

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Azyter 15 mg/g, colírio, solução em recipiente unidose

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada grama de solução contém 15 mg of azitromicina di-hidratada equivalente a 14,3 mg de azitromicina.

Um recipiente unidose de 250 mg de solução contém 3,75 miligramas de azitromicina di-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Colírio, solução em recipiente unidose.

Líquido oleoso, límpido, incolor a ligeiramente amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

AZYTER 15 mg/g, colírio, solução em recipiente unidose está indicado no tratamento antibacteriano localizado para cura das conjuntivites causadas por estirpes suscetíveis (ver secções 4.4 e 5.1):

- Conjuntivites bacterianas purulentas em crianças (desde o nascimento até aos 17 anos de idade) e adultos.
- Conjuntivites tracomatosas provocadas pela *Chlamydia trachomatis* em crianças (desde o nascimento até aos 17 anos de idade) e adultos (ver secção 4.4 “Utilização em recém-nascidos”).

Deverão ser tidas em consideração as recomendações oficiais relativamente à utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

População adulta

Instilar uma gota no fórnix conjuntival duas vezes por dia, de manhã e à noite, durante três dias.

É desnecessário prolongar o tratamento para além de três dias.

A adesão ao regime posológico é importante para o sucesso do tratamento.

Doentes idosos:

Não é necessário o ajuste da dose.

População pediátrica

Não é necessário o ajuste da dose (ver secções 4.4 e 5.1).

Modo de administração

Uso oftálmico.

O doente deve ser advertido para:

- lavar cuidadosamente as mãos antes e após a instilação,
- evitar tocar no olho ou nas pálpebras com a extremidade do conta-gotas do recipiente unidose,
- rejeitar o recipiente unidose após a utilização e não o conservar para uma utilização subsequente.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à azitromicina, a qualquer outro macrólido ou ao excipiente mencionado na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O colírio, solução não deve ser injetado nem ingerido.

O colírio, solução não deve ser usado para injeção peri ou intraocular.

Em caso de uma reação alérgica, o tratamento deve ser descontinuado.

O doente deve ser informado que não é necessário continuar a instilar o colírio, solução após o final do tratamento no terceiro dia, mesmo se ainda persistirem sinais residuais de conjuntivite bacteriana.

Ocorre geralmente um alívio sintomático no espaço de 3 dias. Caso não se verifiquem sinais de melhoria ao fim de 3 dias, o diagnóstico deve ser reconsiderado.

Os doentes com conjuntivite bacteriana não devem usar lentes de contacto.

Com a utilização da azitromicina por via sistémica têm sido notificados casos de hepatite fulminante que podem potencialmente originar uma insuficiência hepática com risco de vida. Este risco não é relevante com a utilização ocular, pois a exposição sistémica à substância ativa é negligenciável (ver secção 5.2).

Hipersensibilidade

Tal como com a eritromicina e outros macrólidos, foram notificadas reações alérgicas raras graves, incluindo edema angioneurótico e anafilaxia (raramente fatal), reações dermatológicas incluindo pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA), síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) (raramente fatal) e reação ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS). Algumas destas reações com azitromicina resultaram em sintomas recorrentes e necessitaram de períodos de observação e tratamento mais prolongados.

Caso ocorra uma reação alérgica, o fármaco deve ser descontinuado e implementada a terapêutica apropriada. Os médicos devem estar cientes que o reaparecimento dos sintomas alérgicos pode ocorrer quando a terapêutica sintomática é descontinuada.

População pediátrica

No que diz respeito ao tratamento da conjuntivite tracomatosa, não foram realizados estudos comparativos de segurança e eficácia com o Azyter 15 mg/g colírio, solução em crianças com idade inferior a um ano; no entanto, não são conhecidas preocupações em termos de segurança ou diferenças no desenvolvimento da patologia que excluam a sua utilização em crianças com menos de um ano de idade nesta indicação, tendo em consideração a experiência clínica em crianças com mais de um ano de idade no tratamento da conjuntivite tracomatosa e considerando a experiência com a utilização de Azyter no tratamento da conjuntivite bacteriana purulenta em crianças desde o nascimento.

Utilização em recém-nascidos

Com base no consenso internacional sobre as doenças que envolvem o olho e o trato genital e que são suscetíveis de serem transmitidas aos recém-nascidos, a conjuntivite não tracomatosa provocada pela *Chlamydia trachomatis* e a conjuntivite provocada pela *Neisseria gonorrhoeae* requerem um tratamento sistémico.

Em recém-nascidos e crianças com menos de 3 meses de idade, a infeção sistémica (ex. pneumonia, bacteremia) por *Chlamydia trachomatis* pode ser acompanhada por uma conjuntivite. Em caso de suspeita, é necessário um tratamento sistémico.

Este tratamento não se destina a ser usado como tratamento profilático da conjuntivite bacteriana em crianças recém-nascidas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foi realizado nenhum estudo de interação específico com o Azyter.

Dada a inexistência de concentrações detetáveis de azitromicina no plasma durante a administração de Azyter por instilação ocular (ver secção 5.2), com a utilização do colírio, solução não são de esperar as interações com outros medicamentos descritas para a azitromicina administrada por via oral.

No caso de tratamento concomitante com outro colírio, solução, deve ser respeitado um intervalo de 15 minutos entre a instilação das duas soluções. Azyter deve ser instilado por último.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não é de esperar qualquer efeito na gravidez pois a exposição sistémica à azitromicina é negligenciável. Azyter pode ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Dados limitados indicam que a azitromicina é excretada no leite materno, mas, considerando o fato da dose ser baixa e da biodisponibilidade sistémica ser reduzida, as doses tomadas pelo recém-nascido são desprezáveis. Consequentemente, é possível a amamentação durante o tratamento.

Fertilidade

Os dados obtidos em animais não sugerem qualquer efeito do tratamento com azitromicina na fertilidade masculina e feminina. Não existem dados na espécie humana. Contudo, não é de esperar qualquer efeito na fertilidade, dado que a exposição sistémica à azitromicina é negligenciável.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

A visão pode ficar transitoriamente turva após a instilação. Neste caso, o doente deve ser advertido para evitar conduzir ou utilizar máquinas até que seja restabelecida a visão normal.

4.8 Efeitos indesejáveis

Durante os ensaios clínicos realizados e de acordo com os dados de segurança relativos à pós-comercialização do Azyter colírio, solução, foram notificados os seguintes sinais e sintomas relacionados com o tratamento:

Doenças do sistema imunitário
Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Angioedema*, hipersensibilidade.

Afeções oculares
Muito frequentes ($\geq 1/10$)
Desconforto ocular (prurido, sensação de queimadura, ardor) após a instilação.

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Visão turva, sensação de olho colado, sensação de corpo estranho após a instilação.

Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Conjuntivite*, conjuntivite alérgica*, queratite*, eczema da pálpebra*, edema da pálpebra*, alergia ocular*, hiperemia da conjuntiva, aumento do lacrimejo após a instilação, eritema da pálpebra.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Necrólise Epidérmica Tóxica\$, reação ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos\$, síndrome Stevens-Johnson\$, dermatite exfoliativa\$, pustulose generalizada exantemática aguda (PGEA)\$.

* acontecimento adverso não observado durante os estudos clínicos com Azyter. A inclusão deste acontecimento adverso baseia-se nos dados pós-comercialização. A frequência foi atribuída com base em 3/X, em que X representa a dimensão total da amostra obtida através da soma de todos os estudos e ensaios clínicos relevantes, a qual foi de 3/879, resultando em “pouco frequentes”.

\$ por extrapolação da exposição sistémica

População pediátrica

Nos estudos clínicos pediátricos, o perfil de segurança foi semelhante ao dos adultos, não tendo sido identificados novos acontecimentos adversos. Os perfis de segurança nos diferentes subgrupos pediátricos foram também semelhantes (ver Secção 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A quantidade total de azitromicina num recipiente unidose, contendo uma quantidade suficiente para tratar ambos os olhos, é demasiado pequena para induzir efeitos adversos após uma inadvertida administração intravenosa ou oral.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 15.1.1 – Antibacterianos
Código ATC: S01AA26

Mecanismo de ação

A azitromicina é um antibiótico macrólido de segunda geração pertencente ao grupo dos azalidos. Inibe a síntese das proteínas bacterianas através da ligação à subunidade ribossomal 50S e impede a translocação peptídica.

Mecanismo de resistência

De um modo geral, tem sido referida a ocorrência de resistência de diferentes espécies bacterianas aos macrólidos através de três mecanismos associados com a alteração da zona alvo, modificação antibiótica ou alteração do transporte antibiótico (efluxo). Têm sido descritos vários sistemas de bomba de efluxo nas bactérias. Um sistema de efluxo importante nos estreptococos é conferido pelos genes *mef* e resulta na resistência restrita aos macrólidos (fenótipo M). A modificação do alvo é controlada pelas metilases codificadas em genes *erm* (fenótipo MLSb) e resulta na resistência cruzada a várias classes de antibióticos (ver abaixo).

Existe uma resistência cruzada completa entre a eritromicina, a azitromicina, outros macrólidos e lincosamidas e a estreptogramina B para o *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus aureus*, incluindo *S. aureus* resistentes à metilina (MRSA).

Com baixas frequências de $\sim 10^{-7}$ cfu e na presença de azitromicina, podem ser selecionados, in vitro, mutantes constitutivos com resistência indutível em estirpes com *erm(A)* ou *erm(C)*.

Pontos críticos

A lista de microrganismos apresentada em seguida foi selecionada em função das indicações (ver secção 4.1.).

Note que os pontos críticos e o espetro de atividade in vitro apresentados em seguida são os aplicáveis à utilização sistémica. Estes pontos críticos poderão não ser aplicáveis à aplicação ocular tópica do medicamento devido ao facto das concentrações tópicas que são atingidas e das condições físico-químicas locais poderem influenciar a atividade global do agente no local de aplicação.

De acordo com o EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), foram definidos os seguintes pontos críticos para a azitromicina:

Haemophilus influenzae: $S \leq 0,12$ mg/l e $R > 4$ mg/l

Moraxella catarrhalis: $S \leq 0,5$ mg/l e $R > 0,5$ mg/l

Neisseria gonorrhoeae: $S \leq 0,25$ mg/l e $R > 0,5$ mg/l

Staphylococcus spp*: $S \leq 1,0$ mg/l e $R > 2,0$ mg/l

Streptococcus pneumoniae: $S \leq 0,25$ mg/l e $R > 0,5$ mg/l

Streptococcus A, B, C, G: $S \leq 0,25$ mg/l e $R > 0,5$ mg/l.

*spp inclui todas as espécies do género

Para outras espécies, o EUCAST permite que seja usada a eritromicina para determinar a suscetibilidade das bactérias listadas à azitromicina.

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas, sendo desejável informação local acerca da resistência, particularmente no tratamento de infeções graves. Se necessário, deverá obter-se o aconselhamento de um perito quando a prevalência local é tal que se torna questionável a utilidade do agente em, pelo menos, alguns tipos de infeções.

Tabela: espectro antibacteriano da azitromicina para espécies bacterianas relevantes para as indicações

Espécies frequentemente suscetíveis
Aeróbios Gram-negativos
Moraxella (Branhamella) catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Outros microrganismos
Chlamydia trachomatis*
Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema
Aeróbios Gram-positivos
Staphylococcus aureus (resistentes à meticilina e suscetíveis à meticilina)
Staphylococcus coagulase negativos (resistentes à meticilina e suscetíveis à meticilina)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococci viridans
Streptococcus agalactiae
Streptococcus do grupo G
Organismos inerentemente resistentes
Aeróbios Gram-positivos
Corynebacterium spp.
Enterococcus faecium
Aeróbios Gram-negativos
Pseudomonas aeruginosa
Acinetobacter
Enterobacteriaceae

* A eficácia clínica é demonstrada por organismos isolados sensíveis para as indicações aprovadas.

\$ Suscetibilidade intermédia natural

1 A conjuntivite provocada pela *Neisseria gonorrhoeae* requer um tratamento sistémico (ver secção 4.4).

Informações obtidas nos ensaios clínicos

Conjuntivites tracomatosas provocadas pela *Chlamydia trachomatis*.

O Azyter foi avaliado num estudo de dois meses, realizado em dupla ocultação e aleatorizado para comparação entre o Azyter e uma dose oral única de azitromicina para o tratamento do tracoma em 670 crianças (1-10 anos). A principal variável de eficácia foi a cura clínica no Dia 60, i.e. um grau TF0 (escala de graduação simplificada da OMS). No Dia 60, a taxa de cura clínica do Azyter instilado duas vezes por dia durante 3 dias (96,3%) não foi inferior à da azitromicina oral (96,6%). A eficácia clínica do Azyter (instilado duas vezes por dia durante 3 dias) no tratamento para cura e profilático do tracoma em toda a população (desde o nascimento) num distrito da zona norte dos Camarões (112 000 indivíduos) foi avaliada num estudo de fase IV multicêntrico, aberto, com um braço. Foram realizados três períodos de tratamento anuais. O objetivo de eficácia primário era a prevalência de tracoma ativo, i.e. inflamação folicular tracomatosa ou inflamação tracomatosa intensa (TF+TI0 ou TF+TI+). Para a análise foi efetuada uma avaliação clínica do tracoma em cada ano numa amostra de 2400 crianças com idade entre ≥ 1 e < 10 anos selecionadas usando uma amostragem em cluster aleatorizada. A prevalência de tracoma ativo (TF+TI0 ou TF+TI+) foi de 31,1% no Ano 0 (antes das instilações de Azyter) e diminuiu para 6,3% no Ano 1, 3,1% no Ano 2 e 3,1% no Ano 3.

Na população total, não se verificaram acontecimentos adversos graves relacionados com o fármaco em estudo.

Conjuntivite bacteriana purulenta.

O Azyter foi avaliado num estudo aleatorizado, com ocultação do investigador para comparação do Azyter, instilado duas vezes por dia durante 3 dias, com um colírio de tobramicina a 0,3%, instilado de duas em duas horas durante 2 dias e em seguida quatro vezes por dia durante 5 dias, para o tratamento da conjuntivite bacteriana purulenta em 1043 doentes (na análise de ITT), incluindo 109 crianças até aos 11 anos de idade das quais 5 eram recém-nascidos (0 a 27 dias) e 38 eram lactentes e crianças (28 dias a 23 meses de idade). Na análise pelo protocolo (n=471), não foram considerados os recém-nascidos e incluíram-se apenas 16 lactentes e crianças. O estudo clínico foi realizado em diferentes zonas na Europa, Norte de África e Índia. A principal variável de eficácia foi a cura clínica no Dia 9 na análise PP, definida como uma pontuação de 0, tanto para a injeção conjuntival bulbar como para a secreção purulenta. No Dia 9, a taxa de cura clínica com o Azyter (87,8%) não foi inferior à da tobramicina (89,4%). A taxa de resolução microbiológica obtida com o Azyter foi comparável à da tobramicina.

População pediátrica

A eficácia e segurança do Azyter em doentes pediátricos ≤ 18 anos de idade foram demonstradas num estudo aleatorizado, com ocultação para o investigador, comparativo com a tobramicina e realizado em 282 doentes analisados com diagnóstico de conjuntivite bacteriana purulenta (incluindo 148 doentes no subgrupo 0 dias - < 24 meses). Os doentes recebiam Azyter, instilado duas vezes por dia durante 3 dias ou tobramicina 0,3% colírio, instilado de duas em duas horas durante 2 dias e depois quatro vezes por dia durante 5 dias. O objetivo de eficácia primário era a cura clínica no olho mais afetado no D3 para doentes com culturas bacterianas positivas no D0. Demonstrou-se que a cura clínica no olho mais afetado no D3 era significativamente superior com o Azyter (47%) em comparação com a tobramicina (28%). No D7, 89% dos doentes tratados com

Azyter estavam curados versus 78% com a tobramicina. Não se observou uma diferença estatística entre os grupos de tratamento no que diz respeito à resolução bacteriológica no D7.

Azyter (instilado duas vezes por dia durante 3 dias) foi bem tolerado em todos os grupos etários neste estudo alargado realizado na população pediátrica. Os acontecimentos observados nos sujeitos pediátricos foram um subgrupo dos previamente observados em adultos; não foram identificados novos acontecimentos adversos em sujeitos pediátricos. Adicionalmente, não foram evidentes padrões preocupantes do ponto de vista clínico relacionados com a idade. A curta duração do tratamento com Azitromicina 1,5%, o baixo número de instilações necessárias e a facilidade de instilação das gotas em crianças foram apreciados tanto pelas crianças como pelos pais.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A azitromicina não foi detetada no sangue de doentes com conjuntivite bacteriana após a instilação de Azyter na dose recomendada (limite de deteção: 0,0002 µg/ml de plasma).

População pediátrica

Os estudos de farmacocinética foram apenas realizados em adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em animais, a azitromicina provocou uma fosfolipidose reversível. Este efeito foi observado após exposições orais cerca de 300 vezes acima da exposição máxima na espécie humana após a administração ocular, o que indica uma pequena relevância para a utilização clínica.

As investigações eletrofisiológicas demonstraram que a azitromicina prolonga o intervalo QT.

Potencial carcinogénico

Não foram realizados estudos prolongados em animais para avaliação do potencial carcinogénico.

Potencial mutagénico

Não se observou evidência de potencial para mutações genéticas e cromossómicas em modelos de estudo in vivo e in vitro.

Toxicidade na reprodução

Não foram observados efeitos teratogénicos nos estudos de embriotoxicidade realizados no rato após administração oral de azitromicina. No rato, as dosagens de 100 e 200 mg/kg peso corporal/dia de azitromicina originaram atrasos ligeiros na ossificação fetal e no aumento de peso materno. Nos estudos peri- e pós-natais realizados no rato, observaram-se ligeiros atrasos após o tratamento com doses iguais ou superiores a 50 mg/kg/dia de azitromicina. Estes efeitos foram observados após administração oral com exposições cerca de 1000 vezes acima da exposição máxima na espécie humana após a administração ocular. Devido à elevada margem de segurança, estas observações não apontam para um risco relevante para a reprodução humana.

Toxicidade ocular

A administração ocular de Azyter colírio, solução aos animais, duas ou três vezes por dia durante 28 dias, não demonstrou qualquer efeito tóxico local ou sistémico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Triglicéridos de cadeia média.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses

Após abertura do recipiente unidose, o colírio, solução deve ser imediatamente utilizado.
Rejeite o recipiente unidose aberto imediatamente após a primeira utilização.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Manter os recipientes unidose dentro da saqueta para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Recipientes unidose de polietileno de baixa densidade, contendo cada 0,25 g, colocados numa saqueta.

Apresentação: embalagem contendo seis recipientes unidose.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LABORATOIRES THEA
12, rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
França

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5070057 – 6 recipientes unidose com 0,25 g de colírio, solução, saqueta de LPDE

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

Data da primeira autorização: 27/11/2007

Data da última renovação: 23 de junho de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/2020