

## **AZI**

### **Apresentações**

AZI 1000MG COM 1 COMPRIMIDO

AZI 1500MG SUSPENSÃO ORAL + DILUENTE PO 37,5ML

AZI 1500MG SUSPENSÃO ORAL PO 37,5ML SEM DILUENTE

AZI 500MG COM 3 COMPRIMIDOS

AZI 500MG COM 5 COMPRIMIDOS

AZI 600MG SUSPENSÃO ORAL + DILUENTE PO 15ML

AZI 900MG SUSPENSÃO ORAL + DILUENTE PO 22,5ML

AZI 900MG SUSPENSÃO ORAL PO 22,5ML SEM DILUENTE

### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

#### **Indicações**

AZI é indicada no tratamento das infecções causadas por germes sensíveis do trato respiratório superior e do ouvido, tais como otite média, sinusite, rino-sinusite, rinite, tonsilite laringite e faringo-traqueíte, como em infecções do trato respiratório inferior incluindo traqueo-bronquite, bronquite, bronco-pneumonia e pneumonia. Pode também ser utilizada em infecções da pele e tecidos moles tais como os abscessos, furúnculos, flegmões, úlceras infectadas, quando causadas por organismos sensíveis à azitromicina.

AZI é indicada no tratamento das doenças sexualmente transmissíveis (DST), no homem ou na mulher.

AZI é indicada no tratamento das infecções genitais, do tipo uretrites e cervicites não complicadas, devidas a *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum intracellulare*, *Neisseria gonorrhoeae* sem resistências múltiplas, devendo ser excluídas infecções concomitantes pelo *Treponema pallidum*.

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

#### **Farmacologia Clínica**

##### **Identificação**

A azitromicina é o primeiro antibiótico de uma nova classe de substâncias denominadas "azalídeos".

Os membros deste grupo são derivados dos macrolídeos, através da inclusão de um átomo de nitrogênio no anel lactâmico da eritromicina.

##### **Mecanismo de Ação**

A azitromicina atua por inibição da síntese protéica bacteriana através de ligação com a subunidade ribossomal 50S, desta forma impedindo a translocação peptídica.

##### **Microbiologia**

A azitromicina é ativa contra um grande número de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

A produção de beta-lactamases não tem efeito sobre a atividade antibacteriana da azitromicina.

### Bactérias AeróbiCas Gram-positivas

Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes (estreptococos beta-hemolíticos do grupo A), Streptococcus pneumoniae, estreptococos alfa-hemolíticos (grupo viridans), outros estreptococos e Corynebacterium diphtheriae.

A azitromicina demonstra resistência cruzada contra cepas Gram-positivas resistentes à eritromicina, incluindo Streptococcus faecalis (enterococos) e a maioria das cepas de estafilococos meticilino-resistentes.

### Bactérias Aeróbicas Gram-negativas

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 e testes de susceptibilidade deverão ser realizados. Proteus sp., Serratia sp., Morganella sp., e Pseudomonas aeruginosa são freqüentemente resistentes.

### Bactérias Anaeróbicas

Bacteroides fragilis e Bacteroides sp., Clostridium perfringens, Peptococcus sp., e Peptostreptococcus sp., Fusobacterium necrophorum e Propionibacterium acnes.

### Em doenças sexualmente transmissíveis

A azitromicina é muito ativa contra Chlamydia trachomatis, Toxoplasma gondii, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum intracellulare.

### Outros Microorganismos

Borrelia burgdorferi (agente da doença de Lyme). Chlamydia pneumoniae, Toxoplasma gondii, Pneumocystis carinii, Mycobacterium avium, Campylobacter sp.

Helicobacter pylori e Listeria monocytogenes.

## FARMACOCINÉTICA GERAL

Após administração oral em seres humanos, a azitromicina é rapidamente absorvida pela mucosa gastroentérica distribuindo-se amplamente pelo organismo a nível intra e extracelular.

O tempo necessário para atingir os picos de concentrações plasmáticas é de 2-3 horas.

A meia-vida plasmática é de 68 horas correlacionando-se adequadamente com a meia-vida de eliminação tecidual.

Após administração oral de 500 mg de azitromicina, a C<sub>max</sub> (pico de concentração plasmática máxima) é de 0,41 µg/ml.

Porém, estudos farmacocinéticos mostram níveis significativamente maiores de azitromicina nos tecidos em relação aos níveis plasmáticos (até 50 vezes as concentrações máximas observadas no plasma), indicando que o antibiótico apresenta substancial ligação tecidual.

Após dose única de 500 mg, as concentrações teciduais alvo, tipo pulmões, tonsilas e próstata, ultrapassam a CIM<sub>90</sub> para a maioria dos germes patogênicos.

Em estudos farmacológicos, têm sido observadas concentrações elevadas de azitromicina nos fagócitos. Assim sendo, a concentração de azitromicina resulta muito elevada nos locais de infecção.

A ligação protéica no plasma varia de 51%, em uma concentração plasmática de 0,02 µg/ml, até 7%, em uma concentração plasmática de 2 µg/ml.

Cerca de 12% da dose administrada por via intravenosa é eliminada na urina como droga inalterada em até três dias, a maioria sendo eliminada nas primeiras 24 horas.

Sendo eliminada predominantemente por via hepática sob forma inalterada, concentrações muito elevadas de azitromicina, acompanhada por 10 metabólitos, tendo sido encontradas na bile.

### **Contra-Indicações**

O uso de AZI é contra-indicada em indivíduos com história de hipersensibilidade (reações alérgicas) à azitromicina ou a qualquer outro componente do grupo dos macrolídeos.

### **Precauções**

Da mesma forma como ocorre com a eritromicina e outros macrolídeos, e diferentemente dos antibióticos beta-lactâmicos, raramente têm sido relatadas reações do tipo alérgico graves, como anafilaxia e angioedema.

Conforme ocorre com qualquer antibiótico, é fundamental a observação constante de sinais indicativos de proliferação de organismos não-sensíveis, incluindo fungos.

Em pacientes com insuficiência hepática de grau leve (classe A) a moderada (classe B), não existe evidência de modificação acentuada na farmacocinética plasmática da azitromicina em comparação com indivíduos portadores de função hepática normal. Nesses pacientes, a concentração de azitromicina na urina pode estar aumentada como compensação da redução do clearance hepático.

Assim sendo, não são recomendados ajustes da dose nos indivíduos com insuficiência hepática de grau leve a moderada. Entretanto, sendo o fígado a sua principal via de excreção, a azitromicina deverá ser utilizada cuidadosamente em pacientes com disfunção hepática grave.

Em pacientes com insuficiência renal leve (clearance de creatinina > 40 ml/min.) não é necessário ajuste da doses do antibiótico, porém não existem resultados relatados sobre o uso da azitromicina em pacientes com insuficiência renal mais grave; portanto, são necessárias precauções máximas antes de prescrever o produto a estes pacientes.

Nos pacientes recebendo derivados do ergot, os sinais de ergotismo têm sido aumentados pela administração concomitante de alguns antibióticos do grupo dos macrolídeos. Não há dados relativos à possibilidade de interação entre a azitromicina e os derivados de ergot.

No entanto, pela eventual possibilidade teórica de ergotismo, a azitromicina e os derivados do ergot não devem ser administrados em associação.

Não existe qualquer evidência que a azitromicina possa afetar a capacidade do paciente para dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e lactação - Estudos sobre a reprodução em animais demonstraram que a azitromicina atravessa a placenta, porém não revelaram evidência de lesões ao feto. Não existem dados sobre a secreção através do leite materno. Não foi ainda estabelecida a segurança do uso da azitromicina na gravidez e lactação, portanto esta substância deverá ser utilizada nestas pacientes somente quando outras alternativas adequadas não forem disponíveis.

### **Interações Medicamentosas**

Teofilina - Não há evidência de qualquer interação farmacocinética quando a azitromicina e a teofilina são administradas conjuntamente em voluntários sadios. Varfarina - Em estudos de interação farmacocinética a azitromicina não alterou o efeito anticoagulante de uma dose única de 15 mg de varfarina quando administrada a voluntários sadios. A azitromicina e a varfarina quando

administradas em concomitância, deverá ser realizada a monitorização rotineira do tempo de protrombina.

Ergot - Devido à possibilidade teórica de ergotismo é contra-indicado o uso concomitante da azitromicina com os derivados do ergot.

Carbamazepina - Em estudo da interação farmacocinética, em voluntários sadios, não foram observados efeitos significativos nos níveis plasmáticos dessa substância ou de seus metabólitos ativos em pacientes que receberam concomitantemente a azitromicina.

Digoxina - Tem sido relatado que alguns antibióticos macrolídeos podem prejudicar o metabolismo da digoxina, no intestino. Em pacientes que estejam recebendo azitromicina (ou qualquer antibiótico azalídeo) e digoxina em concomitância, deve ser considerada a possibilidade de aumento dos níveis do cardiotônico.

Ciclosporina - Na ausência de dados conclusivos de estudos farmacocinéticos ou dados clínicos investigando a interação potencial entre a azitromicina e a ciclosporina, devem ser tomadas precauções quando utilizam-se estas substâncias em concomitância. Caso isto torne-se necessário, devem ser monitorizados os níveis de ciclosporina e a dose deverá ser ajustada em conformidade.

Antiácidos - Um estudo sobre a farmacocinética avaliou os efeitos da administração simultânea da azitromicina e antiácidos, não tendo sido observado qualquer efeito sobre a biodisponibilidade total, embora tenha havido redução de até 30% do pico da concentração plasmática do antibiótico. Em pacientes que sejam tratados com azitromicina e antiácidos, os mesmos não devem ser administrados simultaneamente.

Cimetidina - Em um estudo farmacocinético para avaliar os efeitos de uma dose única de cimetidina, administrada duas horas antes da azitromicina, não foram observadas quaisquer alterações.

Zidovudina - Em um estudo preliminar para avaliar a farmacocinética e tolerabilidade da azitromicina, pacientes HIV positivos tratados com a zidovudina receberam 1 g por semana de azitromicina durante cinco semanas. Não foram observados efeitos estatisticamente significativos nos parâmetros farmacocinéticos da zidovudina e de seu metabólito glicoronídeo. A única diferença estatisticamente significativa observada foi uma redução do tempo para atingir a concentração máxima da azitromicina.

Metilprednisolona - Em um estudo em voluntários sadios, a azitromicina não ocasionou qualquer efeito significativo na farmacocinética da metilprednisolona.

Terfenadina - A azitromicina não afetou a farmacocinética da terfenadina, quando administrada na dose recomendada de 60 mg a cada 12 horas.

## **REAÇÕES ADVERSAS**

A azitromicina é bem tolerada, apresentando baixa incidência de efeitos colaterais.

Os efeitos adversos observados foram de natureza leve ou moderada.

Somente 0,3% dos pacientes suspenderam o tratamento em decorrência de reações adversas.

A maioria das reações adversas foi de origem gastrointestinal, incluindo diarreia, fezes amolecidas, flatulência, desconforto abdominal (dor, cólica), náusea e vômito, com uma incidência total inferior a 3%. Têm sido observadas elevações reversíveis nos níveis das transaminases hepáticas, com frequência semelhantes aos beta-lactâmicos e aos outros macrolídeos utilizados comparativamente em estudos clínicos. Têm sido ocasionalmente, observados episódios transitórios de discreta redução nas contagens de neutrófilos, embora não tenha sido estabelecida uma reação causal com a

azitromicina.

Raramente, têm ocorrido reações alérgicas como "rash" cutâneo (erupções), fotossensibilidade, angioedema e anafilaxia.

## **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**

AZI® deve ser administrado em dose única diária.

A administração da azitromicina após uma refeição substancial reduz no mínimo 50% a biodisponibilidade do antibiótico, assim sendo, cada dose deverá ser administrada, no mínimo, uma hora antes ou duas horas após as refeições.

Uso do Comprimido Oral: ADULTO Para o tratamento das doenças sexualmente transmissíveis (DST) causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum intracellulare*, *Haemophilus ducreyi*, AZI® deve ser administrada em dose oral única de 1000 mg.

Para as outras indicações, AZI® deve ser administrada em dose única diária de 500 mg, durante 3 dias (dose total 1500 mg).

Como alternativa, a mesma dose total de 1500 mg poderá ser administrada durante 5 dias: uma dose única diária de 500 mg no primeiro dia seguida de 250 mg do segundo ao quinto dia. As mesmas doses que são administradas a pacientes com a função hepática normal poderão ser utilizadas em pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada.

### **Uso da Suspensão Oral: Crianças e adultos.**

As dosagens recomendadas em crianças e adultos, usando a suspensão oral, são detalhadas na tabela a seguir:

#### **INSTRUÇÕES DE USO**

AZI® SUSPENSÃO ORAL, 900 mg e 1.500 mg - São apresentadas na forma de pó, o qual deve ser reconstituído com o diluente, agitando-se vigorosamente durante um minuto, conforme instruções. Após reconstituição, a suspensão deve ser mantida em temperatura ambiente (menor que 30 ° C ) durante um período máximo de 5 dias. A suspensão não utilizada durante este período deverá ser descartada. Cada 5 ml da suspensão reconstituída correspondem a 200 mg de azitromicina . O pó contido no frasco deve ser suspenso no diluente somente imediatamente antes do uso.

#### **Preparação da Suspensão**

1. Agitar vigorosamente durante um minuto o frasco fechado contendo o pó (antibiótico), para desagregar o conteúdo que encontra-se no fundo.
2. Logo depois, abrir o frasco pressionando fortemente a tampa para baixo e girando no sentido indicado pelas setas impressas em cima da tampa.
3. Adicionar todo o conteúdo do frasco com diluente no frasco contendo o pó.
4. Fechar o frasco contendo o pó adicionado de diluente.

5. Agitar vigorosamente, durante um minuto ou mais, até que ocorra a mistura total do medicamento, a fim de se obter uma suspensão homogênea.

Uso infantil até 30kg (suspensão oral - 900mg)

6-Colocar a tampa interna no frasco

7-Retirar do frasco a dose recomendada, ajustando a seringa dosadora no orifício

8 - Administrar por via oral

9 -Agitar vigorosamente durante um minuto ou mais, até que ocorra a mistura total do medicamento, a fim de se obter uma suspensão homogênea.

10- Retirar do frasco a dose recomendada utilizando a colher dosadora.

11 - Administrar por via oral

### **Superdosagem**

Até o momento não existem dados relativos à superdosagem. A lavagem gástrica e as medidas gerais de suporte deverão ser instituídas, quando necessário. Procurar o CEATOX mais próximo.

### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE:**

- AZI pertence a uma classe de medicamentos chamados antibióticos. Sua substância ativa, a azitromicina, é um antibiótico capaz de eliminar uma ampla variedade de germes responsáveis por diversos tipos de infecções, quando administrado por via oral.
- O número do lote, as datas de fabricação e validade estão indicados no cartucho do produto.
- AZI comprimidos e pó para suspensão oral, devem ser guardados em local seco, fresco (temperatura menor que 30°C) e protegido da luz, na sua embalagem original.
- Siga orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento
- O pó da suspensão oral deve ser reconstituído com diluente de acordo com as instruções contidas na embalagem do produto, agitando-se durante um minuto, vigorosamente.
- Após sua preparação, a suspensão oral poderá ser mantida em temperatura ambiente (menor que 30°C) durante 5 dias, no máximo. O produto não utilizado neste período de tempo deverá ser descartado.
- AZI não deve ser utilizada concomitantemente com outros medicamentos, álcool ou alimentos e deverá ser administrado no mínimo 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições.
- AZI somente deverá ser utilizada na gravidez e lactação sob supervisão médica.
- Informar ao médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informar ao médico se está amamentando.

- Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
- AZI é contra-indicado em indivíduos com história de reações alérgicas a quaisquer dos antibióticos do grupo dos macrolídeos (p. ex.: eritromicina, miocamicina, claritromicina, roxitromicina, etc.).
- Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.
- Avisar o médico se ocorrer qualquer reação alérgica ou sobre eventuais efeitos indesejáveis que venham a ocorrer durante o tratamento com o medicamento, principalmente no caso de manifestações cutâneas.

- **NÃO USE QUALQUER MEDICAMENTO FORA DO PRAZO DE VALIDADE.**
- **NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**
- **TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.**

**Produto fabricado e comercializado sob licença da SIGMA PHARMA LTDA.**

Reg. M.S. nº 1.3569.0011

Farm. Resp.: Dr<sup>a</sup> Maria Geisa Pimentel de Lima e Silva

CRF-SP nº 8.082

**NOVAQUÍMICA - SIGMA PHARMA**

Divisão da Nature's Plus Farmacêutica Ltda.

Rodovia SP-101, Km 8 o Hortolândia o SP o CEP 13.186-481

CNPJ 45.992.062/0003-27 - Indústria Brasileira

Atendimento ao Consumidor: 0800-191222