro agente antibacteriano apropriado (p. ex., ceftriaxona)	1000 mg ou 2000 mg* como uma dose única
Prostatite crónica causada por <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dia nos 3 dias consecutivos por semana durante 3 semanas (dose total: 4500 mg)

Cancro mole	1000 mg como uma dose única
Tratamento de infeção disseminada pelo complexo <i>Mycobacterium avium</i> (DMAC) em pessoas que vivem com infeção pelo VIH avançada (em associação com etambutol)	600 mg uma vez por dia
Profilaxia de infeções pelo complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) em pessoas que vivem com o VIH com restabelecimento imunitário inadequado	1200 mg uma vez por semana
Doença inflamatória pélvica, em associação com outro(s) agente(s) antibacteriano(s) apropriado(s) (p. ex., metronidazol)*+	Apenas como uma alternativa oral após administração intravenosa, se clinicamente indicado:  250 mg uma vez por dia para concluir um ciclo de tratamento de 7 dias
<p>* apenas para o tratamento de adultos</p> <p># nos adultos, o tratamento oral pode também suceder ao tratamento intravenoso, se clinicamente indicado para concluir um ciclo de tratamento total de 7 a 10 dias (para obter informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de formulações IV da azitromicina).</p> <p>+ a azitromicina oral não deve ser utilizada para o tratamento inicial de doença inflamatória pélvica (para obter informações, consultar o Resumo das Características do Medicamento de formulações IV da azitromicina).</p> <p>Devem ser tidos em consideração os regimes posológicos, doses e duração do tratamento, tal como recomendado nas orientações terapêuticas atualizadas para cada indicação.</p>	

#### *Dose esquecida*

Se tiverem passado 12 horas ou menos desde a dose esquecida, o doente deve ser aconselhado a tomá-la logo que possível e a tomar a dose seguinte à hora habitual. Se tiverem passado mais de 12 horas desde a hora habitual de toma da dose, o doente deve ser aconselhado a aguardar até à hora da toma da dose seguinte.

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com TFG  $\geq 10$  ml/min. Em doentes com TFG  $< 10$  ml/min, a azitromicina deve ser administrada com precaução (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh) (ver secção 5.2). Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Por conseguinte, a azitromicina deve ser administrada com precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

##### *Idosos*

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 5.2). Uma vez que os idosos têm maior probabilidade de ter condições pró-arrítmicas, recomenda-se especial precaução devido ao risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e de *torsades de pointes* (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia da azitromicina em crianças com menos de 6 meses de idade para qualquer uma das indicações listadas na secção 4.1 não foram estabelecidas.

*[se o medicamento é indicado para o tratamento da doença inflamatória pélvica em adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais, de peso e incapazes de engolir formas farmacêuticas sólidas]*

A segurança e eficácia de <Nome de fantasia> para o tratamento de raparigas adolescentes com doença inflamatória pélvica não foram estabelecidas.

*[se o medicamento é indicado para o tratamento da exacerbação aguda da bronquite crónica em adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais de peso e incapazes de engolir formas farmacêuticas sólidas]*

Não existe utilização relevante de <Nome de fantasia> para o tratamento de exacerbações agudas da bronquite crónica em doentes pediátricos.

*[se o medicamento é indicado para o tratamento e/ou profilaxia de infeções pelo complexo Mycobacterium avium]*

A segurança e eficácia de <Nome de fantasia> na prevenção ou tratamento de infeções pelo complexo *Mycobacterium avium* em doentes pediátricos com < 12 anos de idade não foram estabelecidas.

#### Modo de administração

##### *[Pó para suspensão oral em frasco]*

Para via oral após reconstituição.

O pó para suspensão oral deve ser tomado como uma dose única diária com ou sem uma refeição. A administração imediatamente antes de uma refeição poderá melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

Os doentes devem ser aconselhados a agitarem o frasco da solução oral reconstituída antes de cada nova dose.

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

##### *[Pó para suspensão oral em saqueta]*

Para via oral após reconstituição.

Todo o conteúdo da saqueta deve ser muito bem misturado com cerca de 60 ml de água até se obter uma suspensão homogénea. A suspensão reconstituída deve ser ingerida imediatamente como uma dose única diária com ou sem uma refeição. Toda a suspensão restante tem de ser ressuspensa num pequeno volume de água e engolida. A administração imediatamente antes de uma refeição poderá melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

##### *[Caso sejam necessárias duas saquetas para obter a dose]*

Para via oral após reconstituição.

Todo o conteúdo de 2 saquetas deve ser muito bem misturado com cerca de 60 ml de água até se obter uma suspensão homogénea. A suspensão reconstituída deve ser ingerida imediatamente como uma dose única diária com ou sem uma refeição. Toda a suspensão restante tem de ser ressuspensa num pequeno volume de água e engolida. A administração imediatamente antes de uma refeição poderá melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

##### *[Granulado para suspensão oral]*

*[As instruções abaixo são específicas para o granulado para suspensão oral autorizado aquando deste procedimento e devem ser cuidadosamente analisadas para garantir a exatidão]*

Para via oral após reconstituição.

O granulado para suspensão oral deve ser tomado como uma dose única diária, com ou sem uma refeição. A administração imediatamente antes de uma refeição poderá melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

Os doentes devem ser aconselhados a agitarem o frasco da solução oral reconstituída antes de cada nova dose.

#### *Instruções para a reconstituição*

Cada frasco contém 5 ml de suspensão adicionais para garantir uma dosagem completa. Para a reconstituição, deve adicionar-se o volume adequado de água ao frasco que contém o granulado usando a seringa oral (fornecida na caixa) até se obter uma suspensão homogénea.

- Para 20 ml (X mg): devem adicionar-se 12 ml de água.
- Para 30 ml (X mg): devem adicionar-se 16,5 ml de água.
- Para 37,5 ml (X mg): devem adicionar-se 20 ml de água.

A dose do medicamento deve medir-se usando a seringa oral fornecida.

### **4.3 Contraindicações**

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

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

### **4.4 Advertências e precaução especiais de utilização**

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

#### Potencial para resistência

A azitromicina pode favorecer o desenvolvimento de resistência devido aos níveis decrescentes e de longa duração no plasma e nos tecidos após o fim do tratamento (ver secção 5.2). O tratamento com azitromicina deve ser iniciado apenas após uma avaliação cuidadosa dos benefícios e dos riscos, levando em consideração a prevalência local de resistência e nos casos em que os regimes posológicos preferenciais não são indicados.

#### Reações cutâneas e de hipersensibilidade graves

Foram notificadas reações alérgicas graves raras, incluindo angioedema e anafilaxia (raramente fatal), reações adversas cutâneas graves (SCAR), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), que podem ser potencialmente fatais ou fatais, em associação com o tratamento com azitromicina (ver secção 4.8). No momento da prescrição, os doentes devem ser alertados quanto aos sinais e sintomas e monitorizados de perto no que diz respeito a reações cutâneas. Algumas destas reações com azitromicina resultaram em sintomas recorrentes e necessitaram de um período mais extenso de observação e tratamento. Se ocorrer uma reação alérgica, a azitromicina deve ser descontinuada e deve ser instituído um tratamento apropriado. Os médicos devem estar atentos ao possível reaparecimento dos sintomas alérgicos quando a terapêutica sintomática é descontinuada.

#### Prolongamento do intervalo QT

Foi observado prolongamento do intervalo QT e da repolarização cardíaca, comportando um risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e de *torsades de pointes*, em caso de tratamento com outros macrólidos, incluindo a azitromicina (ver secção 4.8). Por conseguinte, como as situações seguintes

podem resultar num risco acrescido de arritmias ventriculares (incluindo *torsade de pointes*) que podem levar a paragem cardíaca, a azitromicina deve ser utilizada com precaução em doentes com condições pró-arrítmicas continuadas (especialmente em mulheres e doentes idosos), tais como doentes:

- com prolongamento do intervalo QT congénito ou documentado;
- atualmente a receber tratamento com outras substâncias ativas conhecidas por prolongarem o intervalo QT (ver secção 4.5);
- com distúrbios eletrolíticos, em particular, em casos de hipocaliemia e hipomagnesemia;
- com bradicardia clinicamente relevante, arritmia cardíaca ou insuficiência cardíaca grave;
- doentes idosos: os doentes idosos podem ser mais suscetíveis a efeitos no intervalo QT associados a fármacos.

### Hepatotoxicidade

Uma vez que o fígado é a principal via de eliminação para a azitromicina, a utilização de azitromicina deve ser efetuada com precaução em doentes com doença hepática significativa. Foram notificados casos de hepatite fulminante, potencialmente levando a insuficiência hepática com risco de vida, com azitromicina. Também foram notificados casos de hepatite, icterícia colestática, necrose hepática e insuficiência hepática com azitromicina, alguns dos quais resultaram em morte (ver secção 4.8). Alguns doentes podem ter uma doença hepática preexistente ou podem ter estado a tomar outros medicamentos hepatotóxicos. Os doentes devem ser aconselhados a parar a administração de azitromicina e a contactar o seu médico, caso surjam sinais e sintomas de disfunção hepática, tal como astenia de desenvolvimento rápido associada a icterícia, urina escura, tendência para sangrar ou encefalopatia hepática. Nestes casos, devem ser realizadas provas/exames complementares da função hepática imediatamente.

### Diarreia associada a *Clostridioides difficile* (DACD), colite pseudomembranosa

Foram notificados casos de DACD e de colite pseudomembranosa com azitromicina, os quais podem variar em intensidade desde diarreia ligeira até colite fatal (ver secção 4.8). Tem de ser considerada a possibilidade de DACD e de colite pseudomembranosa em doentes que se apresentam com diarreia durante ou após a administração de azitromicina. Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com azitromicina e a utilização de medidas de suporte, juntamente com a administração de tratamento específico para o *C. difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibem o peristaltismo.

### Infeções sexualmente transmissíveis

É muito provável que a *Neisseria gonorrhoeae* seja resistente a macrólidos, incluindo o azalido azitromicina (ver secção 5.1). Por conseguinte, a azitromicina não é recomendada para o tratamento de gonorreia não complicada e de doença inflamatória pélvica, a menos que os resultados laboratoriais tenham confirmado a sensibilidade do microrganismo à azitromicina. Se deixada por tratar ou tratada subotimamente, esta condição pode levar a complicações de aparecimento tardio, tais como infertilidade e gravidez ectópica.

Adicionalmente, caso se considere uma dose única de azitromicina para o tratamento de uretrite e cervicite causadas por *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis* (ver secção 4.2), a infeção urogenital concomitante por *Mycoplasma genitalium* deve ser excluída devido ao risco elevado de emergência de resistência neste microrganismo.

Além disso, deve ser excluída uma infeção concomitante causada pelo *Treponema pallidum*, uma vez que os sintomas de sífilis em incubação podem ser mascarados, atrasando, assim, o diagnóstico.

Todos os doentes com infeções urogenitais sexualmente transmissíveis devem iniciar tratamento antibacteriano adequado e testes microbiológicos de seguimento.

### Miastenia grave

Foram notificados casos de exacerbações de sintomas de miastenia grave e de novo aparecimento de síndrome miasténica em doentes a receber tratamento com azitromicina (ver secção 4.8).

### Microrganismos não sensíveis

A utilização de azitromicina pode resultar no crescimento excessivo de microrganismos não sensíveis. Se ocorrer uma superinfecção, poderá ser necessário interromper o tratamento, bem como outras medidas apropriadas.

#### Derivados dos alcaloides da cravagem do centeio

Em doentes a receber derivados dos alcaloides da cravagem do centeio, o ergotismo foi precipitado pela coadministração de alguns antibióticos macrólidos. Não existem dados sobre a possibilidade de uma interação entre os alcaloides da cravagem do centeio e a azitromicina. Contudo, devido à possibilidade teórica de ergotismo, a azitromicina e derivados dos alcaloides da cravagem do centeio não devem ser coadministrados.

#### População pediátrica

##### *Estenose hipertrófica do piloro (EHP) infantil*

Foram notificados casos de estenose hipertrófica do piloro infantil após a administração de azitromicina durante os primeiros 42 dias de vida. Os progenitores e cuidadores devem ser informados sobre a necessidade de contactar o seu médico se ocorrerem vômitos projetados ou irritabilidade com a alimentação.

#### Excipientes com efeito conhecido

*[Deve ser adicionada nesta secção uma advertência sobre quaisquer excipientes que possam resultar em efeitos indesejados não pretendidos, por exemplo, em doentes com doenças do metabolismo específicas (por exemplo, fenilcetonúria, intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose, deficiência de sacarase/isomaltase) ou alergias, de acordo com o modelo QRD. Cada Titular da AIM tem de mencionar qualquer (quaisquer) excipiente(s) relevante(s) e advertência(s) relacionada(s) para a(s) respetiva(s) formulação(ões).]*

<Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.>

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

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

Embora a azitromicina seja um inibidor fraco da CYP450 e não interaja significativamente com substratos da CYP450, a inibição da CYP3A4 não pode ser completamente descartada. Por conseguinte, recomenda-se precaução no caso de coadministração com substratos da CYP3A4 com uma margem terapêutica estreita.

A azitromicina é um inibidor do transportador glicoproteína-P (gp-P). A coadministração de azitromicina com substratos da gp-P, tal como a digoxina e a colquicina, poderá aumentar as respetivas exposições. Para medicamentos com margem terapêutica estreita, é aconselhável proceder com precaução, efetuar uma monitorização clínica e/ou medicamentosa e ajustar a dose, conforme apropriado. A semivida relativamente longa da azitromicina deve ser tida em consideração neste contexto (ver secção 5.2).

#### Medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT

A azitromicina deve ser utilizada com precaução em doentes a receber medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT (ver secção 4.4), tais como antiarrítmicos das Classes IA (p. ex., quinidina e procainamida) e III (p. ex., dofetilida, amiodarona e sotalol), agentes antipsicóticos (p. ex., pimozida), antidepressivos (p. ex., citalopram), fluoroquinolonas (p. ex., moxifloxacina e levofloxacina), cisaprida, cloroquina e hidroxicloroquina.

A informação sobre interações medicamentosas para a azitromicina com potenciais medicamentos concomitantes está resumida na tabela e texto a seguir. As interações medicamentosas descritas baseiam-se em estudos de interações medicamentosas realizados com azitromicina ou, onde indicado, são potenciais interações medicamentosas que podem ocorrer com a azitromicina.



Tabela 4: Interações medicamentosas clinicamente relevantes entre a azitromicina e outros medicamentos

Medicamento (área terapêutica)	Interação Efeito na exposição	Mecanismo	Recomendação quanto à coadministração
<p>Atorvastatina (inibidor da HMG CoA redutase)</p> <p>Azitromicina 500 mg por via oral uma vez por dia durante 3 dias.</p> <p>Atorvastatina 10 mg por via oral uma vez por dia.</p>	<p>Azitromicina: ND</p> <p>Atorvastatina: ↔ AUC ↔ C<sub>max</sub></p>	<p>A atorvastatina é um substrato da CYP3A4 e da gp-P.</p>	<p>Deve proceder-se com precaução, dado que foram notificados casos de rabdomiólise na experiência pós-comercialização em doentes a receber azitromicina concomitantemente com estatinas.</p>
<p>Ciclosporina (imunossupressor)</p> <p>Azitromicina 500 mg por via oral uma vez por dia durante 3 dias.</p> <p>Ciclosporina 10 mg/kg por via oral em dose única.</p>	<p>Azitromicina: ND</p> <p>Ciclosporina: ↔ AUC ↑C<sub>max</sub> 24%</p>	<p>A ciclosporina é um substrato da CYP3A4 e da gp-P com um índice terapêutico estreito e/ou competição pela excreção biliar.</p>	<p>Deve ser efetuada uma monitorização clínica e monitorização medicamentosa, conforme apropriado, durante e após o tratamento com azitromicina. A dose de ciclosporina deve ser ajustada, se necessário.</p>
<p>Colquicina (gota)</p>	<p>Azitromicina: ND</p> <p>Colquicina: ↑ 57% AUC<sub>0-t</sub> ↑ 22% C<sub>max</sub></p>	<p>A colquicina é um substrato da gp-P com um índice terapêutico estreito.</p>	<p>É necessária monitorização clínica durante e após o tratamento com azitromicina.</p>
<p>Dabigatrano (anticoagulante oral)</p>	<p>ND</p> <p><i>Esperado:</i> ↑ Dabigatrano</p>	<p>O dabigatrano é um substrato da gp-P com um índice terapêutico estreito.</p>	<p>Deve proceder-se com precaução, dado que os dados pós-comercialização sugerem um aumento do risco de hemorragias em doentes a receber azitromicina concomitantemente com dabigatrano.</p>
<p>Digoxina (glicósidos cardíacos)</p>	<p>ND</p> <p><i>Esperado:</i> ↑ Digoxina</p>	<p>A digoxina é um substrato da gp-P com um índice terapêutico estreito.</p>	<p>É necessária monitorização clínica, e possivelmente monitorização dos níveis de digoxina, durante e após o tratamento com azitromicina.</p>
<p>Varfarina (anticoagulante oral)</p> <p>Azitromicina 500 mg por via oral uma vez por</p>	<p>Azitromicina: ND</p> <p>Varfarina: ND</p> <p>Ausência de alterações</p>	<p>Desconhecido.</p>	<p>Deve ser considerada uma maior frequência da monitorização do tempo de</p>

<p>dia durante 1 dia e 250 mg por via oral uma vez por dia durante 4 dias.</p> <p>Varfarina 15 mg por via oral em dose única.</p>	<p>no tempo de protrombina no estudo clínico de interações medicamentosas, mas existem notificações da experiência pós-comercialização de anticoagulação potenciada de anticoagulantes cumarínicos orais com a coadministração com azitromicina.</p>		<p>protrombina durante e após o tratamento com azitromicina.</p>
<p>Nota: as alterações estatisticamente significativas superiores a 10% são indicadas como “↑” ou “↓”, sem alterações como “↔”, não determinado como “ND”.</p>			

Não foi observada qualquer alteração clinicamente relevante na exposição da azitromicina ou dos medicamentos coadministrados, em estudos clínicos que avaliaram as potenciais interações medicamentosas de azitromicina com antiácidos orais (hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio), carbamazepina, cetirizina, cimetidina, efavirenz, fluconazol, metilprednisolona, midazolam, rifabutina, sildenafil, teofilina, triazolam, trimetoprim/sulfametoxazol e zidovudina.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

**4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

Gravidez

Foram realizados estudos de reprodução em animais com doses até concentrações moderadamente tóxicas para as progenitoras. Nestes estudos, não foram encontradas evidências de efeitos teratogénicos. Não existem, contudo, estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Existe uma grande quantidade de dados de estudos observacionais sobre a exposição à azitromicina durante a gravidez (mais de 7000 gravidezes expostas à azitromicina). A maioria destes estudos não sugeriu um risco aumentado de efeitos fetais adversos, tais como malformações congénitas *major* ou malformações cardiovasculares.

As evidências epidemiológicas relacionadas com o risco de aborto após a exposição à azitromicina no início da gravidez são inconclusivas. Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A azitromicina apenas deve ser utilizada durante a gravidez se for clinicamente necessária.

Amamentação

A azitromicina é excretada no leite humano em quantidade substancial. Não foram observados efeitos adversos graves de azitromicina nos lactentes amamentados, embora possam ocorrer efeitos, tais como diarreia, infeção fúngica das mucosas, bem como hipersensibilidade em recém-nascidos/lactentes amamentados, mesmo com doses subterapêuticas. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com azitromicina, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Em estudos de fertilidade realizados em ratos, foram observadas taxas de gestação reduzidas após a administração de azitromicina. A relevância deste achado para o ser humano é desconhecida.

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

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Os efeitos de <Nome de fantasia> sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Foram notificados casos de tonturas, sonolência e convulsões em alguns doentes a tomar azitromicina e alguns doentes tiveram compromisso visual e/ou auditivo. Isto deve ser tido em consideração ao avaliar a capacidade de um doente de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência durante o tratamento incluem diarreia, cefaleia, vômitos, dor abdominal, náuseas e valores anormais de análises laboratoriais. Outras reações adversas importantes incluem reações anafiláticas, *torsade de pointes*, arritmia, incluindo taquicardia ventricular, colite pseudomembranosa e insuficiência hepática (ver secção 4.4). Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (SCAR), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), em associação com o tratamento com azitromicina (ver secção 4.4).

##### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas identificadas através da experiência em ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização estão listadas a seguir, por classe de sistemas de órgãos e frequência.

As frequências da ocorrência de reações adversas são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5: Lista tabulada de reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Desconhecida
Infeções e infestações			Infeção por <i>Candida</i> Pneumonia Infeção fúngica Infeção bacteriana Infeção vaginal Faringite Gastroenterite e Rinite Candidíase oral		

<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		Contagem de linfócitos diminuída Contagem de eosinófilos aumentada Contagem de basófilos aumentada Contagem de monócitos aumentada Contagem de neutrófilos aumentada	Leucopenia Neutropenia Eosinofilia  Contagem de plaquetas aumentada Hematócrito diminuído		Trombocitopenia Anemia hemolítica
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Angioedema Hipersensibilidade (ver secção 4.4)		Reação anafilática
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			Apetite diminuído <sup>#2</sup>		
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			Nervosismo Insónia	Agitação	Ansiedade Delírio Alucinações Agressão
<b>Doenças do sistema nervoso</b>		Cefaleia	Tonturas <sup>#2</sup> Disgeusia <sup>#2</sup> Parestesia <sup>#2</sup> Sonolência		Miastenia grave (ver secção 4.4) Convulsões Anosmia Ageusia Hipoestesia <sup>#3</sup> Hiperatividade psicomotora Parosmia Síncope
<b>Afeções oculares</b>			Compromisso visual <sup>#2</sup>		
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>			Anomalia do ouvido Vertigens		Surdez <sup>#2</sup> Hipoacusia <sup>#3</sup> Acufenos <sup>#3</sup>
<b>Cardiopatias</b>			Palpitações		<i>Torsades de pointes</i> (ver secção 4.4) Arritmia, incluindo taquicardia ventricular (ver secção 4.4) Prolongamento do QT no

					eletrocardiograma (ver secção 4.4)
<b>Vasculopatias</b>			Rubor quente		Hipotensão
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			Dispneia Perturbação respiratória Epistaxe		
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Diarreia Desconforto abdominal*	Vómitos Dor abdominal <sup>#1</sup> Náuseas <sup>#1</sup>	Gastrite Obstipação Dispepsia Disfagia Distensão abdominal Boca seca Ulceração da boca Hipersecreção do salivar Eructação Flatulência <sup>#1</sup>		Pancreatite Colite pseudomembranosa (ver secção 4.4) Descoloração da língua
<b>Afeções hepatobiliares</b>			Hepatite* Aspartato aminotransferase aumentada Bilirrubina sérica aumentada Fosfatase alcalina sérica aumentada	Função hepática anormal Icterícia colestática	Insuficiência hepática (ver secção 4.4) Hepatite fulminante Necrose hepática
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			Erupção cutânea <sup>#2</sup> Prurido <sup>#2</sup> Urticária Dermatite Pele seca Hiperidrose	Pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA) Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) Reação de fotossensibilidade <sup>#3</sup>	Necrólise epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson <sup>#3</sup> Eritema multiforme
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			Osteoartrite Mialgia Dorsalgia Dor cervical		Artralgia <sup>#2</sup>
<b>Doenças renais e urinárias</b>			Disúria Dor renal Ureia sérica aumentada		Lesão renal aguda

			Creatinina sérica aumentada		Nefrite tubulointersticial
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>			Hemorragia intermenstrual Anomalia testicular		
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			Edema Astenia Mal-estar geral Fadiga <sup>#2</sup> Edema facial Dor torácica Pirexia Dor Edema periférico		
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>		Bicarbonato sérico diminuído	Potássio sérico anormal Cloreto sérico aumentado Glucose sérica aumentada Bicarbonato sérico aumentado Sódio sérico anormal		
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>			Complicação pós-procedimento		

\* Estas RAM apenas foram observadas durante a administração de azitromicina para a profilaxia e/ou terapêutica de MAC.

#1 Para MAC, a frequência destas RAM foi Muito frequentes (> 1/10).

#2 Para MAC, a frequência destas RAM foi Frequentes (> 1/100, < 1/10).

#3 Para MAC, a frequência destas RAM foi Pouco frequentes (> 1/1000, < 1/100).

#### 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

### Sintomas

As reações adversas que ocorreram com doses superiores ao recomendado foram semelhantes às observadas com doses normais (ver secção 4.8). Os sintomas típicos de uma sobredosagem com azitromicina incluem sintomas gastrointestinais, ou seja, vômitos, diarreia, dor abdominal e náuseas.

### Tratamento

No caso de uma sobredosagem, está indicado tratamento sintomático geral e suporte das funções vitais e, se necessário, a administração de carvão ativado ou uma lavagem gástrica.

Não existem dados sobre os efeitos da diálise na eliminação da azitromicina. Contudo, devido aos mecanismos de eliminação da azitromicina, é improvável que a diálise resulte numa eliminação significativa da substância ativa.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacocinéticas**

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.8 – Medicamentos anti-infecciosos, Antibacterianos, macrólidos  
Código ATC: J01FA10

### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da azitromicina baseia-se na inibição da síntese proteica bacteriana, através da ligação à subunidade 50S ribossômica e da inibição da translocação dos péptidos.

### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A eficácia depende principalmente do rácio entre a AUC (área sob a curva) e a CIM (concentração inibitória mínima) do microrganismo causador.

### Mecanismos de resistência

A resistência contra a azitromicina pode ser baseada nos seguintes mecanismos:

- Efluxo: a resistência pode ser causada por um aumento das bombas de efluxo na membrana citoplasmática. Apenas os macrólidos com 14 ou 15 átomos de carbono no anel de lactona são abrangidos (o chamado fenótipo M).
- Alteração da estrutura-alvo: a afinidade para os locais de ligação ribossômicos é diminuída através da metilação do ARNr 23S, causando uma resistência contra macrólidos (M), lincosamidas (L) e estreptograminas do grupo B (S<sub>B</sub>) (o chamado fenótipo MLS<sub>B</sub>). As metilases que conferem resistência são codificadas pelos genes *erm*. A afinidade para os locais de ligação ribossômicos é também diminuída por mutações na estrutura-alvo do ARNr 23S ou por mutações nas proteínas da subunidade ribossômica grande.
- A inativação enzimática dos macrólidos tem apenas um interesse clínico mínimo.

Com o fenótipo M, observa-se uma resistência cruzada completa entre a azitromicina, a claritromicina, a eritromicina e a roxitromicina. O fenótipo MLS<sub>B</sub> apresenta uma resistência cruzada adicional com a clindamicina e a estreptogramina B. Com a espiramicina, um macrólido com 16 átomos de carbono no anel de lactona, ocorre uma resistência cruzada parcial.

Devido à baixa permeabilidade da membrana exterior, a maioria das espécies Gram-negativo é inerentemente resistente aos macrólidos.

### Crítérios de interpretação dos testes de sensibilidade

Os critérios de interpretação da CIM (concentração inibitória mínima) para os testes de sensibilidade foram estabelecidos pelo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para a

azitromicina e encontram-se listados aqui: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Prevalência de resistência adquirida

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas, sendo aconselhável a consulta de informação local sobre resistência, em particular quando se estão a tratar infeções graves. Conforme necessário, deve ser procurado aconselhamento junto dos especialistas quando a prevalência local de resistência é tal, que a utilidade do agente em, pelo menos, alguns tipos de infeções é questionável. Em particular, no caso de infeções graves ou fracasso terapêutico, deve ser procurado um diagnóstico microbiológico com identificação do patogénio e determinação da sua sensibilidade à azitromicina.

[Apenas as espécies relevantes para as indicações aprovadas devem ser listadas na tabela seguinte, p. ex., a *Borrelia burgdorferi* deve ser incluída apenas se o medicamento estiver indicado para a doença de Lyme precoce.]

Tabela 4: Prevalência de resistência adquirida

<b>Espécies frequentemente sensíveis</b>
<b>Microrganismos Gram-positivo aeróbios</b>
Complexo <i>Mycobacterium avium</i> <sup>o</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Microrganismos Gram-negativo aeróbios</b>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> <sup>o</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Microrganismos anaeróbios</b>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
<b>Outros microrganismos</b>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (anteriormente <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> )
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>o</sup>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<i>Prevotella intermedia</i>
<b>Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema</b>
<b>Microrganismos Gram-positivo aeróbios</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>

<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>++</sup>
<i>Viridans streptococci</i>
<b>Microrganismos Gram-negativo aeróbios</b>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b>Microrganismos anaeróbios</b>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<b>Microrganismos inerentemente resistentes</b>
<b>Microrganismos Gram-negativo aeróbios</b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Microrganismos anaeróbios</b>
<i>Bacteroides</i> spp.

<sup>o</sup>Não estavam disponíveis dados atualizados à data da publicação das tabelas. A literatura primária, a literatura de referência científica e as recomendações terapêuticas pressupõem sensibilidade.

<sup>+</sup>Pelo menos uma região apresenta taxas de resistência superiores a 50% para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

<sup>++</sup>As estirpes de *Streptococcus pneumoniae* sensíveis à penicilina têm maior probabilidade de serem sensíveis à azitromicina do que estirpes de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina.

## 5.2 Propriedades farmacodinâmicas

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

### Absorção

As concentrações séricas máximas ( $C_{max}$ ) de azitromicina após 500 mg em suspensão oral (40 mg/ml), 1000 mg em pó para suspensão oral, 500 mg (2 x 250 mg) em comprimidos e 1000 mg (4 x 250 mg) em cápsulas em voluntários saudáveis em jejum foram de 0,29, 0,75, 0,34 e 1,07 mg/l, respetivamente. O tempo até ao pico ( $T_{max}$ ) da concentração plasmática de azitromicina após administração oral varia entre 2 a 3 horas. A biodisponibilidade absoluta média em voluntários saudáveis após 500 mg em suspensão oral e 1000 mg em pó para suspensão oral em saqueta foi de 37% e 44% em jejum, respetivamente.

O efeito dos alimentos na biodisponibilidade oral relativa da azitromicina depende da formulação. Após a administração de 500 mg em suspensão oral (40 mg/ml), 1000 mg em pó para suspensão oral e 500 mg (2 x 250 mg) em comprimidos de azitromicina, foi obtida uma exposição semelhante com uma refeição com elevado teor de gordura vs. jejum. Após a administração de uma dose única de 500 mg (2 x 250 mg) em cápsulas com uma refeição com elevado teor de gordura vs. jejum, o rácio da  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24}$  foi 52% e 43% inferior.

A Tabela 5 mostra os parâmetros farmacocinéticos médios (DP) em voluntários adultos saudáveis após os regimes posológicos padrão com comprimidos ou cápsulas.

Tabela 5:  $AUC_{0-24}$  e  $C_{max}$  da azitromicina para os regimes de 3 e 5 dias no dia da última toma

Regime posológico, formulação	$AUC_{0-24}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Regime de 3 dias (500 mg por dia), comprimido	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
Regime de 5 dias (500 mg no dia 1,	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)

250 mg nos dias 2 a 5), comprimido		
Regime de 5 dias (500 mg no dia 1, 250 mg nos dias 2 a 5), cápsula	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

### Distribuição

A azitromicina é ampla e rapidamente distribuída do plasma para o compartimento extravascular, incluindo tecidos como as amígdalas, pulmões e tecidos ginecológicos, bem como para o compartimento intracelular, em particular para os leucócitos polimorfonucleares, os macrófagos e os monócitos. Os estudos farmacocinéticos revelaram concentrações de azitromicina consideravelmente superiores em determinados tecidos (até 50 vezes a concentração máxima observada no plasma). Isto uma ligação extensa a esses tecidos (com um volume de distribuição no estado estacionário entre 23 l/kg e 31 l/kg). A fase de redistribuição do compartimento intracelular para o compartimento extracelular e para o plasma pode resultar em concentrações baixas prolongadas após a cessação do tratamento.

A azitromicina demonstra uma baixa ligação às proteínas plasmáticas, principalmente à alfa 1-glicoproteína ácida, e essa ligação diminui com o aumento das concentrações do antibiótico: 50%, 23% e 7% de ligação às proteínas com concentrações de 0,05, 0,1 e 1 mg/l, respetivamente.

### Biotransformação

A azitromicina é minimamente metabolizada no fígado. A principal via de biotransformação é a N-desmetilação do açúcar desosamina. Outras vias incluem a O-desmetilação, a hidrólise da cladinose (desconjugação do açúcar cladinose) e hidroxilação do açúcar desosamina e do anel do macrólido.

Não existem evidências de indução clinicamente relevante pela enzima CYP3A4 do citocromo a nível hepático ou de inibição através da formação de um complexo citocromo-metabolito. Igualmente, não foi detetado um metabolismo autoinduzido da azitromicina através desta via.

### Eliminação

A azitromicina é maioritariamente eliminada por excreção biliar (ativa), na sua maioria na forma do fármaco inalterado, mas também como metabolitos que são desprovidos de atividade antibacteriana. A excreção urinária representa uma via menor de eliminação, com menos de 6% de uma dose oral e cerca de 20% do fármaco que atinge a circulação sistémica excretados na urina. Mais de 50% da excreção fecal e 12% da excreção urinária são na forma do composto inalterado.

Após a administração de uma dose única de 500 mg de azitromicina, estimou-se uma depuração plasmática de 630 ml/min, com uma semivida terminal de aproximadamente 68 horas. A depuração renal situa-se, em geral, no intervalo de 100-189 ml/min, substancialmente inferior à depuração plasmática, tal como é expectável devido à contribuição relativamente baixa da via renal de eliminação.

### Linearidade/não linearidade

Após a administração oral de uma formulação de libertação imediata, foi demonstrada a proporcionalidade da dose na  $AUC_{0-24}$  e  $C_{max}$  no intervalo de 250 mg a 1000 mg.

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

A farmacocinética da azitromicina foi investigada em 43 adultos (21 a 85 anos de idade) após a administração oral de uma dose única de 1,0 g de azitromicina (4 cápsulas de 250 mg) a indivíduos com TFG >80 ml/min (n = 12), indivíduos com TFG entre 10 ml/min e 80 ml/min (n = 12) e indivíduos com TFG < 10 ml/min (n = 19).

A farmacocinética da azitromicina em indivíduos com TFG entre 10 ml/min e 80 ml/min não foi afetada (as médias da  $C_{max}$  e  $AUC_{0-120}$  aumentaram 5,1% e 4,2%, respetivamente, comparado com indivíduos com

TFG > 80 ml/min). As médias da  $C_{max}$  e  $AUC_{0-120}$  aumentaram 61% e 35%, respetivamente, em indivíduos com TFG < 10 ml/min, comparado com indivíduos com TFG > 80 ml/min.

Não existem dados disponíveis para indivíduos a fazer diálise, mas, devido ao mecanismo de eliminação da azitromicina, é improvável que a diálise resulte numa eliminação significativa da substância ativa.

#### *Compromisso hepático*

A farmacocinética da azitromicina foi investigada em 22 adultos após a administração oral de uma dose única de 500 mg de azitromicina (2 cápsulas de 250 mg) a indivíduos com função hepática normal (n = 6), Child-Pugh A (n = 10) e Child-Pugh B (n = 6). A farmacocinética da azitromicina em indivíduos com Child-Pugh A e B foi 3% e 19% inferior para a  $AUC_{0-inf}$  e 34% e 72% superior para a  $C_{max}$ , respetivamente, comparado com indivíduos com função hepática normal.

#### *Idosos*

Em voluntários idosos (> 65 anos) a quem foram administrados 500 mg de azitromicina (2 cápsulas de 250 mg) no dia 1, seguido de 250 mg entre os dias 2 e 5 em jejum, a  $AUC_{0-24}$  nos dias 1 e 5 foi de 3,0  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  e 2,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , respetivamente. No dia 5, foi observada uma  $AUC_{0-24}$  29% superior, uma  $C_{max}$  8% superior e um  $T_{max}$  37,5% superior, comparado com voluntários mais jovens (< 40 anos). Uma vez que estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas, não é necessário ajuste de dose para indivíduos idosos com função renal e hepática normais.

#### População pediátrica

A farmacocinética da azitromicina em suspensão oral foi caracterizada em 14 crianças com 6 a 15 anos de idade com faringite e em 7 crianças com 1 a 5 anos de idade com otite média. Nestes dois estudos, a dose de azitromicina em suspensão oral foi de 10 mg/kg no dia 1, seguido de 5 mg/kg do dia 2 ao 5. Após 5 dias de tratamento, os valores médios da  $AUC_{0-24}$  foram de 3,1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  e 1,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , respetivamente. O valor médio da  $C_{max}$  foi de 0,38  $\mu\text{g/ml}$  e o  $T_{max}$  médio correspondente foi de 2,4 horas nas crianças com 6 a 15 anos de idade e de 0,22  $\mu\text{g/ml}$  e 1,9 horas nas crianças com 1 a 5 anos de idade. Os valores médios da  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24}$  são 1,7 vezes superiores nas crianças com 6 a 15 anos de idade, comparado com as crianças com 1 a 4 anos de idade.

A FC de um ciclo de 3 dias de azitromicina em suspensão oral com uma dose de 10 mg/kg por dia foi também avaliada em 16 crianças com 6 meses a 10 anos de idade com infeções bacterianas. A  $AUC_{0-24}$  média para 7 crianças com 2 a 4 anos de idade foi de 2,90  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , ao passo que, para 8 crianças com 5 a 10 anos de idade, o valor foi de 2,08  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Foi registado um valor baixo de  $AUC_{0-24}$  de 0,74  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  numa única criança no grupo dos 6 meses aos 2 anos de idade.

Não foi estudada a farmacocinética de doses únicas de 30 mg/kg de azitromicina administradas a doentes pediátricos.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

Dados não clínicos baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade não indicaram outras reações adversas claramente relevantes para o ser humano que não as já consideradas noutras secções do RCM.

Contudo, foi observada fosfolipidose (acumulação intracelular de fosfolípidos) em diversos tecidos em ratinhos, ratos e cães a quem foram administradas doses múltiplas de azitromicina. A fosfolipidose foi observada com uma extensão semelhante em tecidos de recém-nascidos de ratos e cães. Foi demonstrado que o efeito era reversível após a cessação do tratamento com azitromicina. O significado deste achado para o ser humano é, em geral, desconhecido.

Em estudos em animais de efeitos embriotóxicos efetuados com doses até moderadamente tóxicas para as progenitoras (2 a 3 vezes a concentração máxima diária recomendada de 500 mg, com base na área de superfície corporal), não foram observados efeitos teratogênicos em ratinhos e ratos. Foi demonstrado que a azitromicina atravessa a placenta. Em ratos, doses de azitromicina de 100 mg/kg de peso corporal/dia e 200 mg/kg de peso corporal/dia (2 a 3 vezes a concentração máxima diária recomendada de 500 mg, com base na área de superfície corporal), levaram a retardamento ligeiro da ossificação fetal e do ganho de peso materno. Em estudos peri e pós-natais em ratos, foi observado retardamento ligeiro após tratamento com doses de azitromicina de 200 mg/kg/dia (3 vezes a concentração máxima diária recomendada de 500 mg, com base na área de superfície corporal).

## **FOLHETO INFORMATIVO**

**Formulações orais líquidas (pó para suspensão oral (em frascos) (dosagens autorizadas: 20 mg/ml, 40 mg/ml) ou (em saquetas) (dosagens autorizadas: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1000 mg)**

## 1. O que é <Nome de fantasia> e para que é utilizado

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

<Nome de fantasia> contém a substância ativa azitromicina. A azitromicina é um antibiótico que pertence a um grupo de antibióticos conhecidos como macrólidos, os quais bloqueiam o crescimento de bactérias sensíveis.

<Nome de fantasia> é utilizado para o tratamento das seguintes infeções:

### Crianças com idade igual ou superior a 6 meses com menos de 45 kg

- Infeções das amígdalas (amigdalite) ou garganta (faringite) causadas por bactérias estreptocócicas
- Infeções bacterianas dos seios nasais (sinusite)
- Infeções bacterianas do ouvido médio (otite média)
- Pneumonia (pneumonia adquirida na comunidade, não contraída num hospital)
- Infeções bacterianas da pele e dos tecidos subjacentes
- Doença de Lyme precoce localizada (eritema migratório, principalmente causado por picadas de carraça)
- Infeções bacterianas das gengivas (periodontite) ou abscesso das gengivas (abscesso periodontal)

### Adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais, de peso e com dificuldade em engolir:

Para além das infeções acima listadas, <Nome de fantasia> também pode ser utilizado para o tratamento das seguintes infeções:

- Infeções da uretra e do colo do útero causadas pela bactéria *Chlamydia trachomatis*
- Infeções da uretra e do colo do útero causadas pela bactéria *Neisseria gonorrhoeae*. <Nome de fantasia> deve ser utilizado em associação com outro antibiótico que é escolhido pelo seu médico ou farmacêutico
- Inflamação crónica da próstata causada pela bactéria *Chlamydia trachomatis*
- Infeções bacterianas dos órgãos genitais com úlceras dolorosas (cancro mole)
- Infeções causadas por bactérias do complexo *Mycobacterium avium* (MAC) em pessoas com infeção pelo VIH avançada. <Nome de fantasia> deve ser utilizado em associação com outro antibiótico chamado etambutol
- Adultos com inflamação prolongada dos pulmões (bronquite crónica) ou com infeção bacteriana do útero, trompas de Falópio e ovários (doença inflamatória pélvica), esta última sempre em associação com outro(s) antibiótico(s) escolhido(s) pelo seu médico ou farmacêutico

<Nome de fantasia> também é utilizado para a prevenção de infeções causadas por bactérias do complexo *Mycobacterium avium* (MAC) em pessoas que vivem com infeção pelo VIH.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar <Nome de fantasia>

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

### **Não tome <Nome de fantasia>**

- se tem alergia à azitromicina, eritromicina, qualquer antibiótico macrólido ou quetólido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar <Nome de fantasia> se tem ou já teve alguma das seguintes condições:

- Problemas de coração (p. ex., problemas com o seu ritmo cardíaco ou insuficiência cardíaca) ou níveis baixos de potássio ou magnésio no sangue: estas condições podem contribuir para efeitos indesejáveis cardíacos graves da azitromicina;
- Problemas de fígado: o seu médico poderá necessitar de monitorizar a sua função hepática ou parar o tratamento;
- Diarreia intensa após a administração de quaisquer outros antibióticos;
- Fraqueza muscular localizada (miastenia grave), dado que os sintomas desta doença podem agravar-se durante o tratamento;
- Estiver a tomar quaisquer derivados dos alcaloides da cravagem do centeio, tais como a ergotamina (utilizada para tratar as enxaquecas), pois estes medicamentos não devem ser tomados juntamente com <Nome de fantasia>.

**Pare de tomar este medicamento e contacte o seu médico imediatamente (ver também “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4), se:**

- sentir que está a ter uma reação alérgica (p. ex., dificuldade em respirar, inchaço da face ou garganta, erupção na pele, formação de bolhas);
- notar algum dos sintomas descritos na secção 4 e relacionados com reações na pele graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), que foram notificadas em associação com o tratamento com azitromicina;
- sentir um batimento cardíaco anormal ou palpitações, ficar tonto ou desmaiar enquanto está a tomar <Nome de fantasia>;
- desenvolver sinais de problemas de fígado (p. ex., urina escura, perda de apetite ou amarelecimento da pele ou do branco dos olhos);
- desenvolver diarreia intensa durante ou após o tratamento. Não tome qualquer medicamento para tratar a diarreia sem falar primeiro com o seu médico. Se a diarreia persistir ou reaparecer durante as primeiras semanas após o tratamento, informe igualmente o seu médico.

Superinfecção

O seu médico poderá observá-lo quanto a sinais de infeções adicionais por bactérias ou fungos que não podem ser tratadas com <Nome de fantasia> (superinfecção).

Infeções sexualmente transmissíveis

O seu médico poderá testá-lo quanto à presença e para excluir uma potencial infeção com sífilis, uma doença sexualmente transmissível que, caso contrário, poderá progredir sem ser detetada e atrasar o diagnóstico. Além disso, no caso de infeções bacterianas sexualmente transmissíveis, o seu médico irá iniciar análises laboratoriais de seguimento para monitorizar o sucesso do tratamento.

**Crianças e adolescentes**

*[pó para suspensão oral em frascos; granulado para suspensão oral]*

Fale com o seu médico ou farmacêutico se a sua criança tiver menos de 6 meses de idade, pois a eficácia e segurança deste medicamento não foram demonstradas para crianças deste grupo etário.

Este medicamento não é recomendado se:

- *[se o medicamento é indicado para o tratamento da doença inflamatória pélvica em adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais, de peso e incapazes de engolir formas farmacêuticas sólidas]* tem menos de 18 anos de idade e foi diagnosticada com doença inflamatória pélvica.
- *[se indicado para a prevenção ou tratamento de infeções por MAC]* tem menos de 12 anos de idade e está infetado ou em risco de ser infetado por organismos que pertencem ao complexo *Mycobacterium avium*, o qual afeta habitualmente pessoas que vivem com o VIH, que têm as defesas em baixo, pois a sua eficácia e segurança não foram estudadas nestes casos.

*[pó para suspensão oral em saquetas]*

Fale com o seu médico ou farmacêutico se a sua criança tiver menos de 6 meses de idade, pois a eficácia e segurança deste medicamento não foram demonstradas para crianças deste grupo etário. Fale igualmente com o seu médico ou farmacêutico se a sua criança pesar menos do que 16 kg, pois existem outros medicamentos contendo azitromicina que são mais apropriados para o seu tratamento.

Este medicamento não é recomendado se:

- *[se o medicamento é indicado para o tratamento da doença inflamatória pélvica em adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais, de peso e incapazes de engolir formas farmacêuticas sólidas]* tem menos de 18 anos de idade e foi diagnosticada com doença inflamatória pélvica.
- *[se indicado para a prevenção ou tratamento de infeções por MAC]* tem menos de 12 anos de idade e está infetado ou em risco de ser infetado por organismos que pertencem ao complexo *Mycobacterium avium*, o qual afeta habitualmente pessoas que vivem com o VIH, que têm as defesas em baixo, pois a sua eficácia e segurança não foram estudadas nestes casos.

#### Estenose hipertrófica do piloro (EHP) infantil

Se a sua criança tem menos de 6 meses de idade e o seu médico recomendou um tratamento com azitromicina, pare de administrar este medicamento e contacte o seu médico imediatamente se a criança começar a vomitar em jato ou ficar irritável quando está a ser alimentada ou pouco tempo depois.

#### **Outros medicamentos e <Nome de fantasia>**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Tomar <Nome de fantasia> ao mesmo tempo que alguns outros medicamentos pode resultar em efeitos indesejáveis. Por conseguinte, é particularmente importante que informe o seu médico se estiver a utilizar algum dos seguintes medicamentos:

- Atorvastatina e outros medicamentos do grupo das estatinas (para baixar o colesterol no sangue e prevenir doenças cardíacas, incluindo ataques cardíacos e AVC);
- Ciclosporina (para prevenir a rejeição pelo corpo de transplantes de órgãos);
- Colquicina (para tratar a gota e a febre mediterrânica familiar);
- Dabigatrano (para prevenir e tratar a formação de coágulos no sangue [anticoagulante]);
- Digoxina (para tratar doenças do coração);
- Varfarina ou medicamentos semelhantes utilizados para impedir a coagulação do sangue (anticoagulantes);
- Medicamentos que podem fazer com que o músculo do coração demore mais a contrair e a relaxar do que é normal (prolongamento do intervalo QT), tais como os seguintes:
  - Quinidina, procainamida, dofetilida, amiodarona e sotalol (para tratar um batimento cardíaco irregular, incluindo batimentos demasiado lentos ou demasiado rápidos - arritmia cardíaca)
  - Pimozida (para tratar doenças mentais)
  - Citalopram (para tratar a depressão)
  - Moxifloxacina e levofloxacina (antibióticos)
  - Cisaprida (para tratar doenças do trato gastrointestinal)
  - Hidroxicloroquina ou cloroquina (para tratar doenças autoimunes, incluindo a artrite reumatoide, ou tratar ou prevenir a malária)

#### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

#### Gravidez

O seu médico decidirá se deve tomar este medicamento durante a gravidez, apenas após se certificar de que os benefícios ultrapassam os potenciais riscos.

#### Amamentação

<Nome de fantasia> passa para o leite materno. O seu médico vai decidir se deve parar de amamentar ou se deve evitar o tratamento com <Nome de fantasia>, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para si.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

<Nome de fantasia> tem influência moderada na capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas. Foram notificados casos em que <Nome de fantasia> causou tonturas, sonolência e convulsões, bem como problemas de visão e audição em algumas pessoas. Estes efeitos indesejáveis possíveis podem ter influência na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

<<Nome de fantasia> contém {nome do(s) excipiente(s)}>

*[Deve ser adicionada nesta secção uma advertência sobre quaisquer excipientes que possam resultar em efeitos indesejados não pretendidos, por exemplo, em doentes com doenças do metabolismo específicas (por exemplo, fenilcetonúria, intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose, deficiência de sacarase/isomaltase) ou alergias, de acordo com o modelo QRD. Cada Titular da AIM tem de mencionar qualquer (quaisquer) excipiente(s) relevante(s) e advertência(s) relacionada(s) para a(s) respetiva(s) formulação(ões).]*

### **3. Como tomar <Nome de fantasia>**

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

As doses e duração do tratamento recomendadas são as seguintes.

Crianças com idade igual ou superior a 6 meses, com menos de 45 kg

Infeção	Ciclo de tratamento com azitromicina
Infeções bacterianas dos seios nasais (sinusite)	Existem ciclos de tratamento de 3 dias ou de 5 dias para estas infeções <i>Ciclo de tratamento de 3 dias</i>
Pneumonia (pneumonia adquirida na comunidade, não contraída num hospital)	10 mg/kg/dia durante 3 dias <i>Ciclo de tratamento de 5 dias</i>
Infeções bacterianas da pele e dos tecidos subjacentes	10 mg/kg tomados no primeiro dia de tratamento e, em seguida, 5 mg/kg tomados uma vez por dia durante os 4 dias seguintes
Infeções bacterianas das gengivas (periodontite) ou abscesso das gengivas (abscesso periodontal)	
Infeções bacterianas do ouvido médio (otite média)	Existem ciclos de tratamento de 1 dia, de 3 dias ou de 5 dias para esta infeção <i>Ciclo de tratamento de 1 dia</i>

	<p>dose única de 30 mg/kg</p> <p><i>Ciclo de tratamento de 3 dias</i></p> <p>10 mg/kg/dia durante 3 dias</p> <p><i>Ciclo de tratamento de 5 dias</i></p> <p>10 mg/kg tomados no primeiro dia de tratamento e, em seguida, 5 mg/kg tomados uma vez por dia durante os 4 dias seguintes</p>
Infeções das amígdalas (amigdalite) ou garganta (faringite) causadas por bactérias estreptocócicas	<p>Existem ciclos de tratamento de 3 dias ou de 5 dias para estas infeções</p> <p><i>Ciclo de tratamento de 3 dias</i></p> <p>20 mg/kg/dia durante 3 dias</p> <p><i>Ciclo de tratamento de 5 dias</i></p> <p>12 mg/kg/dia durante 5 dias</p>
Doença de Lyme precoce localizada (eritema migratório, principalmente causado por picadas de carraça)	<p>20 mg/kg tomados no primeiro dia de tratamento e, em seguida, 10 mg/kg tomados uma vez por dia durante os 9 dias seguintes</p>

É importante que se certifique de que utiliza a quantidade de <Nome de fantasia> indicada na tabela a seguir, de acordo com o peso corporal do doente, a infeção que está a ser tratada e o ciclo de tratamento específico (1 dia, 3 dias, 5 dias, 10 dias) que o seu médico ou farmacêutico lhe disse para seguir.

[Pó para suspensão oral em frascos, 20 mg/ml: para um dispositivo doseador com graduações de 0,5 ml]

Peso corporal (kg)	Dose máxima de azitromicina por dia				
	20 mg/ml de suspensão oral em frasco após a reconstituição (X ml)^				
	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg)	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg)	7,00 ml (140 mg)*	10,50 ml (210 mg)*
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg)	8,00 ml (160 mg)*	12,00 ml (240 mg)*
9	2,50 ml (50 mg)	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	13,50 ml (270 mg)*
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg)*	10,00 ml (200 mg)*	15,0 ml (300 mg)*
11	3,00 ml (60 mg)	5,50 ml (110 mg)*	6,50 ml (130 mg)*	11,00 ml (220 mg)*	16,50 ml (330 mg)*
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg)*	7,50 ml (150 mg)*	12,00 ml (240 mg)*	18,00 ml (360 mg)*
13	3,50 ml (70 mg)	6,50 ml (130 mg)*	8,00 ml (160 mg)*	13,00 ml (260 mg)*	19,50 ml (390 mg)*
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg)*	8,50 ml (170 mg)*	14,00 ml (280 mg)*	21,00 ml (420 mg)*
15	4,00 ml (80 mg)	7,50 ml (150 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	22,50 ml (450 mg)*
16-25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg)*	12,50 ml (250 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	30,00 ml (600 mg)*
26-35	7,50 ml (150 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	17,50 ml (350 mg)*	25,00 ml (500 mg) *#	45,00 ml (900 mg)*

36-< 45	10,00 ml (200 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	22,50 ml (450 mg)*	25,00 ml (500 mg) *#	60,00 ml (1200 mg)*
---------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-------------------------	------------------------

^ após a reconstituição, a concentração da suspensão oral é de 20 mg/ml e o volume total da suspensão no frasco é de X ml (Y <mg, gr>), conforme apropriado)

+ As doses foram arredondadas de forma a obter uma dose adequada a ser administrada em caso de seringa doseadora oral graduada em divisões de 0,50 ml. Podem ser administradas doses exatas com uma seringa oral graduada em divisões de 0,25 ml.

++ As doses foram arredondadas de forma a obter uma dose adequada a ser administrada em caso de seringa doseadora oral graduada em divisões de 0,50 ml. Podem ser administradas doses exatas com uma seringa oral graduada em divisões de 0,20 ml.

\* 40 mg/ml (200 mg/5 ml) de azitromicina em pó para suspensão oral é o mais adequado para administrar a estes doentes.

# não exceder a dose diária dos adultos de 500 mg

[Pó para suspensão oral em frascos, 40 mg/ml: para um dispositivo doseador com graduações de 0,25 ml]

Peso corporal (kg)	Dose máxima de azitromicina por dia 40 mg/ml de suspensão oral em frasco após a reconstituição (X ml)^				
	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg)*	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg)	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg)*	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)*	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)*	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)*	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16-25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26-35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)
36-<45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1200 mg)

^ após a reconstituição, a concentração da suspensão oral é de 40 mg/ml e o volume total da suspensão no frasco é de X ml (Y <mg, gr>), conforme apropriado)

+ As doses foram arredondadas de forma a obter uma dose adequada a ser administrada.

++ As doses foram arredondadas de forma a obter uma dose adequada a ser administrada

\* 20 mg/ml (100 mg/5 ml) de azitromicina em pó para suspensão oral é o mais adequado para administrar a estes doentes.

# não exceder a dose diária dos adultos de 500 mg

[Pó para suspensão oral em frasco, 20 mg/ml]

Doentes adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais, de peso, com dificuldade em engolir

Infeção	Ciclo de tratamento com azitromicina
Infeções das amígdalas (amigdalite) ou garganta (faringite) causadas por bactérias estreptocócicas	Existem ciclos de tratamento de 3 dias ou de 5 dias para estas infeções e a quantidade de <Nome de fantasia> que deve ser tomada em cada dia está descrita a seguir para estes ciclos de tratamento.
Infeções bacterianas dos seios nasais (sinusite)	<i>Ciclo de tratamento de 3 dias</i>
Infeções bacterianas do ouvido médio (otite média)	25 ml (500 mg) tomados uma vez por dia durante 3 dias.
Infeções bacterianas em doentes com inflamação prolongada dos pulmões ( <i>bronquite crónica</i> )*	<i>Ciclo de tratamento de 5 dias</i>
Pneumonia (pneumonia adquirida na comunidade, não contraída num hospital) #	25 ml (500 mg) tomados no primeiro dia de tratamento e, em seguida, 12,5 ml (250 mg) tomados uma vez por dia durante os 4 dias seguintes
Infeções bacterianas da pele e dos tecidos subjacentes	
Infeções bacterianas das gengivas (periodontite) ou abscesso das gengivas (abscesso periodontal)	
Doença de Lyme precoce localizada (eritema migratório, principalmente causado por picadas de carraça)	50 ml (1000 mg) tomados no primeiro dia de tratamento e, em seguida, 25 ml (500 mg) tomados uma vez por dia durante os 9 dias seguintes
Infeções da uretra e do colo do útero causadas pela bactéria <i>Chlamydia trachomatis</i>	50 ml (1000 mg) tomados como uma dose única
Infeções da uretra e do colo do útero causadas pela bactéria <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Nome de fantasia> deve ser utilizado em associação com outro antibiótico que é escolhido pelo seu médico ou farmacêutico.	50 ml (1000 mg) ou 100 ml* (2000 mg) tomados como uma dose única
Inflamação crónica da próstata causada pela bactéria <i>Chlamydia trachomatis</i>	25 ml/dia (500 mg) em 3 dias consecutivos por semana durante 3 semanas
Infeções bacterianas dos órgãos genitais com úlceras dolorosas (cancro mole)	50 ml (1000 mg) tomados como uma dose única
Infeções causadas por bactérias do complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) em pessoas com infeção pelo VIH. <Nome de fantasia> deve ser utilizado em associação com outro antibiótico chamado etambutol.	30 ml (600 mg) uma vez por dia
Prevenção de infeções causadas por bactérias do complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) em pessoas que vivem com infeção pelo VIH	60 ml (1200 mg) uma vez por semana
Infeção bacteriana do útero, trompas de Falópio e ovários ( <i>doença inflamatória pélvica</i> ), em associação com outro(s)	Apenas se o tratamento tiver sido iniciado com azitromicina intravenosa: 12,5 ml (250 mg) uma vez por dia para concluir um

antibiótico(s) escolhido(s) pelo seu médico ou farmacêutico*	ciclo de tratamento de 7 dias
--	-------------------------------

\* apenas para doentes adultos

# para doentes adultos, o tratamento oral pode seguir-se a um tratamento intravenoso inicial

[Pó para suspensão oral em frasco, 40 mg/ml; granulado para suspensão oral, 40 mg/ml]

Doentes adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais, de peso com dificuldade em engolir

Infeção	Ciclo de tratamento com azitromicina
Infeções das amígdalas (amigdalite) ou garganta (faringite) causadas por bactérias estreptocócicas	Existem ciclos de tratamento de 3 dias ou de 5 dias para estas infeções e a quantidade de <Nome de fantasia> que deve ser tomada em cada dia está descrita a seguir para estes ciclos de tratamento.
Infeções bacterianas dos seios nasais (sinusite)	<i>Ciclo de tratamento de 3 dias</i> 12,5 ml (500 mg) tomados uma vez por dia durante 3 dias
Infeções bacterianas do ouvido médio (otite média)	<i>Ciclo de tratamento de 5 dias</i> 12,5 ml (500 mg) tomados no primeiro dia de tratamento e, em seguida, 6,25 ml (250 mg) tomados uma vez por dia durante os 4 dias seguintes
Infeções bacterianas em doentes com inflamação prolongada dos pulmões ( <i>bronquite crónica</i> )*	
Pneumonia (pneumonia adquirida na comunidade, não contraída num hospital) #	
Infeções bacterianas da pele e dos tecidos subjacentes	
Infeções bacterianas das gengivas (periodontite) ou abscesso das gengivas (abscesso periodontal)	
Doença de Lyme precoce localizada (eritema migratório, principalmente causado por picadas de carraça)	25 ml (1000 mg) tomados no primeiro dia de tratamento e, em seguida, 12,5 ml (500 mg) tomados uma vez por dia durante os 9 dias seguintes
Infeções da uretra e do colo do útero causadas pela bactéria <i>Chlamydia trachomatis</i>	25 ml (1000 mg) tomados como uma dose única
Infeções da uretra e do colo do útero causadas pela bactéria <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Nome de fantasia> deve ser utilizado em associação com outro antibiótico que é escolhido pelo seu médico ou farmacêutico.	25 ml (1000 mg) ou 50 ml* (2000 mg) tomados como uma dose única
Inflamação crónica da próstata causada pela bactéria <i>Chlamydia trachomatis</i>	12,5 ml/dia (500 mg) em 3 dias consecutivos por semana durante 3 semanas
Infeções bacterianas dos órgãos genitais com úlceras dolorosas (cancro mole)	25 ml (1000 mg) tomados como uma dose única
Infeções causadas por bactérias do complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) em pessoas com infeção pelo VIH. <Nome de fantasia> deve ser utilizado em associação com outro antibiótico chamado etambutol.	15 ml (600 mg) uma vez por dia
Prevenção de infeções causadas por bactérias do complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) em pessoas que vivem com infeção pelo VIH	30 ml (1200 mg) uma vez por semana
Infeção bacteriana do útero, trompas de Falópio e ovários ( <i>doença inflamatória</i> )	Apenas se o tratamento tiver sido iniciado com azitromicina intravenosa:

<i>pélvica</i> ), em associação com outro(s) antibiótico(s) escolhido(s) pelo seu médico ou farmacêutico*	6,25 ml (250 mg) uma vez por dia para concluir um ciclo de tratamento de 7 dias
---	---

\* apenas para doentes adultos

# para doentes adultos, o tratamento oral pode seguir-se a um tratamento intravenoso inicial

*[Pó para suspensão oral em saquetas]*

**Crianças com idade igual ou superior a 6 meses e adolescentes com um peso entre 16 kg e 45 kg**

Infeção	Ciclo de tratamento com azitromicina
Infeções bacterianas dos seios nasais (sinusite)	
Pneumonia (pneumonia adquirida na comunidade, não contraída num hospital)	Existem ciclos de tratamento de 3 dias ou de 5 dias para estas infeções <i>Ciclo de tratamento de 3 dias</i>
Infeções bacterianas da pele e dos tecidos subjacentes	10 mg/kg/dia durante 3 dias <i>Ciclo de tratamento de 5 dias</i>
Infeções bacterianas das gengivas (periodontite) ou abcesso das gengivas (abcesso periodontal)	10 mg/kg tomados no primeiro dia de tratamento e, em seguida, 5 mg/kg tomados uma vez por dia durante os 4 dias seguintes
Infeções bacterianas do ouvido médio (otite média)	Existem ciclos de tratamento de 1 dia, de 3 dias ou de 5 dias para esta infeção <i>Ciclo de tratamento de 1 dia</i> dose única de 30 mg/kg <i>Ciclo de tratamento de 3 dias</i> 10 mg/kg/dia durante 3 dias <i>Ciclo de tratamento de 5 dias</i> 10 mg/kg tomados no primeiro dia de tratamento e, em seguida, 5 mg/kg tomados uma vez por dia durante os 4 dias seguintes
Infeções das amígdalas (amigdalite) ou garganta (faringite) causadas por bactérias estreptocócicas	Existem ciclos de tratamento de 3 dias ou de 5 dias para estas infeções <i>Ciclo de tratamento de 3 dias</i> 20 mg/kg/dia durante 3 dias <i>Ciclo de tratamento de 5 dias</i> 12 mg/kg/dia durante 5 dias
Doença de Lyme precoce localizada (eritema migratório, principalmente causado por picadas de carraça)	20 mg/kg tomados no primeiro dia de tratamento e, em seguida, 10 mg/kg tomados uma vez por dia durante os 9 dias seguintes

É importante que se certifique de que utiliza a quantidade de <Nome de fantasia> indicada na tabela a seguir, de acordo com o peso corporal do doente, a infeção que está a ser tratada e o ciclo de tratamento específico (1 dia, 3 dias, 5 dias, 10 dias) que o seu médico ou farmacêutico lhe disse para seguir.

Peso corporal (kg)	Dose máxima de azitromicina por dia Pó para suspensão oral em saqueta				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
16-25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26-35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36-<45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

# não exceder a dose diária dos adultos de 500 mg

Se a sua criança pesa menos de 16 kg, o pó para a suspensão oral em frasco deste medicamento é mais adequado; fale com o seu médico ou farmacêutico.

Doentes adultos e adolescentes com 45 kg, ou mais, de peso, com dificuldade em engolir

As doses e a duração do tratamento recomendadas são as seguintes.

Infeção	Ciclo de tratamento com azitromicina
Infeções das amígdalas (amigdalite) ou garganta (faringite) causadas por bactérias estreptocócicas	Existem ciclos de tratamento de 3 dias ou de 5 dias para estas infeções e a quantidade de <Nome de fantasia> que deve ser tomada em cada dia está descrita a seguir para estes ciclos de tratamento.  <i>Ciclo de tratamento de 3 dias</i> 500 mg tomados uma vez por dia durante 3 dias  <i>Ciclo de tratamento de 5 dias</i> 500 mg tomados no primeiro dia de tratamento e, em seguida, 250 mg tomados uma vez por dia durante os 4 dias seguintes
Infeções bacterianas dos seios nasais (sinusite)	
Infeções bacterianas do ouvido médio (otite média)	
Infeções bacterianas em doentes com inflamação prolongada dos pulmões ( <i>bronquite crónica</i> )*	
Pneumonia (pneumonia adquirida na comunidade, não contraída num hospital) #	
Infeções bacterianas da pele e dos tecidos subjacentes	
Infeções bacterianas das gengivas (periodontite) ou abscesso das gengivas (abscesso periodontal)	
Doença de Lyme precoce localizada (eritema migratório, principalmente causado por picadas de carraça)	1000 mg tomados no primeiro dia de tratamento e, em seguida, 500 mg tomados uma vez por dia durante os 9 dias seguintes.
Infeções da uretra e do colo do útero causadas pela bactéria <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg tomados como uma dose única

Infeções da uretra e do colo do útero causadas pela bactéria <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Nome de fantasia> deve ser utilizado em associação com outro antibiótico que é escolhido pelo seu médico ou farmacêutico.	1000 mg ou 2000 mg* tomados como uma dose única
Inflamação crónica da próstata causada pela bactéria <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dia em 3 dias consecutivos por semana durante 3 semanas
Infeções bacterianas dos órgãos genitais com úlceras dolorosas (cancro mole)	1000 mg tomados como uma dose única
Infeções causadas por bactérias do complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) em pessoas com infeção pelo VIH. <Nome de fantasia> deve ser utilizado em associação com outro antibiótico chamado etambutol.	600 mg uma vez por dia
Prevenção de infeções causadas por bactérias do complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) em pessoas que vivem com infeção pelo VIH	1200 mg uma vez por semana
Infeção bacteriana do útero, trompas de Falópio e ovários (doença inflamatória pélvica). <Nome de fantasia> deve ser utilizado em associação com outro(s) antibiótico(s) escolhido(s) pelo seu médico ou farmacêutico*	Apenas se o tratamento tiver sido iniciado com azitromicina intravenosa: 250 mg uma vez por dia para concluir um ciclo de tratamento de 7 dias

\* apenas para doentes adultos

# para doentes adultos, o tratamento oral pode seguir-se a um tratamento intravenoso inicial

### **Utilização em crianças e adolescentes**

*[Todas as formulações líquidas]*

A segurança e eficácia da azitromicina em crianças com menos de 6 meses de idade para qualquer uma das indicações listadas na secção 1 não foram estabelecidas.

### **Modo de administração**

Para utilização oral após reconstituição.

*[Pó para suspensão oral 20 mg/ml, 40 mg/ml]*

<Nome de fantasia> deve ser tomado pela boca como uma dose única diária. A suspensão oral pode ser tomada com ou sem alimentos. Tomar este medicamento imediatamente antes de uma refeição poderá ajudar a ser menos agressivo para o estômago.

*[Adicionar mais pormenores, de acordo com a prática local relativamente a como manusear dispositivos doseadores por profissionais de saúde e/ou doentes, se aplicável. Devem ser propostas imagens para melhor clarificar estas instruções]*

Se o frasco de <Nome de fantasia> que recebeu do seu médico ou farmacêutico contiver apenas pó e nenhum líquido, precisa de adicionar um volume específico de água ao frasco, antes de este estar pronto para utilizar. Se o pó já foi dissolvido para si pelo seu médico ou farmacêutico, pode passar diretamente para a secção “Instruções para tomar cada dose diária de <Nome de fantasia> suspensão oral” a seguir.

### **Se tomar mais <Nome de fantasia> do que deveria**

Se tomar mais <Nome de fantasia> do que deveria, poderá sentir-se maldisposto. Os sinais típicos de sobredosagem são vômitos, diarreia, dor abdominal e enjoos. Informe o seu médico ou contacte as urgências do hospital mais próximo de si imediatamente.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar <Nome de fantasia>**

Caso se tenha esquecido de tomar <Nome de fantasia>, tome-o assim que puder, desde que o faça, pelo menos, 12 horas antes da hora da toma seguinte. Se faltarem menos de 12 horas para a toma seguinte, ignore a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar <Nome de fantasia>**

Se parar de tomar <Nome de fantasia> demasiado cedo, a infeção pode reaparecer. Tome <Nome de fantasia> durante toda a duração do tratamento, mesmo que comece a sentir-se melhor.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Efeitos indesejáveis graves**

Pare de utilizar <Nome de fantasia> e procure assistência médica imediatamente se notar algum dos seguintes sintomas:

- Pieira súbita, dificuldade em respirar, inchaço das pálpebras, face ou lábios, erupção na pele ou comichão que afeta especialmente todo o corpo (*reação anafilática*, frequência desconhecida)
- Batimento cardíaco rápido ou irregular (*arritmia cardíaca* ou *torsades de pointes*, *taquicardia*, frequência desconhecida)
- Urina escura, perda de apetite ou amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, que são sinais de problemas de fígado (*insuficiência hepática* ou *necrose hepática* [frequência desconhecida], *hepatite\** [pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas])
- Diarreia intensa com câibras abdominais, fezes com sangue e/ou febre podem significar que tem uma infeção do intestino grosso (*colite associada a antibióticos*, frequência desconhecida). Não tome medicamentos para a diarreia que inibem os movimentos intestinais (*antiperistálticos*)
- Manchas circulares ou em forma de alvo, avermelhadas e sem relevo no tronco, frequentemente com bolhas no centro, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos. Estas reações cutâneas graves podem ser antecedidas por febre e sintomas do tipo gripal (*síndrome de Stevens-Johnson<sup>#</sup>* ou *necrólise epidérmica tóxica*, frequência desconhecida)
- Erupção na pele generalizada, temperatura corporal elevada e nódulos linfáticos inchados (*síndrome DRESS* ou *síndrome de hipersensibilidade a fármacos*, raros [podem afetar até 1 em 1000 pessoas])
- Erupção na pele generalizada, avermelhada, escamosa com papos sob a pele e bolhas, acompanhada de febre. Estes sintomas aparecem habitualmente no início do tratamento (*pustulose exantematosa generalizada aguda*, raros [podem afetar até 1 em 1000 pessoas])

#### **Outros efeitos indesejáveis**

##### Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Diarreia
- Desconforto abdominal\*

#### Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Dores de cabeça
- Vômitos, dor de barriga<sup>#</sup>, enjoos (*náuseas*)<sup>#</sup>
- Alterações em resultados de análises ao sangue (*contagem de linfócitos diminuída, contagem de eosinófilos aumentada, contagem de basófilos aumentada, contagem de monócitos aumentada, contagem de neutrófilos aumentada, bicarbonato no sangue diminuído*)

#### Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Sapinhos (*candidíase*) - uma infecção fúngica da boca e vagina, outras infecções fúngicas
- Pneumonia, infecção bacteriana da garganta, inflamação do trato gastrointestinal, doença respiratória, inflamação das membranas mucosas do nariz, infecção vaginal
- Alterações no número de glóbulos brancos (*leucopenia, neutropenia, eosinofilia*)
- Contagem de plaquetas aumentada
- Redução da proporção de todas as células do sangue no volume sanguíneo total (*hematócrito diminuído*)
- Reações alérgicas, inchaço das mãos, pés e rosto (*angioedema*)
- Falta de apetite<sup>#</sup>
- Nervosismo, dificuldade em dormir (*insônia*)
- Sentir-se tonto<sup>#</sup>, sentir-se sonolento (*sonolência*), alteração no sentido do paladar (*disgeusia*)<sup>#</sup>, sensação de picadas e formiguelo ou dormência (*parestesia*)
- Compromisso da visão<sup>#</sup>
- Anomalia do ouvido
- Sensação de andar à roda (*vertigens*)
- Sentir o batimento cardíaco (*palpitações*)
- Rubor quente
- Pieira súbita, sangramento do nariz
- Prisão de ventre, gases<sup>#</sup>, compromisso da digestão (*dispepsia*), inflamação do revestimento do estômago (*gastrite*), dificuldade em engolir (*disfagia*), barriga inchada, boca seca, arrotos (*eructação*), ulceração da boca, salivação aumentada
- Erupção cutânea<sup>#</sup>, comichão<sup>#</sup>, urticária<sup>#</sup>, dermatite, pele seca, aumento anormal da transpiração (*hiperidrose*)
- Inchaço e dor nas articulações (*osteoartrite*), dor muscular, dor nas costas, dor no pescoço
- Dor ao urinar (*disúria*), dor nos rins
- Menstruação com intervalos irregulares (*metrorragia*), anomalia testicular
- Inchaço devido a retenção de líquidos, especialmente na face, tornozelos e pés (*edema, edema facial, edema periférico*)
- Fraqueza, cansaço<sup>#</sup>, sensação geral de mal-estar, febre
- Dor torácica, dor
- Resultados anormais em análises laboratoriais (p. ex., análises ao sangue ou fígado)
- Complicação pós-procedimento

#### Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- Sentir-se irritado
- Problemas de fígado, amarelecimento da pele ou olhos
- Sensibilidade aumentada à luz solar<sup>#</sup>

#### Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Número reduzido de glóbulos vermelhos, devido a um aumento da destruição celular, que pode causar cansaço e pele pálida (*anemia hemolítica*)
- Número reduzido de plaquetas, que pode causar sangramento e nódos negros (*trombocitopenia*)
- Sentir-se zangado, agressivo, sensação de medo e preocupação (*ansiedade*), estado confusional agudo (*delírio*)
- Alucinações

- Desmaio (*síncope*)
- Crises (*convulsões*)
- Redução do sentido do tato, da dor e da temperatura (*hipoestesia*)<sup>#</sup>
- Hiperatividade
- Alteração do sentido do olfato (*anosmia, parosmia*)
- Perda total do sentido do paladar (*ageusia*)
- Fraqueza muscular (*miastenia grave*)
- Traçado cardíaco (*prolongamento do intervalo QT*) anormal no eletrocardiograma (ECG)
- Surdez<sup>#</sup>, audição reduzida<sup>#</sup> ou zumbidos nos ouvidos (*acufenos*)<sup>#</sup>
- Tensão arterial baixa
- Inflamação do pâncreas, que provoca dor intensa na barriga e nas costas (*pancreatite*)
- Alteração da cor da língua
- Dor nas articulações (*artralgia*)<sup>#</sup>
- Inflamação dos rins (*nefrite intersticial*) e insuficiência renal

[Deve incluir-se informação sobre reações adversas relacionadas com o tratamento e/ou profilaxia de infeções pelo MAC se o medicamento for indicado para esses tratamentos]

\* Estes efeitos indesejáveis foram observados apenas durante a administração de azitromicina para a profilaxia e/ou tratamento de infeções pelo complexo *Mycobacterium avium* em pessoas que vivem com a infeção pelo VIH com recuperação insuficiente do sistema imunitário.

# Estes efeitos indesejáveis foram mais frequentes durante a administração de azitromicina para a profilaxia e/ou tratamento de infeções pelo complexo *Mycobacterium avium* em pessoas que vivem com o VIH com recuperação insuficiente do sistema imunitário.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

**Formulações para utilização intravenosa (500 mg pó para concentrado para solução para perfusão)**

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

<Nome de fantasia> é indicado para o tratamento das seguintes infeções em adultos (ver secções 4.4 e 5.1):

- Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)
- Doença inflamatória pélvica (DIP), sempre em associação com outro(s) agente(s) antibacteriano(s) apropriado(s) (p. ex., metronidazol)

Devem ser tidas em consideração as orientações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

#### Posologia

A azitromicina deve ser administrada como uma dose única diária. As recomendações posológicas para doentes adultos estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Recomendações posológicas para azitromicina intravenosa

Indicação	Regime posológico de azitromicina
Pneumonia adquirida na comunidade	500 mg uma vez por dia durante, pelo menos, 2 dias, seguido de uma dose oral de 500 mg por dia para completar um ciclo de tratamento de 7 a 10 dias.
Doença inflamatória pélvica, em associação com outro(s) agente(s) antibacteriano(s) apropriado(s) (p. ex., metronidazol)	500 mg uma vez por dia durante 1 a 2 dias, seguido de uma dose oral de 250 mg por dia para concluir um ciclo de tratamento de 7 dias.
Devem ser tidos em consideração os regimes posológicos, doses e duração do tratamento, tal como recomendado nas orientações terapêuticas atualizadas para cada indicação. O momento da mudança para terapêutica oral deve ser determinado segundo o critério do médico e de acordo com a resposta clínica.	

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com TFG  $\geq 10$  ml/min. Em doentes com TFG  $< 10$  ml/min, a azitromicina deve ser administrada com precaução (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh) (ver secção 5.2). Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Por conseguinte, a azitromicina deve ser administrada com precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

##### *Idosos*

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 5.2). Uma vez que os idosos têm maior probabilidade de ter condições pró-arrítmicas, recomenda-se especial precaução devido ao risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e de *torsade de pointes* (ver secção 4.4).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de <Nome de fantasia> para o tratamento intravenoso de pneumonia adquirida na comunidade na população pediátrica não foram estabelecidas.

Não existe utilização relevante de <Nome de fantasia> para o tratamento de doença inflamatória pélvica em crianças com menos de 12 anos de idade, ao passo que a segurança e eficácia em raparigas adolescentes não foram estabelecidas.

### Modo de administração

Para via intravenosa após reconstituição e diluição.

A via de administração recomendada é por perfusão intravenosa apenas. Não administrar como um bólus intravenoso ou uma injeção intramuscular. A concentração da solução e a velocidade de perfusão devem ser de 1 mg/ml ao longo de 3 horas ou de 2 mg/ml ao longo de 1 hora. Uma dose de 500 mg de azitromicina deve ser perfundida durante um período mínimo de 1 hora.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

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

## **4.4 Advertências e precaução especiais de utilização**

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

### Potencial para resistência

A azitromicina pode favorecer o desenvolvimento de resistência devido aos níveis decrescentes e de longa duração no plasma e nos tecidos após o fim do tratamento (ver secção 5.2). O tratamento com azitromicina deve ser iniciado apenas após uma avaliação cuidadosa dos benefícios e dos riscos, levando em consideração a prevalência local de resistência e nos casos em que os regimes posológicos preferenciais não são indicados.

### Reações cutâneas e de hipersensibilidade graves

Foram notificadas reações alérgicas graves raras, incluindo angioedema e anafilaxia (raramente fatal), reações adversas cutâneas graves (SCAR), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), que podem ser potencialmente fatais ou fatais, em associação com o tratamento com azitromicina (ver secção 4.8). No momento da prescrição, os doentes devem ser alertados quanto aos sinais e sintomas e monitorizados de perto no que diz respeito a reações cutâneas. Algumas destas reações com azitromicina resultaram em sintomas recorrentes e necessitaram de um período mais extenso de observação e tratamento. Se ocorrer uma reação alérgica, a azitromicina deve ser descontinuada e deve ser instituído um tratamento apropriado. Os médicos devem estar atentos ao possível reaparecimento dos sintomas alérgicos quando a terapêutica sintomática é descontinuada.

### Prolongamento do intervalo QT

Foi observado prolongamento do intervalo QT e da repolarização cardíaca, comportando um risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e de *torsades de pointes*, em caso de tratamento com outros

macrólidos, incluindo a azitromicina (ver secção 4.8). Por conseguinte, como as situações seguintes podem resultar num risco acrescido de arritmias ventriculares (incluindo *torsade de pointes*) que podem levar a paragem cardíaca, a azitromicina deve ser utilizada com precaução em doentes com condições pró-arrítmicas continuadas (especialmente em mulheres e doentes idosos), tais como doentes:

- com prolongamento do intervalo QT congénito ou documentado;
- atualmente a receber tratamento com outras substâncias ativas conhecidas por prolongarem o intervalo QT (ver secção 4.5);
- com distúrbios eletrolíticos, em particular, em casos de hipocaliemia e hipomagnesemia;
- com bradicardia clinicamente relevante, arritmia cardíaca ou insuficiência cardíaca grave;
- doentes idosos: os doentes idosos podem ser mais suscetíveis a efeitos no intervalo QT associados a fármacos.

### Hepatotoxicidade

Uma vez que o fígado é a principal via de eliminação para a azitromicina, a utilização de azitromicina deve ser efetuada com precaução em doentes com doença hepática significativa. Foram notificados casos de hepatite fulminante, potencialmente levando a insuficiência hepática com risco de vida, com azitromicina. Também foram notificados casos de hepatite, icterícia colestática, necrose hepática e insuficiência hepática com azitromicina, alguns dos quais resultaram em morte (ver secção 4.8). Alguns doentes podem ter uma doença hepática preexistente ou podem ter estado a tomar outros medicamentos hepatotóxicos. Os doentes devem ser aconselhados a parar a administração de azitromicina e a contactar o seu médico, caso surjam sinais e sintomas de disfunção hepática, tal como astenia de desenvolvimento rápido associada a icterícia, urina escura, tendência para sangrar ou encefalopatia hepática. Nestes casos, devem ser realizadas provas/exames complementares da função hepática imediatamente.

### Diarreia associada a *Clostridioides difficile* (DACD), colite pseudomembranosa

Foram notificados casos de DACD e de colite pseudomembranosa com azitromicina, os quais podem variar em intensidade desde diarreia ligeira até colite fatal (ver secção 4.8). Tem de ser considerada a possibilidade de DACD e de colite pseudomembranosa em doentes que se apresentam com diarreia durante ou após a administração de azitromicina. Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com azitromicina e a utilização de medidas de suporte, juntamente com a administração de tratamento específico para o *C. difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibem o peristaltismo.

### Infeções sexualmente transmissíveis

É muito provável que a *Neisseria gonorrhoeae* seja resistente a macrólidos, incluindo o azalido azitromicina (ver secção 5.1). Por conseguinte, a azitromicina não é recomendada para o tratamento de gonorreia não complicada e de doença inflamatória pélvica, a menos que os resultados laboratoriais tenham confirmado a sensibilidade do microrganismo à azitromicina. Se deixada por tratar ou tratada subotimamente, esta condição pode levar a complicações de aparecimento tardio, tais como infertilidade e gravidez ectópica.

Além disso, deve ser excluída uma infeção concomitante causada pelo *Treponema pallidum*, uma vez que os sintomas de sífilis em incubação podem ser mascarados, atrasando, assim, o diagnóstico.

Todos os doentes com infeções urogenitais sexualmente transmissíveis devem iniciar tratamento antibacteriano adequado e testes microbiológicos de seguimento.

### Miastenia grave

Foram notificados casos de exacerbações de sintomas de miastenia grave e de novo aparecimento de síndrome miasténica em doentes a receber tratamento com azitromicina (ver secção 4.8).

### Microrganismos não sensíveis

A utilização de azitromicina pode resultar no crescimento excessivo de microrganismos não sensíveis. Se ocorrer uma superinfeção, poderá ser necessário interromper o tratamento, bem como outras medidas apropriadas.

### Derivados dos alcaloides da cravagem do centeio

Em doentes a receber derivados dos alcaloides da cravagem do centeio, o ergotismo foi precipitado pela coadministração de alguns antibióticos macrólidos. Não existem dados sobre a possibilidade de uma interação entre os alcaloides da cravagem do centeio e a azitromicina. Contudo, devido à possibilidade teórica de ergotismo, a azitromicina e derivados dos alcaloides da cravagem do centeio não devem ser coadministrados.

<Excipientes com efeito conhecido>

<Excipiente(s) com efeito conhecido>

*[Deve ser adicionada nesta secção uma advertência sobre quaisquer excipientes que possam resultar em efeitos indesejados não pretendidos, por exemplo, em doentes com doenças do metabolismo específicas (por exemplo, fenilcetonúria, intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose, deficiência de sacarase/isomaltase) ou alergias, de acordo com o modelo QRD. Cada Titular da AIM tem de mencionar qualquer (quaisquer) excipiente(s) relevante(s) e advertência(s) relacionada(s) para a(s) respetiva(s) formulação(ões).]*

<Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.>

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

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

Embora a azitromicina seja um inibidor fraco da CYP450 e não interaja significativamente com substratos da CYP450, a inibição da CYP3A4 não pode ser completamente descartada. Por conseguinte, recomenda-se precaução no caso de coadministração com substratos da CYP3A4 com uma margem terapêutica estreita.

A azitromicina é um inibidor do transportador glicoproteína-P (gp-P). A coadministração de azitromicina com substratos da gp-P, tal como a digoxina e a colquicina, poderá aumentar as respetivas exposições. Para medicamentos com margem terapêutica estreita, é aconselhável proceder com precaução, efetuar uma monitorização clínica e/ou medicamentosa e ajustar a dose, conforme apropriado. A semivida relativamente longa da azitromicina deve ser levada em consideração neste contexto (ver secção 5.2).

### Medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT

A azitromicina deve ser utilizada com precaução em doentes a receber medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT (ver secção 4.4), tais como antiarrítmicos das Classes IA (p. ex., quinidina e procainamida) e III (p. ex., dofetilida, amiodarona e sotalol), agentes antipsicóticos (p. ex., pimozida), antidepressivos (p. ex., citalopram), fluoroquinolonas (p. ex., moxifloxacina e levofloxacina), cisaprida, cloroquina e hidroxicloroquina.

A informação sobre interações medicamentosas para a azitromicina com potenciais medicamentos concomitantes está resumida na tabela e texto a seguir. As interações medicamentosas descritas baseiam-se em estudos de interações medicamentosas realizados com azitromicina ou, onde indicado, são potenciais interações medicamentosas que podem ocorrer com a azitromicina.

Tabela 2 Interações medicamentosas clinicamente relevantes entre a azitromicina e outros medicamentos

<b>Medicamento (área terapêutica)</b>	<b>Interação Efeito na exposição</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Recomendação quanto à coadministração</b>
Atorvastatina (inibidor da HMG CoA redutase)	Azitromicina: ND Atorvastatina:	A atorvastatina é um substrato da CYP3A4 e da gp-P.	Deve proceder-se com precaução, dado que foram notificados casos de rabdomiólise na experiência pós-
Azitromicina 500 mg por via oral uma vez por dia	↔ AUC ↔ C <sub>max</sub>		

durante 3 dias.  Atorvastatina 10 mg por via oral uma vez por dia.			comercialização em doentes a receber azitromicina concomitantemente com estatinas.
Ciclosporina (imunossupressor)  Azitromicina 500 mg por via oral uma vez por dia durante 3 dias.  Ciclosporina 10 mg/kg por via oral em dose única.	Azitromicina: ND  Ciclosporina: ↔ AUC ↑C <sub>max</sub> 24%	A ciclosporina é um substrato da CYP3A4 e da gp-P com um índice terapêutico estreito e/ou competição pela excreção biliar.	Deve ser efetuada uma monitorização clínica e monitorização medicamentosa, conforme apropriado, durante e após o tratamento com azitromicina. A dose de ciclosporina deve ser ajustada, se necessário.
Colquicina (gota)	Azitromicina: ND  Colquicina: ↑ 57% AUC <sub>0-t</sub> ↑ 22% C <sub>max</sub>	A colquicina é um substrato da gp-P com um índice terapêutico estreito.	É necessária monitorização clínica durante e após o tratamento com azitromicina.
Dabigatrano (anticoagulante oral)	ND  <i>Esperado:</i> ↑ Dabigatrano	O dabigatrano é um substrato da gp-P com um índice terapêutico estreito.	Deve proceder-se com precaução, dado que os dados pós-comercialização sugerem um aumento do risco de hemorragias em doentes a receber azitromicina concomitantemente com dabigatrano.
Digoxina (glicósidos cardíacos)	ND  <i>Esperado:</i> ↑ Digoxina	A digoxina é um substrato da gp-P com um índice terapêutico estreito.	É necessária monitorização clínica, e possivelmente monitorização dos níveis de digoxina, durante e após o tratamento com azitromicina.
Varfarina (anticoagulante oral)  Azitromicina 500 mg por via oral uma vez por dia durante 1 dia e 250 mg por via oral uma vez por dia durante 4 dias.  Varfarina 15 mg por via oral em dose única.	Azitromicina: ND  Varfarina: ND  Ausência de alterações no tempo de protrombina no estudo clínico de interações medicamentosas, mas existem notificações da experiência pós-comercialização de anticoagulação potenciada de	Desconhecido.	Deve ser considerada uma maior frequência da monitorização do tempo de protrombina durante e após o tratamento com azitromicina.

	anticoagulantes cumarínicos orais com a coadministração com azitromicina.		
Nota: as alterações estatisticamente significativas superiores a 10% são indicadas como “↑” ou “↓”, sem alterações como “↔”, não determinado como “ND”.			

Não foi observada qualquer alteração clinicamente relevante na exposição da azitromicina ou dos medicamentos coadministrados, em estudos clínicos que avaliaram as potenciais interações medicamentosas de azitromicina com carbamazepina, cetirizina, efavirenz, fluconazol, metilprednisolona, midazolam, rifabutina, sildenafil, teofilina, triazolam, trimetoprim/sulfametoxazol e zidovudina.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

##### Gravidez

Foram realizados estudos de reprodução em animais com doses até concentrações moderadamente tóxicas para as progenitoras. Nestes estudos, não foram encontradas evidências de efeitos teratogénicos. Não existem, contudo, estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Existe uma grande quantidade de dados de estudos observacionais sobre a exposição à azitromicina durante a gravidez (mais de 7000 gravidezes expostas à azitromicina). A maioria destes estudos não sugeriu um risco aumentado de efeitos fetais adversos, tais como malformações congénitas *major* ou malformações cardiovasculares.

As evidências epidemiológicas relacionadas com o risco de aborto após a exposição à azitromicina no início da gravidez são inconclusivas. Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A azitromicina apenas deve ser utilizada durante a gravidez se for clinicamente necessária.

##### Amamentação

A azitromicina é excretada no leite humano em quantidade substancial. Não foram observados efeitos adversos graves de azitromicina nos lactentes amamentados, embora possam ocorrer efeitos, tais como diarreia, infeção fúngica das mucosas, bem como hipersensibilidade em recém-nascidos/lactentes amamentados, mesmo com doses subterapêuticas. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com azitromicina, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade

Em estudos de fertilidade realizados em ratos, foram observadas taxas de gestação reduzidas após a administração de azitromicina. A relevância deste achado para o ser humano é desconhecida.

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

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

Os efeitos de <Nome de fantasia> sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Foram notificados casos de tonturas, sonolência e convulsões em alguns doentes a tomar azitromicina e alguns doentes tiveram compromisso visual e/ou auditivo. Isto deve ser tido em consideração ao avaliar a capacidade de um doente de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8).

## 4.8 Efeitos indesejáveis

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência durante o tratamento incluem diarreia, cefaleia, vômitos, dor abdominal, náuseas e valores anormais de análises laboratoriais. Outras reações adversas importantes incluem reações anafiláticas, *torsade de pointes*, arritmia, incluindo taquicardia ventricular, colite pseudomembranosa e insuficiência hepática (ver secção 4.4). Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (SCAR), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), em associação com o tratamento com azitromicina (ver secção 4.4).

### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas identificadas através da experiência em ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização estão listadas a seguir, por classe de sistemas de órgãos e frequência.

As frequências da ocorrência de reações adversas são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Lista tabelada de reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Desconhecida
<b>Infeções e infestações</b>			Infeção por <i>Candida</i> Pneumonia Infeção fúngica Infeção bacteriana Infeção vaginal Faringite Gastroenterite e Rinite Candidíase oral		
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		Contagem de linfócitos diminuída Contagem de eosinófilos aumentada Contagem de basófilos aumentada Contagem de monócitos aumentada	Leucopenia Neutropenia Eosinofilia  Contagem de plaquetas aumentada Hematócrito diminuído		Trombocitopenia Anemia hemolítica

		Contagem de neutrófilos aumentada			
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Angioedema Hipersensibilidade (ver secção 4.4)		Reação anafilática
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			Apetite diminuído		
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			Nervosismo Insónia	Agitação	Ansiedade Delírio Alucinações Agressão
<b>Doenças do sistema nervoso</b>		Cefaleia	Tonturas Disgeusia Parestesia Sonolência		Miastenia grave (ver secção 4.4) Convulsões Anosmia Ageusia Hipoestesia Hiperatividade de psicomotora Parosmia Síncope
<b>Afeções oculares</b>			Compromisso visual		
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>			Anomalia do ouvido Vertigens		Surdez Hipoacusia Acufenos
<b>Cardiopatias</b>			Palpitações		<i>Torsades de pointes</i> (ver secção 4.4) Arritmia, incluindo taquicardia ventricular (ver secção 4.4) Prolongamento do QT no eletrocardiograma (ver secção 4.4)
<b>Vasculopatias</b>			Rubor quente		Hipotensão
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			Dispneia Perturbação respiratória Epistaxe		
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Diarreia Desconforto abdominal	Vómitos Dor abdominal Náuseas	Gastrite Obstipação Dispepsia Disfagia		Pancreatite Colite pseudomembranosa (ver

			Distensão abdominal Boca seca Ulceração da boca Hipersecreção do salivar Eructação Flatulência		secção 4.4) Descoloração da língua
<b>Afeções hepatobiliares</b>			Hepatite Aspartato aminotransferase aumentada Alanina aminotransferase aumentada Bilirrubina sérica aumentada Fosfatase alcalina sérica aumentada	Função hepática anormal Icterícia colestática	Insuficiência hepática (ver secção 4.4) Hepatite fulminante Necrose hepática
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			Erupção cutânea Prurido Urticária Dermatite Pele seca Hiperidrose	Pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA) Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) Reação de fotossensibilidade	Necrólise epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			Osteoartrite Mialgia Dorsalgia Dor cervical		Artralgia
<b>Doenças renais e urinárias</b>			Disúria Dor renal Ureia sérica aumentada Creatinina sérica aumentada		Lesão renal aguda Nefrite tubulointersticial
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>			Hemorragia intermenstrual Anomalia testicular		

<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Dor no local de injeção Inflamação no local de injeção	Edema Astenia Mal-estar geral Fadiga Edema facial Dor torácica Pirexia Dor Edema periférico		
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>		Bicarbonato sérico diminuído	Potássio sérico anormal Cloreto sérico aumentado Glucose sérica aumentada Bicarbonato sérico aumentado Sódio sérico anormal		
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>			Complicação pós-procedimento		

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

##### Sintomas

As reações adversas que ocorreram com doses superiores ao recomendado foram semelhantes às observadas com doses normais (ver secção 4.8). Os sintomas típicos de uma sobredosagem com azitromicina incluem sintomas gastrointestinais, ou seja, vómitos, diarreia, dor abdominal e náuseas.

##### Tratamento

No caso de uma sobredosagem, está indicado tratamento sintomático geral e suporte das funções vitais. Não existem dados sobre os efeitos da diálise na eliminação da azitromicina. Contudo, devido aos mecanismos de eliminação da azitromicina, é improvável que a diálise resulte numa eliminação significativa da substância ativa.

#### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1 Propriedades farmacocinéticas

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Grupo farmacoterapêutico: antibacterianos para uso sistémico, macrólidos  
Código ATC: J01FA10

### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da azitromicina baseia-se na inibição da síntese proteica bacteriana, através da ligação à subunidade 50S ribossómica e da inibição da translocação dos péptidos.

### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A eficácia depende principalmente do rácio entre a AUC (área sob a curva) e a CIM (concentração inibitória mínima) do microrganismo causador.

### Mecanismos de resistência

A resistência contra a azitromicina pode ser baseada nos seguintes mecanismos:

- Efluxo: a resistência pode ser causada por um aumento das bombas de efluxo na membrana citoplasmática. Apenas os macrólidos com 14 ou 15 átomos de carbono no anel de lactona são abrangidos (o chamado fenótipo M).
- Alteração da estrutura-alvo: a afinidade para os locais de ligação ribossómicos é diminuída através da metilação do ARNr 23S, causando uma resistência contra macrólidos (M), lincosamidas (L) e estreptograminas do grupo B (S<sub>B</sub>) (o chamado fenótipo MLS<sub>B</sub>). As metilases que conferem resistência são codificadas pelos genes *erm*. A afinidade para os locais de ligação ribossómicos é também diminuída por mutações na estrutura-alvo do ARNr 23S ou por mutações nas proteínas da subunidade ribossómica grande.
- A inativação enzimática dos macrólidos tem apenas um interesse clínico mínimo.

Com o fenótipo M, observa-se uma resistência cruzada completa entre a azitromicina, a claritromicina, a eritromicina e a roxitromicina. O fenótipo MLS<sub>B</sub> apresenta uma resistência cruzada adicional com a clindamicina e a estreptogramina B. Com a espiramicina, um macrólido com 16 átomos de carbono no anel de lactona, ocorre uma resistência cruzada parcial.

Devido à baixa permeabilidade da membrana exterior, a maioria das espécies Gram-negativo é inerentemente resistente aos macrólidos.

### Crítérios de interpretação dos testes de sensibilidade

Os critérios de interpretação da CIM (concentração inibitória mínima) para os testes de sensibilidade foram estabelecidos pelo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para a azitromicina e encontram-se listados aqui: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

### Prevalência de resistência adquirida

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas, sendo aconselhável a consulta de informação local sobre resistência, em particular quando se estão a tratar infeções graves. Conforme necessário, deve ser procurado aconselhamento junto dos especialistas quando a prevalência local de resistência é tal, que a utilidade do agente em, pelo menos, alguns tipos de infeções é questionável. Em particular, no caso de infeções graves ou fracasso terapêutico, deve ser procurado um diagnóstico microbiológico com identificação do patogénio e determinação da sua sensibilidade à azitromicina.

Tabela 4: Prevalência de resistência adquirida

<b>Espécies frequentemente sensíveis</b>
<b><i>Microrganismos Gram-negativo aeróbios</i></b>

<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> <sup>o</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Outros microrganismos</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>o</sup>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<b>Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema</b>
<b>Microrganismos Gram-positivo aeróbios</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>+</sup>
<b>Microrganismos Gram-negativo aeróbios</b>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b>Microrganismos inerentemente resistentes</b>
<b>Microrganismos Gram-negativo aeróbios</b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Microrganismos anaeróbios</b>
<i>Bacteroides</i> spp.

<sup>o</sup>Não estavam disponíveis dados atualizados à data da publicação das tabelas. A literatura primária, a literatura de referência científica e as recomendações terapêuticas pressupõem sensibilidade.

<sup>+</sup>As estirpes de *Streptococcus pneumoniae* sensíveis à penicilina têm maior probabilidade de serem sensíveis à azitromicina do que estirpes de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina.

## 5.2 Propriedades farmacodinâmicas

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

Em doentes hospitalizados com pneumonia adquirida na comunidade a receber uma única perfusão intravenosa diária durante uma hora durante 2 a 5 dias de 500 mg de azitromicina com uma concentração de 2 mg/ml, a  $C_{max}$  média  $\pm$  DP alcançada foi de  $3,63 \pm 1,60$   $\mu\text{g/ml}$ , a  $C_{vale}$  ( $C_{24}$ ) média após o início da perfusão da dose final foi de  $0,2$   $\mu\text{g/ml}$  e a  $AUC_{0-24}$  média foi de  $9,6 \pm 4,8$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Os valores médios da  $C_{max}$ ,  $C_{vale}$  ( $C_{24}$ ) e  $AUC_{0-24}$  foram de  $1,14 \pm 0,14$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $0,18 \pm 0,02$   $\mu\text{g/ml}$  e  $8,03 \pm 0,86$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , respetivamente, em voluntários normais a receber uma perfusão intravenosa durante 3 horas de 500 mg de azitromicina com uma concentração de 1 mg/ml.

A comparação dos parâmetros farmacocinéticos plasmáticos após a primeira e a quinta doses diárias de 500 mg de azitromicina por via intravenosa em voluntários saudáveis mostrou uma ausência quase total de alterações na  $C_{max}$ , mas houve um aumento de 40%-61% na  $AUC_{0-24}$ , refletindo um aumento de 2,2 a 3 vezes nos níveis da  $C_{vale}$  ( $C_{24}$ ).

### Distribuição

A azitromicina é ampla e rapidamente distribuída do plasma para o compartimento extravascular, incluindo tecidos como as amígdalas, pulmões e tecidos ginecológicos, bem como para o compartimento intracelular, em particular para os leucócitos polimorfonucleares, os macrófagos e os monócitos. Os estudos farmacocinéticos revelaram concentrações de azitromicina consideravelmente superiores em determinados tecidos (até 50 vezes a concentração máxima observada no plasma). Isto indica uma ligação extensa a esses tecidos (com um volume de distribuição no estado estacionário entre 23 l/kg e 31 l/kg). A

fase de redistribuição do compartimento intracelular para o compartimento extracelular e para o plasma pode resultar em concentrações baixas prolongadas após a cessação do tratamento.

A azitromicina demonstra uma baixa ligação às proteínas plasmáticas, principalmente à alfa 1-glicoproteína ácida, e essa ligação diminui com o aumento das concentrações do antibiótico: 50%, 23% e 7% de ligação às proteínas com concentrações de 0,05, 0,1 e 1 mg/l, respetivamente.

#### Biotransformação

A azitromicina é minimamente metabolizada no fígado. A principal via de biotransformação é a N-desmetilação do açúcar desosamina. Outras vias incluem a O-desmetilação, a hidrólise da cladinose (desconjugação do açúcar cladinose) e hidroxilação do açúcar desosamina e do anel do macrólido.

Não existem evidências de indução clinicamente relevante pela enzima CYP3A4 do citocromo a nível hepático ou de inibição através da formação de um complexo citocromo-metabolito. Igualmente, não foi detetado um metabolismo autoinduzido da azitromicina através desta via.

#### Eliminação

A azitromicina é maioritariamente eliminada por excreção biliar (ativa), na sua maioria na forma do fármaco inalterado, mas também como metabolitos que são desprovidos de atividade antibacteriana. A excreção urinária representa uma via menor de eliminação, com menos de 6% de uma dose oral e cerca de 20% do fármaco que atinge a circulação sistémica excretados na urina. Mais de 50% da excreção fecal e 12% da excreção urinária são na forma do composto inalterado.

Após a administração de uma dose única de 500 mg de azitromicina, estimou-se uma depuração plasmática de 630 ml/min, com uma semivida terminal de aproximadamente 68 horas. A depuração renal situa-se, em geral, no intervalo de 100-189 ml/min, substancialmente inferior à depuração plasmática, tal como é expectável devido à contribuição relativamente baixa da via renal de eliminação.

#### Linearidade/não linearidade

Após a administração oral de uma formulação de libertação imediata, foi demonstrada a proporcionalidade da dose na  $AUC_{0-24}$  e  $C_{max}$  no intervalo de 250 mg a 1000 mg.

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal*

A farmacocinética da azitromicina foi investigada em 43 adultos (21 a 85 anos de idade) após a administração oral de uma dose única de 1,0 g de azitromicina (4 cápsulas de 250 mg) a indivíduos com TFG > 80 ml/min (n = 12), indivíduos com TFG entre 10 ml/min e 80 ml/min (n = 12) e indivíduos com TFG < 10 ml/min (n = 19).

A farmacocinética da azitromicina em indivíduos com TFG entre 10 ml/min e 80 ml/min não foi afetada (as médias da  $C_{max}$  e  $AUC_{0-120}$  aumentaram 5,1% e 4,2%, respetivamente, comparado com indivíduos com TFG > 80 ml/min). As médias da  $C_{max}$  e  $AUC_{0-120}$  aumentaram 61% e 35%, respetivamente, em indivíduos com TFG < 10 ml/min, comparado com indivíduos com TFG > 80 ml/min.

Não existem dados disponíveis para indivíduos a fazer diálise, mas, devido ao mecanismo de eliminação da azitromicina, é improvável que a diálise resulte numa eliminação significativa da substância ativa.

##### *Compromisso hepático*

A farmacocinética da azitromicina foi investigada em 22 adultos após a administração oral de uma dose única de 500 mg de azitromicina (2 cápsulas de 250 mg) a indivíduos com função hepática normal (n = 6), Child-Pugh A (n = 10) e Child-Pugh B (n = 6). A farmacocinética da azitromicina em indivíduos com Child-Pugh A e B foi 3% e 19% inferior para a  $AUC_{0-inf}$  e 34% e 72% superior para a  $C_{max}$ , respetivamente, comparado com indivíduos com função hepática normal.

#### *Idosos*

Em voluntários idosos (> 65 anos) a quem foram administrados 500 mg de azitromicina (2 cápsulas de 250 mg) no dia 1, seguido de 250 mg entre os dias 2 e 5 em jejum, a  $AUC_{0-24}$  nos dias 1 e 5 foi de 3,0  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  e 2,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , respetivamente. No dia 5, foi observada uma  $AUC_{0-24}$  29% superior, uma  $C_{\text{max}}$  8% superior e um  $T_{\text{max}}$  37,5% superior, comparado com voluntários mais jovens (< 40 anos). Uma vez que estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas, não é necessário ajuste de dose para indivíduos idosos com função renal e hepática normais.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

Dados não clínicos baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade não indicaram outras reações adversas claramente relevantes para o ser humano que não as já consideradas noutras secções do RCM.

Contudo, foi observada fosfolipidose (acumulação intracelular de fosfolípidos) em diversos tecidos em ratinhos, ratos e cães a quem foram administradas doses múltiplas de azitromicina. A fosfolipidose foi observada com uma extensão semelhante em tecidos de recém-nascidos de ratos e cães. Foi demonstrado que o efeito era reversível após a cessação do tratamento com azitromicina. O significado deste achado para o ser humano é, em geral, desconhecido.

Em estudos em animais de efeitos embriotóxicos efetuados com doses até moderadamente tóxicas para as progenitoras (2 a 3 vezes a concentração máxima diária recomendada de 500 mg, com base na área de superfície corporal), não foram observados efeitos teratogénicos em ratinhos e ratos. Foi demonstrado que a azitromicina atravessa a placenta. Em ratos, doses de azitromicina de 100 mg/kg de peso corporal/dia e 200 mg/kg de peso corporal/dia (2 a 3 vezes a concentração máxima diária recomendada de 500 mg, com base na área de superfície corporal), levaram a retardamento ligeiro da ossificação fetal e do ganho de peso materno. Em estudos peri e pós-natais em ratos, foi observado retardamento ligeiro após tratamento com doses de azitromicina de 200 mg/kg/dia (3 vezes a concentração máxima diária recomendada de 500 mg, com base na área de superfície corporal).

## **FOLHETO INFORMATIVO**

**Formulações para utilização intravenosa (500 mg pó para concentrado para solução para perfusão)**

## 1. O que é <Nome de fantasia> e para que é utilizado

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

<Nome de fantasia> contém a substância ativa azitromicina. A azitromicina é um antibiótico que pertence a um grupo de antibióticos conhecidos como macrólidos, os quais bloqueiam o crescimento de bactérias sensíveis.

<Nome de fantasia> é utilizado para o tratamento das seguintes infeções em adultos:

- Pneumonia (pneumonia adquirida na comunidade, não contraída num hospital)
- Infeção bacteriana do útero, trompas de Falópio e ovários (doença inflamatória pélvica), sempre em associação com outro(s) antibiótico(s) escolhido(s) pelo seu médico ou farmacêutico

## 2. O que precisa de saber antes de <Nome de fantasia> ser administrado

[Esta secção deve ter a seguinte redação:]

**Não utilize <Nome de fantasia>**

- se tem alergia à azitromicina, eritromicina, qualquer antibiótico macrólido ou quetólido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar <Nome de fantasia> se tem ou já teve alguma das seguintes condições:

- Problemas de coração (p. ex., problemas com o seu ritmo cardíaco ou insuficiência cardíaca) ou níveis baixos de potássio ou magnésio no sangue: estas condições podem contribuir para efeitos indesejáveis cardíacos graves da azitromicina;
- Problemas de fígado: o seu médico poderá necessitar de monitorizar a sua função hepática ou parar o tratamento;
- Diarreia intensa após a administração de quaisquer outros antibióticos;
- Fraqueza muscular localizada (miastenia grave), dado que os sintomas desta doença podem agravar-se durante o tratamento;
- Estiver a tomar quaisquer derivados dos alcaloides da cravagem do centeio, tais como a ergotamina (utilizada para tratar as enxaquecas), pois estes medicamentos não devem ser utilizados juntamente com <Nome de fantasia>.

**Pare de utilizar este medicamento e contacte o seu médico imediatamente (ver também “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4), se:**

- sentir que está a ter uma reação alérgica (p. ex., dificuldade em respirar, inchaço da face ou garganta, erupção na pele, formação de bolhas);
- notar algum dos sintomas descritos na secção 4 e relacionados com reações na pele graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), que foram notificadas em associação com o tratamento com azitromicina;
- sentir um batimento cardíaco anormal ou palpitações, ficar tonto ou desmaiar enquanto está a receber <Nome de fantasia>;
- desenvolver sinais de problemas de fígado (p. ex., urina escura, perda de apetite ou amarelecimento da pele ou do branco dos olhos);
- desenvolver diarreia intensa durante ou após o tratamento. Não tome qualquer medicamento para tratar a diarreia sem falar primeiro com o seu médico. Se a diarreia persistir ou reaparecer durante as primeiras semanas após o tratamento, informe igualmente o seu médico.

### Superinfeção

O seu médico poderá observá-lo quanto a sinais de infeções adicionais por bactérias ou fungos que não podem ser tratadas com <Nome de fantasia> (superinfeção).

#### Infeções sexualmente transmissíveis

O seu médico poderá testá-lo quanto à presença e para excluir uma potencial infeção com sífilis, uma doença sexualmente transmissível que, caso contrário, poderá progredir sem ser detetada e atrasar o diagnóstico. Além disso, no caso de infeções bacterianas sexualmente transmissíveis, o seu médico irá iniciar análises laboratoriais de seguimento para monitorizar o sucesso do tratamento.

#### **Crianças e adolescentes**

Se a sua criança tem menos de 12 anos de idade ou se é um adolescente (12 a menos de 18 anos de idade), não utilize este medicamento, pois a sua eficácia e segurança não foram estudadas.

#### **Outros medicamentos e <Nome de fantasia>**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Utilizar <Nome de fantasia> ao mesmo tempo que alguns outros medicamentos pode resultar em efeitos indesejáveis. Por conseguinte, é particularmente importante que informe o seu médico se estiver a utilizar algum dos seguintes medicamentos:

- Atorvastatina e outros medicamentos do grupo das estatinas (para baixar o colesterol no sangue e prevenir doenças cardíacas, incluindo ataques cardíacos e AVC);
- Ciclosporina (para prevenir a rejeição pelo corpo de transplantes de órgãos);
- Colquicina (para tratar a gota e a febre mediterrânica familiar);
- Dabigatrano (para prevenir e tratar a formação de coágulos no sangue [anticoagulante]);
- Digoxina (para tratar doenças do coração);
- Varfarina ou medicamentos semelhantes utilizados para impedir a coagulação do sangue (anticoagulantes);
- Medicamentos que podem fazer com que o músculo do coração demore mais a contrair e a relaxar do que é normal (prolongamento do intervalo QT), tais como os seguintes:
  - Quinidina, procainamida, dofetilida, amiodarona e sotalol (para tratar um batimento cardíaco irregular, incluindo batimentos demasiado lentos ou demasiado rápidos - arritmia cardíaca)
  - Pimozida (para tratar doenças mentais)
  - Citalopram (para tratar a depressão)
  - Moxifloxacina e levofloxacina (antibióticos)
  - Cisaprida (para tratar doenças do trato gastrointestinal)
  - Hidroxicloroquina ou cloroquina (para tratar doenças autoimunes, incluindo a artrite reumatoide, ou tratar ou prevenir a malária)

#### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de receber este medicamento.

#### Gravidez

O seu médico decidirá se deve tomar este medicamento durante a gravidez, apenas após se certificar de que os benefícios ultrapassam os potenciais riscos.

#### Amamentação

<Nome de fantasia> passa para o leite materno. O seu médico vai decidir se deve parar de amamentar ou se deve evitar o tratamento com <Nome de fantasia>, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para si.

### Condução de veículos e utilização de máquinas

<Nome de fantasia> tem influência moderada na capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas. Foram notificados casos em que <Nome de fantasia> causou tonturas, sonolência e convulsões, bem como problemas de visão e audição em algumas pessoas. Estes efeitos indesejáveis possíveis podem ter influência na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### <<Nome de fantasia> contém {nome do(s) excipiente(s)}>

*[Deve ser adicionada nesta secção uma advertência sobre quaisquer excipientes que possam resultar em efeitos indesejados não pretendidos, por exemplo, em doentes com doenças do metabolismo específicas (por exemplo, fenilcetonúria, intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose, deficiência de sacarase/isomaltase) ou alergias, de acordo com o modelo QRD. Cada Titular da AIM tem de mencionar qualquer (quaisquer) excipiente(s) relevante(s) e advertência(s) relacionada(s) para a(s) respetiva(s) formulação(ões).]*

### 3. Como utilizar <Nome de fantasia>

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

Este medicamento é administrado uma vez por dia. Será administrado por um profissional de saúde como uma perfusão (gota-a-gota) numa veia, ao longo de 3 horas ou 1 hora. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Os regimes posológicos recomendados para doentes adultos estão apresentados na tabela a seguir.

Infeção	Ciclo de tratamento
Pneumonia (pneumonia adquirida na comunidade, não contraída num hospital)	500 mg uma vez por dia durante, pelo menos, 2 dias, seguido de uma dose oral de 500 mg uma vez por dia para concluir um ciclo de tratamento de 7 a 10 dias.
Infeção bacteriana do útero, trompas de Falópio e ovários (doença inflamatória pélvica). <Nome de fantasia> deve ser utilizado em associação com outro antibiótico que é escolhido pelo seu médico ou farmacêutico.	500 mg uma vez por dia durante 1 a 2 dias, seguido de uma dose oral de 250 mg por dia para concluir um ciclo de tratamento de 7 dias*

### Modo de administração

*[Aqui, deve fornecer-se informação sobre o modo de administração, incluindo o termo padrão da EDQM, de acordo com a secção 4.2 do RCM]*

### Se lhe for administrado mais <Nome de fantasia> do que deveria

O seu médico vai decidir como o tratar, incluindo a paragem e a monitorização quanto a sinais de efeitos indesejáveis. Os efeitos indesejáveis mais frequentes decorrentes da administração de demasiado <Nome de fantasia> são vómitos, diarreia, dor de barriga e enjoos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

*[Esta secção deve ter a seguinte redação:]*

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### Efeitos indesejáveis graves

Pare de utilizar <Nome de fantasia> e procure assistência médica imediatamente se notar algum dos seguintes sintomas:

- Pieira súbita, dificuldade em respirar, inchaço das pálpebras, face ou lábios, erupção na pele ou comichão que afeta especialmente todo o corpo (*reação anafilática*, frequência desconhecida)
- Batimento cardíaco rápido ou irregular (*arritmia cardíaca* ou *torsades de pointes*, *taquicardia*, frequência desconhecida)
- Urina escura, perda de apetite ou amarelecimento da pele ou do branco dos olhos, que são sinais de problemas de fígado (*insuficiência hepática* ou *necrose hepática* [frequência desconhecida], *hepatite* [pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas])
- Diarreia intensa com câibras abdominais, fezes com sangue e/ou febre podem significar que tem uma infecção do intestino grosso (*colite associada a antibióticos*, frequência desconhecida). Não tome medicamentos para a diarreia que inibem os movimentos intestinais (*antiperistálticos*)
- Manchas circulares ou em forma de alvo, avermelhadas e sem relevo no tronco, frequentemente com bolhas no centro, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos. Estas reações cutâneas graves podem ser antecedidas por febre e sintomas do tipo gripal (*síndrome de Stevens-Johnson* ou *necrólise epidérmica tóxica*, frequência desconhecida)
- Erupção na pele generalizada, temperatura corporal elevada e nódulos linfáticos inchados (*síndrome DRESS* ou *síndrome de hipersensibilidade a fármacos*, raros [podem afetar até 1 em 1000 pessoas])
- Erupção na pele generalizada, avermelhada, escamosa com papos sob a pele e bolhas, acompanhada de febre. Estes sintomas aparecem habitualmente no início do tratamento (*pustulose exantematosa generalizada aguda*, raros [podem afetar até 1 em 1000 pessoas])

### Outros efeitos indesejáveis

#### Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Diarreia
- Desconforto abdominal

#### Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Dores de cabeça
- Vômitos, dor de barriga, enjoos (*náuseas*)
- Alterações em resultados de análises ao sangue (*contagem de linfócitos diminuída*, *contagem de eosinófilos aumentada*, *contagem de basófilos aumentada*, *contagem de monócitos aumentada*, *contagem de neutrófilos aumentada*, *bicarbonato no sangue diminuído*)
- Dor no local de injeção
- Inflamação no local de injeção

#### Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Sapinhos (*candidíase*) - uma infecção fúngica da boca e vagina, outras infecções fúngicas
- Pneumonia, infecção bacteriana da garganta, inflamação do trato gastrointestinal, doença respiratória, inflamação das membranas mucosas do nariz, infecção vaginal
- Alterações no número de glóbulos brancos (*leucopenia*, *neutropenia*, *eosinofilia*)
- Contagem de plaquetas aumentada
- Redução da proporção de todas as células do sangue no volume sanguíneo total (*hematócrito diminuído*)
- Reações alérgicas, inchaço das mãos, pés e rosto (*angioedema*)
- Falta de apetite
- Nervosismo, dificuldade em dormir (*insónia*)

- Sentir-se tonto, sentir-se sonolento (*sonolência*), alteração no sentido do paladar (*disgeusia*), sensação de picadas e formiguelo ou dormência (*parestesia*)
- Compromisso da visão
- Anomalia do ouvido
- Sensação de andar à roda (*vertigens*)
- Sentir o batimento cardíaco (*palpitações*)
- Rubor quente
- Pieira súbita, sangramento do nariz
- Prisão de ventre, gases, compromisso da digestão (*dispepsia*), inflamação do revestimento do estômago (*gastrite*), dificuldade em engolir (*disfagia*), barriga inchada, boca seca, arrotos (*eructação*), ulceração da boca, salivação aumentada
- Erupção cutânea, comichão, urticária, dermatite, pele seca, aumento anormal da transpiração (*hiperidrose*)
- Inchaço e dor nas articulações (*osteoartrite*), dor muscular, dor nas costas, dor no pescoço
- Dor ao urinar (*disúria*), dor nos rins
- Menstruação com intervalos irregulares (*metrorragia*), anomalia testicular
- Inchaço devido a retenção de líquidos, especialmente na face, tornozelos e pés (*edema, edema facial, edema periférico*)
- Fraqueza, cansaço, sensação geral de mal-estar, febre
- Dor torácica, dor
- Resultados anormais em análises laboratoriais (p. ex., análises ao sangue ou fígado)
- Complicação pós-procedimento

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- Sentir-se irritado
- Problemas de fígado, amarelecimento da pele ou olhos
- Sensibilidade aumentada à luz solar

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Número reduzido de glóbulos vermelhos, devido a um aumento da destruição celular, que pode causar cansaço e pele pálida (*anemia hemolítica*)
- Número reduzido de plaquetas, que pode causar sangramento e nódos negros (*trombocitopenia*)
- Sentir-se zangado, agressivo, sensação de medo e preocupação (*ansiedade*), estado confusional agudo (*delírio*)
- Alucinações
- Desmaio (*síncope*)
- Crises (*convulsões*)
- Redução do sentido do tato, da dor e da temperatura (*hipoestesia*)
- Hiperatividade
- Alteração do sentido do olfato (*anosmia, parosmia*)
- Perda total do sentido do paladar (*ageusia*)
- Fraqueza muscular (*miastenia grave*)
- Traçado cardíaco (*prolongamento do intervalo QT*) anormal no eletrocardiograma (ECG)
- Surdez, audição reduzida ou zumbidos nos ouvidos (*acufenos*)
- Tensão arterial baixa
- Inflamação do pâncreas, que provoca dor intensa (*pancreatite*)
- Alteração da cor da língua
- Dor nas articulações (*artralgia*)
- Inflamação dos rins (*nefrite intersticial*) e insuficiência renal

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.