

Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd		Packaging Development	
Software use : CorelDraw X6			
Country/Customer	Francophone (Unsource Pharma Ltd.)	Layout No.	N/A
Substrate	60 ± 15% Gsm Maplitho paper with 1 vertical & 4 horizontal fold at equal distance, packing leaflet 240x350 mm ± 2mm		
Artwork SAP code	20146184		
Reason for change	New / Export (Commercial) RO		
Pantone No./CMYK	BLACK	No. of colours	1 colour
Customer/Marketing	DR	Pkg. Dev.	Production
			QC
			QA
			Remark If any
00.00.00	00.00.00		00.00.00
		00.00.00	00.00.00
Note: (1) Please ensure that the artwork provided to you in CDR format file is exactly as per approved signature artwork copy. In case of any changes, please do not proceed without written confirmation. (2) Folded in two / three folds, (3) Bundled to 50 nos. or 100 nos., (4) Outer packing wt not more than 5 kg.			

FRONT PAGE

For the use only of a Registered Medical Practitioner or a Hospital or a Laboratory.

AZINOWEL-500

Azithromycin Tablets USP 500 mg

COMPOSITION

Each film coated tablet contains:
Azithromycin Dihydrate USP
eq. to Anhydrous Azithromycin 500 mg
Colours : Yellow Oxide of Iron & Titanium Dioxide USP

PHARMACEUTICAL FORM

Tablet

THERAPEUTIC INDICATIONS

Azithromycin tablets can be applied for the treatment of the following infections, when caused by microorganisms sensitive to azithromycin:
- acute bacterial sinusitis
- acute bacterial otitis media
- pharyngitis, tonsillitis
- acute exacerbation of chronic bronchitis
- mild to moderately severe community acquired pneumonia
- skin and soft tissue infections
- uncomplicated Chlamydia trachomatis urethritis and cervicitis

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Pediatrics

Adults

In uncomplicated Chlamydia trachomatis urethritis and cervicitis the dosage is 1000 mg as a single oral dose. For all other indications the dose is 1000 mg to be administered as 500 mg per day for three consecutive days. As an alternative the same total dose (1500 mg) can also be administered over a period of five days with 500 mg on the first day and 250 mg on the second to the fifth day.

Elderly people

The same dosage as in adult patients is used for older people.

Method of administration

Azithromycin Tablets should be given as a single daily dose. The tablets may be taken with food.

CONTRAINDICATIONS

The use of azithromycin is contraindicated in patients with hypersensitivity to azithromycin, erythromycin, any macrolide or ketolide antibiotic.

SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS

As with erythromycin and other macrolides, rare serious allergic reactions including angioneurotic oedema and anaphylaxis (rarely fatal) have been reported. Some of these reactions with azithromycin have resulted in recurrent symptoms and required a longer period of observation and treatment. Since liver is the principal route of elimination for azithromycin, the use of azithromycin should be undertaken with caution in patients with significant hepatic disease. Cases of fulminant hepatitis potentially leading to life-threatening liver failure have been reported with azithromycin. Some patients may have had pre-existing hepatic disease or may have been taking other hepatotoxic medicinal products.

In case of signs and symptoms of liver dysfunction, such as rapid developing jaundice associated with jaundice, dark urine, bleeding tendency or hepatic encephalopathy, liver function tests / investigations should be performed immediately. Azithromycin administration should be stopped if liver dysfunction has emerged.

In patients receiving ergolamine derivatives, ergolism has been precipitated by coadministration of some macrolide antibiotics. There are no data concerning the possibility of an interaction between ergolamine derivatives and azithromycin. However, because of the theoretical possibility of ergolism, azithromycin and ergot derivatives should not be co-administered.

Clotridium difficile associated diarrhoea (CDAD) has been reported with the use of nearly all antibiomatic agents, including azithromycin, and may range in severity from mild diarrhoea to fatal colitis. Treatment with antibiomatic agents alters the normal flora of the colon leading to overgrowth of C. difficile. C. difficile produces toxins A and B which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin producing strains of C. difficile cause increased morbidity and mortality, as these infections can be refractory to antimicrobial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhoea following antibiotic use. Careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur over two months after the administration of antimicrobial agents. In case of CDAD anti-peristaltics are contraindicated.

Exacerbations of the symptoms of myasthenia gravis and new onset of myasthenia syndrome have been reported in patients receiving azithromycin therapy. Safety and efficacy for the prevention or treatment of Mycobacterium Avium Complex (MAC) in children have not been established.

Elderly people

The following should be considered before prescribing azithromycin:

Azithromycin tablets are not suitable for treatment of severe infections where a high concentration of the antibiotic in the blood is rapidly needed. Azithromycin is not the first choice for the empiric treatment of infections in areas where the prevalence of resistant isolates is 10% or more.

In areas with a high incidence of erythromycin resistance, it is especially important to take into consideration the evolution of the pattern of susceptibility to azithromycin and other antibiotics. As for other macrolides, high resistance rates of Streptococcus pneumoniae (> 30 %) have been reported for azithromycin in some European countries. This should be taken into account when treating infections caused by Streptococcus pneumoniae.

Pharyngitis/tonsillitis

Azithromycin is not the substance of first choice for the treatment of pharyngitis and tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes. For this and for the prophylaxis of acute rheumatic fever penicillin is the treatment of first choice.

Sinusitis

Often, azithromycin is not the substance of first choice for the treatment of sinusitis.

Acute otitis media

Often, azithromycin is not the substance of first choice for the treatment of acute otitis media.

Skin and soft tissue infections

The main causative agent of soft tissue infections, Staphylococcus aureus, is frequently resistant to azithromycin. Therefore, susceptibility testing is considered a precondition for treatment of soft tissue infections with azithromycin.

Infected burn wounds

Azithromycin is not indicated for the treatment of infected burn wounds.

Sexually transmitted disease

In case of sexually transmitted diseases a concomitant infection by T. pallidum should be excluded.

Neurological or psychiatric diseases

Azithromycin should be used with caution in patients with neurological or psychiatric disorders.

As with any antibiotic preparation, observation for signs of superinfection with non-susceptible organisms, including fungi is recommended.

In patients with severe renal impairment (GFR < 10 ml/min) a 33% increase in systemic exposure to azithromycin was observed.

Azithromycin Tablets contains soya lecithin which might be a source of soya protein and should therefore not be taken in patients allergic to soya or peanut due to the risk of hypersensitivity reactions.

DRUG INTERACTIONS

Antacids

In a pharmacokinetic study investigating the effects of simultaneous administration of antacids and azithromycin, no effect on overall bioavailability was seen, although the peak serum concentrations were reduced by approximately 25%.

In patients receiving both azithromycin and antacids, the drugs should not be taken simultaneously. Azithromycin must be taken at least 1 hour before or 2 hours after the antacids.

Co-administration of azithromycin prolonged-release granules for oral suspension with a single 20 ml dose of co-magaldrox (aluminium hydroxide and magnesium hydroxide) did not affect the rate and extent of azithromycin absorption.

Fluconazole

Coadministration of a single dose of 1200 mg azithromycin did not alter the pharmacokinetics of a single dose of 800 mg fluconazole. Total exposure and half-life of azithromycin were unchanged by the coadministration of fluconazole, however, a clinically insignificant decrease in C_{max} (18%) of azithromycin was observed.

Nelivavir

Coadministration of azithromycin (1200 mg) and nelivavir at steady state (750 mg three times daily) resulted in increased azithromycin concentrations. No clinically significant adverse effects were observed and no dose adjustment is required.

Rifabutin

Coadministration of azithromycin and rifabutin did not affect the serum concentrations of either drug.

Neutropenia was observed in subjects receiving concomitant treatment of azithromycin and rifabutin. Although neutropenia has been associated with the use of rifabutin, a causal relationship to combination with azithromycin has not been established.

Terfenadine

Pharmacokinetic studies have reported no evidence of an interaction between azithromycin and terfenadine. There have been rare cases reported where the possibility of such an interaction could not be entirely excluded; however there was no specific evidence that such an interaction had occurred.

Cimetidine

In a pharmacokinetic study investigating the effects of a single dose of cimetidine, given 2 hours before azithromycin, on the pharmacokinetics of azithromycin, no alteration of azithromycin pharmacokinetics was seen.

Ergolamine derivatives

Due to the theoretical possibility of ergolism, the concurrent use of azithromycin with ergot derivatives is not recommended.

Digoxin (P-gp substrate)

Concomitant administration of macrolide antibiotics, including azithromycin, with P-glycoprotein substrates such as digoxin, has been reported to result in increased serum levels of the P-glycoprotein substrate. Therefore, if azithromycin and P-gp substrates such as digoxin are administered concomitantly, the possibility of elevated serum concentrations of the substrate should be considered.

Coumarin-Type Oral Anticoagulants

In a pharmacokinetic interaction study, azithromycin did not alter the anticoagulant effect of a single 15-mg dose of warfarin administered to healthy volunteers. There have been reports received in the post-marketing period of potential anticoagulation subsequent to coadministration of azithromycin and coumarin-type oral anticoagulants. Although a causal relationship has not been established, consideration should be given to the frequency of monitoring prothrombin time when azithromycin is used in patients receiving coumarin-type oral anticoagulants.

Cyclosporin

In a pharmacokinetic study with healthy volunteers that were administered a 500 mg/day oral dose of azithromycin for 3 days and were then administered a single 10 mg/kg oral dose of cyclosporin, the resulting cyclosporin C_{max} and AUC₀₋₁₂ were found to be significantly elevated. Consequently, caution should be exercised before considering concurrent administration of these drugs. If coadministration of these drugs is necessary, cyclosporin levels should be monitored and the dose adjusted accordingly.

Theophylline

There is no evidence of a clinically significant pharmacokinetic interaction when azithromycin and theophylline are co-administered to healthy volunteers. As interactions of other macrolides with theophylline have been reported, alertness to signs that indicate a rise in theophylline levels is advised.

Trimethoprim/sulfamethoxazole

Coadministration of trimethoprim/sulfamethoxazole DS (160 mg/800 mg) for 7 days with azithromycin 1200 mg on Day 7 had no significant effect on peak concentrations total exposure or urinary excretion of either trimethoprim or sulfamethoxazole. Azithromycin serum concentrations were similar to those seen in other studies.

Zidovudine

Single 1000 mg doses and multiple 1200 mg or 800 mg doses of azithromycin had little effect on the plasma pharmacokinetics or urinary excretion of zidovudine or its glucuronide metabolite. However, administration of azithromycin increased the concentrations of phosphorylated zidovudine, the clinically active metabolite, in peripheral blood mononuclear cells. The clinical significance of this finding is unclear, but it may be of benefit to patients.

Azithromycin does not interact significantly with the hepatic cytochrome P450 system. It is not believed to undergo the pharmacokinetic drug interactions as seen with erythromycin and other macrolides. Hepatic cytochrome P450 induction or inactivation via cytochrome-metabolite complex does not occur with azithromycin.

Astemizole, alfentanil

There are no known data on interactions with astemizole or alfentanil. Caution is advised in the co-administration of these medicines with azithromycin because of the known enhancing effect of these medicines when used concurrently with the macrolide antibiotic erythromycin.

Atorvastatin

Coadministration of atorvastatin (10 mg daily) and azithromycin (500 mg daily) did not alter the plasma concentrations of atorvastatin (based on a HMG CoA-reductase inhibition assay).

However, post-marketing cases of rhabdomyolysis in patients receiving azithromycin with statins have been reported.

Carbamazepine

In a pharmacokinetic interaction study in healthy volunteers, no significant effect was observed on the plasma levels of carbamazepine or its active metabolite in patients receiving concomitant azithromycin.

Cisapride

Cisapride is metabolized in the liver by the enzyme CYP 3A4. Because macrolides inhibit this enzyme, concomitant administration of cisapride may cause an increase of QT interval prolongation, ventricular arrhythmias and torsades de pointes.

Didanosine (Dideoxyinosine)

Coadministration of 1200 mg/day azithromycin with 400 mg/day didanosine in HIV-positive subjects did not appear to affect the steady-state pharmacokinetics of didanosine as compared with placebo.

Methylnedrisone

In a pharmacokinetic interaction study in healthy volunteers, azithromycin had no significant effect on the pharmacokinetics of methylnedrisone.

Midazolam

In healthy volunteers, coadministration of azithromycin 500 mg/day for 3 days did not cause clinically significant changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single 15 mg dose of midazolam.

Sildenafil

In normal healthy male volunteers, there was no evidence of an effect of azithromycin (500 mg daily for 3 days) on the AUC and C_{max} of sildenafil or its major circulating metabolite.

PREGNANCY AND LACTATION

Pregnancy

There are no adequate data from the use of azithromycin in pregnant women. In reproduction toxicity studies in animals azithromycin was shown to pass the placenta, but no teratogenic effects were observed. The safety of azithromycin has been confirmed with regard to the use of the active substance during pregnancy. Therefore azithromycin should only be used during pregnancy if the benefit outweighs the risk.

Breastfeeding

Azithromycin has been reported to be secreted into human breast milk, but there are no adequate and well-controlled clinical studies in nursing women that have characterized the pharmacokinetics of azithromycin excretion into human breast milk.

Because it is not known whether azithromycin may have adverse effects on the breast-fed infant, nursing should be discontinued during treatment with azithromycin. Among other things diarrhoea, fungus infection of the mucous membrane as well as sensitisation is possible in the nursed infant. It is recommended to discard the milk during treatment and until 2 days after discontinuation of treatment. Nursing may be resumed thereafter.

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

There is no evidence to suggest that azithromycin may have an effect on a patient's ability to drive or operate machinery.

UNDESIRABLE EFFECTS

Anorexia, Dizziness, Headache, Paraesthesia, Dysgeusia, Visual impairment, Deafness, Diarrhoea, Abdominal pain, Nausea, Flatulence, Abdominal discomfort, Loose stools, Rash, Pruritus, Adrenalgia, Fatigue.

OVERDOSAGE

Adverse events experienced in higher than recommended doses were similar to those seen at normal doses. In the event of overdosage general symptomatic and general supportive measures are indicated as required.

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES

Azithromycin is a semi-synthetic macrolide antibiotic of the azalide class, similar in structure to erythromycin. Azithromycin reaches higher intracellular concentrations than erythromycin, increasing its efficacy and duration of action.

Azithromycin binds to the 50S subunit of the 70S bacterial ribosomes, and therefore inhibits RNA-dependent protein synthesis in bacterial cells.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES

Absorption

After oral administration the bioavailability of azithromycin is approximately 37%. Peak plasma levels are reached after 2-3 hours (C_{max} after a single dose of 500 mg orally was approximately 0.4 mg/l).

Distribution

Kinetic studies have shown markedly higher azithromycin levels in tissue than in plasma (up to 50 times the maximum observed concentration in plasma) indicating that the active substance is heavily tissue bound (steady state distribution volume of approximately 51 l/kg). Concentrations in target tissues such as lung, tonsil, and prostate exceed the MIC₉₀ for likely pathogens after a single dose of 500 mg.

In serum the protein binding of azithromycin is variable and depending on the serum concentration varies from 50% in 0.05 mg/l to 12% in 0.5 mg/l.

Metabolism

The identified metabolites (formed by N- and O-demethylation, by hydroxylation of the desosamine and aglycone rings, and by the splitting of the cladinose conjugate) are microbiologically inactive.

Elimination

Biliary excretion of azithromycin, predominantly in unchanged form, is a major route of elimination.

STORAGE INSTRUCTIONS

Store below 30°C, protected from light & moisture.

Keep out of reach of children.

PRESENTATION

Azinowel-500 : 3 Tablets packed in a blister and one such blister packed in mono carton along with insert.

350 mm

240 mm



Product from

Unsource Pharma Ltd.

Manufactured by:
Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd.
19,20,21, Sector-6A, I.I.E., SIDCUL,
Ranipur, Haridwar-249 403, INDIA.

Marketed by:
Unsource Pharma Ltd.
503-504, 5th Floor, Hubtown Solaris
N.S. Phadke marg, Andher (East)
Mumbai-400069, INDIA.

Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd		Packaging Development	
Software use : CorelDraw X6			
Country/Customer	Francophone (Unosource Pharma Ltd.)	Layout No.	N/A
Substrat	60 ± 15% Gsm Maplitho paper with 1 vertical & 4 horizontal fold at equal distance, packing leaflet 240x350 mm ± 2mm		
Artwork SAP code	20146184		
Reason for change	New / Export (Commercial) RO		
Pantone No./CMYK	BLACK		1 colour
Customer/Marketing	DR A	Pkg. Dev.	Production
00.00.00	00.00.00	00.00.00	00.00.00
Note: (1) Please ensure that the artwork provided to you in CDR format file is exactly as per approved signature artwork copy. In case of any changes, please do not proceed without written confirmation. (2) Folded in two / three folds, (3) Bundled to 50 nos. or 100 nos., (4) Outer packing wt not more than 5 kg.			

BACK PAGE

Prévu pour être utilisé par un médecin, hôpital, pharmacien ou laboratoire uniquement.

AZINOWEL-500

Azithromyline Comprimés USP 500 mg

COMPOSITION

Chaque comprimé pelliculé contient :
Dihydrate d'azithromyline USP
équivalent à : Azithromyline anhydre 500 mg
Co-solvants : Oxyde de Fer Jaune & Dioxyde de Titane USP

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les comprimés Azithromyline peuvent être utilisés dans le traitement des infections suivantes, lorsqu'elles sont causées par des micro-organismes sensibles à l'azithromyline :
- sinusite bactérienne aiguë
- otite moyenne aiguë
- pharyngite / tonsillite
- exacerbations aiguës des bronchites chroniques.
- pneumonie acquise en communauté (PAC) légères à modérées
- infections de la peau et des tissus mous
- uréthritis et cervicite non compliquées à Chlamydia trachomatis

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie

Adulte
Pour l'urétrite et la cervicite non compliquées à Chlamydia trachomatis, la posologie est de 1000 mg en une seule dose orale. Pour toutes les indications la dose est de 500 mg à être administrée à 500 mg par jour pendant 3 jours consécutifs. En alternative, une dose totale similaire (1500 mg) peut être également administrée pendant 5 jours avec une dose à 500 mg le premier jour et 250 mg les jours suivants.

Personnes âgées

La posologie pour les personnes âgées est similaire à celle quelle pour les patients adultes.
Mode d'administration Azithromyline comprimés peut être administré en une seule prise par jour. Les comprimés peuvent être pris avec de la nourriture.

CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation d'azithromyline est contre-indiquée chez les patients ayant une hypersensibilité à l'azithromyline, l'erythromyline, tout macrolide ou antibiotique tétracycline.

MISES EN GARDE PARTICULIÈRES ET PRÉCAUTIONS

Comme avec l'erythromyline et d'autres macrolides, des manifestations allergiques rares incluant l'œdème angioœdémateux et l'anaphylaxie (rarement mortelle) ont été observées. Certaines de ces manifestations avec l'azithromyline ont résulté en des symptômes récurrents et nécessitent une période de traitement et d'observation plus longue. Étant donné que l'a cas d'hépatite fulminante pouvant mener à une insuffisance hépatique mortelle ont été constatés avec l'azithromyline. Certains patients peuvent présenter une maladie hépatique pré-existante ou peuvent avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques. Des tests de la fonction hépatique et des investigations doivent être effectués en cas de signes et symptômes de dysfonctionnement hépatique, comme un développement rapide de l'asthénie associé à une jaunisse, urine foncée, tendance aux saignements ou encéphalopathie hépatique. L'administration d'azithromyline doit être interrompue si un dysfonctionnement hépatique survient. Chez les patients recevant des dérivés de l'ergot, l'ergotisme a été précipité par l'administration concomitante avec certains antibiotiques macrolides. Il n'y a pas de données sur l'éventualité d'une interaction entre les dérivés de l'ergot et l'azithromyline. Cependant, la possibilité théorique d'un ergotisme, l'azithromyline et les dérivés de l'ergot ne doivent pas être administrés en association. Une diarrhée associée au Clostridium difficile (DACC) a été constatée avec l'utilisation de quasiment tous les agents antibactériens, y compris l'azithromyline et peut varier d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Le traitement avec des agents antibactériens altère la flore normale du côlon ce qui entraîne un surdéveloppement de C. difficile. Le C. difficile produit les toxines A et B qui contribuent au développement d'une DACC. L'hypertoxine produisant les souches de C. difficile entraîne une hausse de la mortalité et de la morbidité de la mortelle, puisque ces infections peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien et nécessitant une colectomie. La DACC doit être envisagée chez tous les patients présentant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Une évaluation attentive des antécédents est nécessaire puisque la DACC a été notée comme survenant jusqu'à deux mois après l'administration d'agents antimicrobiens. Dans le cas d'une DACC, les antipéristaltiques sont contre-indiqués. Les exacerbations des symptômes de myasthénie grave et la nouvelle instauration d'un syndrome de myasthénie ont été observés chez les patients traités par azithromyline. L'innocuité et l'efficacité pour la prévention ou le traitement du complexe Mycobacterium avium (MAC) chez les enfants n'ont pas été établies.

Le C. difficile produit les toxines A et B qui contribuent au développement d'une DACC. L'hypertoxine produisant les souches de C. difficile entraîne une hausse de la mortalité et de la morbidité de la mortelle, puisque ces infections peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien et nécessitant une colectomie. La DACC doit être envisagée chez tous les patients présentant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Une évaluation attentive des antécédents est nécessaire puisque la DACC a été notée comme survenant jusqu'à deux mois après l'administration d'agents antimicrobiens. Dans le cas d'une DACC, les antipéristaltiques sont contre-indiqués. Les exacerbations des symptômes de myasthénie grave et la nouvelle instauration d'un syndrome de myasthénie ont été observés chez les patients traités par azithromyline. L'innocuité et l'efficacité pour la prévention ou le traitement du complexe Mycobacterium avium (MAC) chez les enfants n'ont pas été établies.

Prendre en compte les points suivants avant de prescrire l'azithromyline :
- Les comprimés d'azithromyline ne conviennent pas au traitement des infections sévères où des concentrations élevées d'azithromyline dans le sang sont rapidement requises.
- L'azithromyline n'est pas le premier choix pour le traitement empirique des infections dans les zones où la prévalence d'isolats résistants est de 10 % ou plus.
- Dans les zones avec une haute incidence de la résistance à l'erythromyline A, il est particulièrement important de prendre en considération l'évolution des schémas de susceptibilité à l'azithromyline et aux autres antibiotiques.
- Comme avec les autres macrolides, des taux de haute résistance du Streptococcus pneumoniae (> 30 %) ont été constatés pour l'azithromyline dans certains pays européens. Ceci doit être pris en compte lors du traitement des infections causées par le Streptococcus pneumoniae.

Pharyngite / Tonsillite

L'azithromyline n'est pas la substance de premier choix pour le traitement de la pharyngite et de la tonsillite (amygdales) causées par le streptococcus pyogenes. Dans ce cas et pour la prophylaxie de la fièvre rhumatismale aiguë, la pénicilline est le traitement de premier choix.

Sinusite

Souvent, l'azithromyline n'est pas la substance de premier choix pour le traitement de la sinusite.

Otite moyenne aiguë

Souvent, l'azithromyline n'est pas la substance de premier choix pour le traitement de l'otite moyenne aiguë.

Infections de la peau et des tissus mous
L'agent qui cause principalement les infections des tissus mous, le staphylococcus doré est souvent résistant à l'azithromyline. Par conséquent, un test de susceptibilité est envisagé comme une condition préalable au traitement des infections des tissus mous par l'azithromyline.

Plaies infectées

L'azithromyline n'est pas indiquée dans le traitement des plaies infectées.

Maladie sexuellement transmissible

Dans le cas des maladies sexuellement transmissibles, une infection concomitante par le T. pallidum doit être exclue.

Maladies psychiatriques et neurologiques

L'azithromyline doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles psychiatriques ou neurologiques. Comme avec toutes les préparations antibiotiques, il est conseillé de surveiller les signes de surinfection avec des organismes non pathogènes, dont les champignons. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (GFR < 10 ml / min), une augmentation de 33 % de l'exposition systémique à l'azithromyline fut observée. Les comprimés d'azithromyline contiennent de la léucine de soja, ce qui peut être une source de la protéine de soja et ne doivent donc pas être pris par les patients allergiques au soja ou aux arachides en raison du risque de manifestations d'hypersensibilité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Anticancéreux

Une étude pharmacocinétique des effets de l'administration simultanée d'anticancéreux et d'azithromyline n'a mis en évidence aucune réduction sur la biodisponibilité générale du produit, bien que les pics sériques aient diminué d'approximativement 25%. Chez les patients recevant conjointement l'azithromyline et des anticancéreux, la prise de ces deux types de médicaments sera décalée dans le temps. L'azithromyline doit être prise au moins 1 heure avant ou 2 heures après les anticancéreux.

L'administration concomitante d'azithromyline en pastilles à libération prolongée (suspension orale) avec une dose de 20 mg de co-magadrol (hydroxyde d'aluminium et hydroxyde de magnésium) n'a pas affecté le taux et l'étendue d'absorption de l'azithromyline.

Fuconazole

L'administration concomitante d'une dose unique de 1200 mg d'azithromyline n'a pas modifié le profil pharmacocinétique d'une dose unique de 600 mg de fuconazole. L'exposition totale et la demi-vie de l'azithromyline n'ont pas été modifiées par l'administration concomitante du fuconazole, mais une diminution cliniquement non significative de la Cmax (16%) de l'azithromyline a été observée.

Nelfinavir

L'administration concomitante de 1200 mg d'azithromyline et de nelfinavir à l'état d'équilibre (750 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation des concentrations d'azithromyline. Aucun effet indésirable cliniquement significatif n'a été observé et aucune adaptation posologique n'est requise.

Rifabutine

L'administration simultanée d'azithromyline et de rifabutine n'a pas affecté les concentrations sériques de l'une des substances. Une neutropénie a été observée chez des sujets recevant un traitement concomitant d'azithromyline et de rifabutine. Bien que la neutropénie ait été associée à l'utilisation de rifabutine, un rapport décausé à effet lié à l'administration simultanée d'azithromyline n'a pas été établi.

Terfenadine

Dans les études d'interaction avec l'azithromyline et la terfenadine, l'azithromyline n'a pas eu d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la terfenadine. Toutefois, quelques rares cas où la possibilité d'une telle interaction n'a pas pu être entièrement exclue ont été rapportés; il n'y a cependant aucune évidence formelle de l'existence d'une telle interaction.

Cimétidine

Aucune modification pharmacocinétique n'a été observée lors d'une étude ayant pour but d'examiner l'influence d'une

dose unique de cimétidine, administrée deux heures avant l'azithromyline, sur le comportement pharmacocinétique de celle-ci.

Dérivés de l'ergot

Le risque de survenue d'ergotisme étant théoriquement possible, l'utilisation concomitante d'azithromyline avec des dérivés de l'ergot de seigle n'est pas recommandée.

Digoxine (Substrats de la glycoprotéine P)

On a rapporté que l'administration concomitante d'antibiotiques macrolides, y compris l'azithromyline, avec des substrats de la glycoprotéine P tels que la digoxine, inclut une augmentation des taux sériques du substrat de la glycoprotéine P. En cas d'administration concomitante d'azithromyline et de substrats de la P-gp tels que la digoxine, la possibilité d'une élévation des concentrations sériques du substrat doit donc être envisagée.

Anticoagulants oraux coumariniques

Lors d'une étude pharmacodynamique d'interaction, l'azithromyline n'a pas eu d'influence sur l'effet anticoagulant d'une dose unique de 15 mg de warfarine administrée à des volontaires en bonne santé. Après la mise sur le marché de l'azithromyline, il a parfois été fait mention d'une potentialisation de l'effet anticoagulant lors de l'administration concomitante d'azithromyline et d'anticoagulants oraux coumariniques. Même si aucun lien causal n'a été établi, être attentif à la fréquence des mesures du temps de prothrombine en cas d'utilisation d'azithromyline chez des patients recevant des anticoagulants oraux de type coumarinique.

Ciclosporine

Dans une étude pharmacocinétique réalisée avec des volontaires sains qui ont reçu une dose orale de 500 mg / jour d'azithromyline pendant 3 jours, suivie d'une dose orale unique de 600 mg / kg de ciclosporine, la Cmax et l'ASC0-5 de la ciclosporine sont apparues significativement élevées. En conséquence, la prudence est nécessaire avant d'envisager l'administration concomitante de ces deux substances. Si l'usage simultané de ces médicaments s'impose, les taux de ciclosporine seront surveillés et la posologie sera adaptée en conséquence.

Théophylline

Il n'existe aucun indice d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre l'azithromyline et la théophylline lorsqu'ils sont administrés conjointement au volontaire en bonne santé. Cependant, la prudence est requise chez les patients asthmatiques qui reçoivent de la théophylline, en cas d'administration conjointe d'azithromyline.

Triméthoprim / sulfaméthoxazole

L'administration concomitante de triméthoprim / sulfaméthoxazole DS (160 mg / 800 mg) pendant 7 jours avec l'azithromyline pendant 3 jours, suivie d'une dose orale unique de 600 mg / kg de ciclosporine, la Cmax et l'ASC0-5 de la ciclosporine sont apparues significativement élevées. En conséquence, la prudence est nécessaire avant d'envisager l'administration concomitante de ces deux substances. Si l'usage simultané de ces médicaments s'impose, les taux de ciclosporine seront surveillés et la posologie sera adaptée en conséquence.

Zidovudine

Des doses uniques de 1000 mg et des doses multiples de 1200 mg ou 600 mg d'azithromyline n'ont affecté que faiblement la pharmacocinétique plasmatique et l'excrétion urinaire de la zidovudine ou de son métabolite glycouraconigluco. Toutefois, l'administration d'azithromyline a augmenté les concentrations de zidovudine phosphorylée, le métabolite cliniquement actif, dans les cellules mononucléaires du sang périphérique. Même si l'importance clinique de ces observations est incertaine, elles peuvent s'avérer bénéfiques aux patients.

L'azithromyline n'interagit pas particulièrement avec le système hépatique du CYP450. Il n'est pas censé subir d'interactions médicamenteuses au niveau pharmacocinétique comme cela a été constaté avec l'erythromyline et d'autres macrolides. L'induction hépatique du cytochrome P450 ou l'inactivation via le métabolite-cytochrome complexe ne survient pas avec l'azithromyline.

Azémizole, alfentanil

Il n'y a pas de données connues sur les interactions avec l'azémizole ou l'alfentanil. La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de l'azithromyline avec ces médicaments du fait de l'effet de potentialisation de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en association avec l'erythromyline antibiotique macrolide.

Atorvastatine

L'administration conjointe d'atorvastatine (10 mg par jour) et d'azithromyline (500 mg par jour) n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine (selon la mesure de l'inhibition de l'HMG CoA-réductase). Toutefois, des cas de rhabdomyolyse ont été observés post-commercialisation chez des patients recevant de l'azithromyline en association avec des statines.

Carbamazépine

Lors d'une étude pharmacocinétique d'interactions chez le sujet sain, aucun effet significatif n'a été observé sur les taux plasmatiques de carbamazépine ni de son métabolite actif en cas de traitement concomitant par l'azithromyline.

Cisapride

La cisapride est métabolisée dans le foie par l'enzyme CYP 3A4. Puisque les macrolides inhibent cette enzyme, l'administration concomitante avec la cisapride peut entraîner un allongement de l'intervalle QT, des arythmies ventriculaires et des torsades de pointe.

Didanosine (Didanosine)

L'administration concomitante chez 6 sujets VIH positifs de doses quotidiennes de 1200 mg / jour d'azithromyline avec de la didanosine 400 mg / jour n'a pas modifié la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la didanosine comparativement au placebo.

Méthylprednisolone

Lors d'une étude pharmacocinétique d'interactions chez le volontaire en bonne santé, l'azithromyline n'a pas montré d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la méthylprednisolone.

Midazolam

Chez des volontaires sains, l'administration simultanée d'azithromyline 500 mg / jour pendant 3 jours n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'une dose unique de 15 mg de midazolam.

Sildenafil

Chez des volontaires sains normaux de sexe masculin, il n'y a pas eu de signes d'un effet de l'azithromyline (500 mg par jour pendant 3 jours) sur l'ASC de la Cmax du sildenafil ou de son principal métabolite circulant.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse

Il n'y a pas de données adéquates sur l'usage de l'azithromyline chez la femme enceinte. Des études de toxicité sur la reproduction réalisées chez l'animal ont révélé que l'azithromyline traverse le placenta mais aucun effet tératogène n'a été observé. La sécurité d'utilisation de l'azithromyline pendant la grossesse n'a pas été confirmée. L'azithromyline ne doit donc être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques.

Allaitement

On a rapporté que l'azithromyline est excrétée dans le lait maternel mais aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée permettant de caractériser la pharmacocinétique de l'excrétion d'azithromyline dans le lait maternel n'a été réalisée chez des femmes allaitantes. Puisque ne nous ignorons si l'azithromyline peut avoir des effets indésirables sur la nourrisson allaité, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par azithromyline. Peut-être survenir chez le nourrisson allaité : diarrhée, infection fongique des membres muqueux et sensibilisation. Il est recommandé de ne pas allaiter pendant le traitement et jusqu'à 2 jours après l'arrêt du traitement. L'allaitement peut être repris par la suite.

EFFETS SUR LA CAPACITÉ À CONDUIRE ET À UTILISER DES MACHINES

Il n'y a pas de preuve suggérant que l'azithromyline peut avoir un effet sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Arthralgie, éboursoisement, céphalée, paroséthésie, dysgueusie, trouble visuel, surdité, diarrhée, douleur abdominale, nausée, flatulences, inconfort abdominal, selles liquides, éruption cutanée, prurit, arthralgie, fatigue.

SURDOSAGE

Les effets indésirables survenus à des doses supérieures à la normale étaient similaires à ceux constatés à des doses normales. Dans le cas d'un surdosage, des mesures de soutien et un traitement symptomatique sont nécessaires.

PHARMACODYNAMIE

L'azithromyline est un antibiotique macrolide semi-synthétique de la classe des azalides. Sa structure est similaire à celle de l'erythromyline, l'azithromyline atteint des concentrations intracellulaires supérieures à celles de l'erythromyline, en augmentant son efficacité et sa durée d'action. L'azithromyline se lie à la sous-unité 50 S des ribosomes bactériens 70 S et par conséquent inhibe la synthèse ARN dépendante dans les cellules bactériennes.

PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, la biodisponibilité de l'azithromyline est d'environ 37%. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 2 - 3 heures (la Cmax après une dose orale unique de 500 mg était d'environ 0,4 mg / l).

Distribution

Les études cliniques ont montré des niveaux d'azithromyline significativement supérieurs dans les tissus que le plasma (jusqu'à 50 fois les concentrations plasmatiques maximales) indiquant que la substance active se lie hautement aux tissus (volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 311 l). Les concentrations dans les tissus cibles comme les poumons, les amygdales et la prostate excèdent la concentration inhibitrice minimale 90 pour les pathogènes après une dose unique de 500 mg.

La liaison de l'azithromyline aux protéines dans le sérum est variable et selon les concentrations sériques varie de 50 % (0,05 mg / l) à 12 % (0,5 mg / l).

Métabolisme

Les métabolites identifiés (formés par N- et O- déméthylation, par hydroxylation de la désosamine et des aglycones et par dissociation du diadose conjugué) sont inactifs au niveau microbologique.

Élimination

Voie principale d'élimination : excrétion biliaire de l'azithromyline, principalement sous forme inchangée.

MODALITÉS DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Garder hors de la portée des enfants.

PRÉSENTATION

Azinowel 500 : 3 comprimés emballés dans un film blister.

Produit de

UNO

Unosource Pharma Ltd.

Fabrique par

Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

19,20,21, Sector-6A, I.E., SIDCUL,

Ranipur, Haryana-249 403, INDIA.

Commercialisé par :

Unosource Pharma Ltd.

503-504, 5th Floor, Hudson Solaris

N.S. Phadke marg, Andher (East)

Mumbai-400089, INDIA.

350 mm

240 mm