



RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO:

AZITROMICINA JABA 500 mg COMPRIMIDOS REVESTIDOS

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 500 mg de Azitromicina (sob a forma de dihidrato).

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

AZITROMICINA JABA está indicada no tratamento de infeções causadas por organismos sensíveis: infeções do trato respiratório inferior, incluindo bronquite e pneumonia, infeções da pele e tecidos moles, otite média e infeções do trato respiratório superior, incluindo, sinusite e faringite/ amigdalite. (A penicilina é o fármaco de escolha habitual no tratamento de faringites a *Streptococcus pyogenes*, incluindo a profilaxia da febre reumática. A azitromicina é geralmente eficaz na erradicação de estreptococos da orofaringe, contudo, dados que estabeleçam a eficácia da azitromicina na subsequente prevenção da febre reumática, não estão disponíveis no momento).

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

4.2. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

AZITROMICINA JABA deverá ser administrado numa única toma diária.

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

Os comprimidos podem ser administrados juntamente com os alimentos.

Adultos

No tratamento de doenças sexualmente transmissíveis, causadas por *Chlamydia*



trachomatis, ou por *Neisseria gonorrhoeae* sensível, a posologia é de 1000 mg, administrado como dose oral única.

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

Doentes Idosos

Pode ser utilizada a mesma dose usada nos doentes adultos.

Doentes com insuficiência renal

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

Doentes com Insuficiência Hepática

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

Crianças

Com a exceção do tratamento para a faringite estreptocócica, a dose total em crianças é de 30 mg/kg que deverão ser administrados numa única dose diária de 10 mg/kg durante 3 dias.

O tratamento da otite média aguda em crianças poderá ser realizado quer com uma dose única de 30 mg/kg, quer com a dose diária de 10 mg/kg, durante 3 dias.

Os comprimidos de AZITROMICINA JABA só deverão ser administrados a crianças com peso corpóreo superior a 45 kg.

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

4.3. CONTRAINDICAÇÕES

O uso deste medicamento está contraindicado em doentes com reconhecida hipersensibilidade à azitromicina ou a qualquer antibiótico macrólido.

4.4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

Como acontece com a eritromicina e outros macrólidos registaram-se raras reações



alérgicas graves, incluindo angiodema e anafilaxia (raramente fatais). Algumas destas reações com a Azitromicina resultaram em sintomatologia recorrente e requereram um longo período de observação e tratamento.

Não se dispõe de dados sobre a utilização da Azitromicina em doentes com depuração da creatinina < 40 ml/min, pelo que se deverá ser prudente na prescrição de AZITROMICINA JABA nestes doentes.

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

Em doentes medicados com derivados da ergotamina, a coadministração de alguns antibióticos macrólidos poderá precipitar o ergotismo. Não existem dados relativos à possibilidade de interação entre a ergotamina e a azitromicina. No entanto, e devido à possibilidade teórica de ergotismo, não deverão ser coadministrados os derivados de ergotamina e AZITROMICINA JABA.

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

A administração de AZITROMICINA JABA a crianças com idade inferior a 6 meses, não pode ser recomendada, uma vez que a segurança, naquele grupo etário, não foi ainda estabelecida.

4.5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS

Antiácidos

Num estudo farmacocinético que investigou os efeitos da administração simultânea de antiácidos e azitromicina, não se observou qualquer efeito na biodisponibilidade total, tendo-se, no entanto, verificado uma redução nos picos séricos de até 30 %. Em doentes medicados com azitromicina e antiácidos, os dois fármacos não deverão ser administrados em simultâneo.

Carbamazepina

Num estudo de interação farmacocinética realizado em voluntários saudáveis, não se observaram efeitos significativos nos níveis plasmáticos de carbamazepina ou do seu metabolito ativo em doentes que receberam concomitantemente azitromicina.

Cimetidina

Num estudo farmacocinético que investigou os efeitos da administração de uma dose única de cimetidina, 2 horas antes da azitromicina, não se registou alteração na farmacocinética da azitromicina.

Ciclosporina

Na ausência de dados conclusivos de estudos farmacocinéticos ou clínicos sobre a possibilidade duma potencial interação entre a azitromicina e a ciclosporina, deverá ponderar-se cuidadosamente a administração concomitante dos dois fármacos. Se se tornar necessária a sua coadministração as concentrações séricas de ciclosporina devem ser monitorizadas e as doses ajustadas em conformidade.



Digoxina

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

Ergotamina

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

Metilprednisolona

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

Teofilina

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

Terfenadina

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

Anticoagulantes orais do tipo cumarínico

Num estudo de interação farmacocinética, a azitromicina não alterou o efeito anticoagulante numa dose única de 15 mg de varfarina, administrada a voluntários saudáveis. Durante o período de pós-comercialização foram referidos casos de anticoagulação potenciada na sequência da coadministração de azitromicina e anticoagulantes orais do tipo cumarínico. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal, deverá considerar-se a frequência de monitorização de tempo de protrombina.

Zidovudina

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

Didanosina

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



Rifabutina

A coadministração de azitromicina e rifabutina não alterou as concentrações séricas de qualquer um dos fármacos.

Foi observada neutropenia em indivíduos recebendo, concomitantemente, tratamento com azitromicina e rifabutina. Apesar de a neutropenia ter sido associada ao uso de rifabutina, a relação causal da associação com a azitromicina não foi estabelecida. (Ver também Secção 4.8).

4.6. GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

Estudos de reprodução no animal demonstraram que a azitromicina atravessa a placenta não evidenciando, no entanto, alterações no feto. Não existem dados sobre a secreção no leite materno, e não foi ainda estabelecida a sua inocuidade durante a gravidez e a amamentação no ser humano. A azitromicina só deverá ser administrada a mulheres grávidas ou lactentes quando não existam alternativas mais adequadas.

4.7. EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE CONDUZIR E UTILIZAR MÁQUINAS

Não existem dados que sugiram que a utilização deste medicamento possa afetar a capacidade de condução de veículos ou de operar com máquinas.

4.8. EFEITOS INDESEJÁVEIS

AZITROMICINA JABA é bem tolerado, com uma incidência baixa de efeitos indesejáveis.

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

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

Foram descritos casos raros de alteração do paladar.

Genitourinário: Nefrite intersticial e insuficiência renal aguda.

Hematopoiético: Trombocitopenia

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



Músculo-esquelético: Artralgia.

Psiquiátrico: Agressividade, nervosismo, agitação e ansiedade.

Reprodutivo: Vaginite.

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

Glóbulos Brancos/ SRE: Episódios de neutropenia ligeira transitória foram, ocasionalmente, observados nos ensaios clínicos, apesar de não ter sido estabelecida relação causal com o fármaco.

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

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

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

4.9. SOBREDOSAGEM

Os acontecimentos adversos registados com doses superiores às recomendadas foram semelhantes aos observados com doses normais. Em caso de sobredosagem, estão indicadas, se necessário, medidas gerais de suporte e tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Grupo fármaco-terapêutico: I.1.h. Antibacterianos. Macrólidos.
Código ATC: J 01F A10. Macrólidos. Azitromicina.

A azitromicina é o primeiro de uma classe de antibióticos designada quimicamente por azalidos. Quimicamente, deriva da inserção de um átomo de azoto no anel lactona da eritromicina. O peso molecular é de 749,0. Atua por inibição da síntese proteica bacteriana, por ligação à subunidade ribossómica 50S, impedindo a translocação de péptidos.

A azitromicina apresenta atividade *in vitro* contra um largo espectro bacteriano incluindo:

Bactérias Gram-positivas aeróbias: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus Pyogenes* (estreptococos do grupo A, beta-hemolítico), *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos



alfa-hemolítico (grupo viridans) e outros estreptococos e *Corynebacterium diphtheriae*. A azitromicina apresenta resistência cruzada com as estirpes Gram-positivas resistentes à eritromicina incluindo *Streptococcus faecalis* (enterococos) e a maior parte das estirpes de estafilococos resistentes à meticilina.

Bactérias gram-negativas aeróbias: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter sp.*, *Yersinia sp.*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella sp.*, *Pasteurella sp*, *Vibrio cholera* e *parahaemolyticus*, *Pleisiomonas shigelloides*. A atividade contra *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter sp.*, *Aeromonas hydrophila* e *Klebsiella sp.* é variável, devendo realizar-se ensaios de sensibilidade.

Proteus sp., *Serratia sp.*, *Morganella sp.* e *Pseudomonas aeruginosa* são, geralmente, resistentes.

Bactérias anaeróbias: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides sp.*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus sp*, *Peptostreptococcus sp.*, *Fusobacterium necrophorum* e *Propionibacterium acnes*.

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

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

Agentes patogénicos oportunistas associados às infeções por HIV: *Mycobacterium avium-intracellulare complex*, *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*.

5.2. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

A azitromicina, administrada por via oral no homem, é largamente distribuída por todo o corpo; a sua biodisponibilidade é de, aproximadamente 37%. Os picos séricos atingem-se entre as 2 e as 3 horas. A semi-vida plasmática de eliminação terminal reflete a semi-vida de depleção tecidual de 2 a 4 dias. Em voluntários idosos (≥ 65 anos), comparativamente com voluntários mais jovens (≥ 40 anos), os valores das AUC apresentam-se ligeiramente mais elevados, após um regime posológico de 5 dias, não tendo sido, este facto, considerado como clinicamente significativo e, por consequência, não é recomendado o ajuste da dose.

Em doentes com insuficiência renal ligeira (clearance da creatinina ≥ 40 ml/min), não se observaram alterações acentuadas na farmacocinética sérica da azitromicina em comparação com doentes com função renal normal. Não existem dados sobre a farmacocinética da azitromicina administrada a doentes com insuficiência renal grave.

Em doentes com insuficiência hepática ligeira (Classe A) a moderada (Classe B) não se observaram alterações acentuadas na farmacocinética sérica da azitromicina em comparação com doentes com função hepática normal. Nestes doentes a eliminação



urinária tende a aumentar, talvez para compensar a clearance hepática reduzida.

Estudos farmacocinéticos mostraram níveis acentuadamente mais elevados de azitromicina nos tecidos do que no plasma (até 50 vezes o valor máximo de concentração no plasma), indicando que o fármaco se liga fortemente aos tecidos. As concentrações em tecidos alvo, como os pulmões, amígdalas e próstata excederam as CIM90s dos agentes patogénicos mais prováveis, após administração de uma dose única de 500 mg.

Aproximadamente 12% da dose administrada por via intravenosa é eliminada como substância original na urina, ao longo de 3 dias, maioritariamente nas primeiras 24 horas. Observaram-se concentrações muito elevada de fármaco inalterado na biliar humana, juntamente com 10 metabolitos formados por N – e O – desmetilação, por hidroxilação dos anéis de desosamina e aglicona, e por clivagem do conjugado cladinose. A comparação dos doseamentos efetuados em tecidos, por HPLC e ensaios microbiológicos, sugerem que os metabolitos não tomam parte na atividade microbiológica da azitromicina.

Em estudos no animal, observaram-se elevadas concentrações de azitromicina nos fagócitos. Em modelos experimentais, foram libertadas as concentrações mais elevadas de azitromicina durante a fagocitose ativa do que de fagócitos não estimulados. No animal de laboratório este facto resulta na libertação de quantidades elevadas de azitromicina no local da infeção.

5.3 DADOS DE SEGURANÇA PRE-CLÍNICA

Em estudos realizados em animais a quem foram administradas doses cerca de 40 vezes superiores às recomendadas na prática clínica, a azitromicina causou fosfolipidose reversível, geralmente sem consequências toxicológicas perceptíveis. Não é evidente que este facto seja relevante para o uso normal da azitromicina no homem.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1. LISTA DOS EXCIPIENTES

Fosfato de cálcio dibásico anidro, Amido de milho pré-gelatinizado, Amido glicolato de sódio, Estearato de magnésio, Polietilenoglicol, Dióxido de titânio e Hidroxipropilmetilcelulose.

6.2. INCOMPATIBILIDADES

Não aplicável.

6.3. PRAZO DE VALIDADE

4 anos.



6.4. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem do origem.

6.5. NATUREZA E CONTEÚDO DO RECIPIENTE

Os comprimidos são acondicionados em Blister de PVC+PVdC/Alumínio em embalagens de 2 ou 3 comprimidos.

6.6. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO E DE MANIPULAÇÃO

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jaba Recordati, S.A.
Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3
2740-298 Porto Salvo
Tel: +351 21 432 95 00
Fax: +351 21 915 19 30
E-mail: geral@jaba-recordati.pt

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- 2 comprimidos revestidos ranhurados doseados a 500 mg: Registo n.º 4709291
- 3 comprimidos revestidos ranhurados doseados a 500 mg: Registo n.º 2810398

9. DATA DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO: 30.Março.2000

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: Abril de 2013