

AZITHROMYCIN ORAL SUSPENSION

ZAHA

LIQUID 200

Composition

Each 5 ml contains :

Azithromycin Dihydrate USP	
equivalent to	
Azithromycin	200 mg
Flavoured syrupy base	q.s.

Pharmaceutical Dosage Form: Suspension.**Description**

Azithromycin for oral suspension contain the active ingredient azithromycin, an azalide, a subclass of macrolide antibiotics, for oral administration.

Special Particulars**Indications:**

It is indicated for the treatment of patients with mild to moderate infections caused by susceptible strains of the designated microorganisms in the specific conditions listed below.

Children:

Acute otitis media caused by *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* or *Streptococcus pneumoniae*.

Community-acquired pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* or *Streptococcus pneumoniae* in patients appropriate for oral therapy.

Pharyngitis/tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* as an alternative to first-line therapy in individuals who cannot use first-line therapy.

Posology and Method of administration:**Children :**

Azithromycin for oral suspension can be taken with or without food.

Acute Otitis Media: The recommended dose of azithromycin for oral suspension for the treatment of children with acute otitis media is 30 mg/kg given as a single dose or 10 mg/kg once daily for 3 days or 10 mg/kg as a single dose on the first day followed by 5 mg/kg/day on Days two through five.

Community-Acquired Pneumonia: The recommended dose of azithromycin oral suspension is 10 mg/kg as a single dose on the first day followed by 5 mg/kg on Days 2 through 5. The safety of re-dosing azithromycin in children who vomit after receiving 30 mg/kg as a single dose has not been established. In clinical studies involving 487 patients with acute otitis media given a single 30 mg/kg dose of azithromycin, eight patients who vomited within 30 minutes of dosing were re-dosed at the same total dose.

Pharyngitis/Tonsillitis: The recommended dose of azithromycin for children with pharyngitis/tonsillitis is 12 mg/kg once daily for 5 days.

Contraindications

Azithromycin is contraindicated in patients with known hypersensitivity to azithromycin, erythromycin or any macrolide antibiotic.

Warnings

Serious allergic reactions, including angioedema, anaphylaxis, and dermatologic reactions including Stevens Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis have been reported rarely in patients on azithromycin therapy. Although rare, fatalities have been reported. Despite initially successful symptomatic treatment of the allergic symptoms, when symptomatic therapy was discontinued, the allergic symptoms recurred soon thereafter in some patients without these patients required prolonged periods of observation and symptomatic treatment. The relationship of these episodes to the long tissue half-life of azithromycin and subsequent prolonged exposure to antigen is unknown at present. If an allergic reaction occurs, the drug should be discontinued and appropriate therapy should be instituted.

Physicians should be aware that reappearance of the allergic symptoms may occur when symptomatic therapy is discontinued. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon and may permit overgrowth of clostridia. Studies indicate that a toxin produced by *Clostridium difficile* is a primary cause of "antibiotic-associated colitis." After the diagnosis of

pseudomembranous colitis has been established, therapeutic measures should be initiated. Mild cases of pseudomembranous colitis usually respond to discontinuation of the drug alone. In moderate to severe cases, consideration should be given to management with fluids and electrolytes, protein supplementation, and treatment with an antibacterial drug clinically effective against *Clostridium difficile* colitis.

Precautions

General: Because azithromycin is principally eliminated via the liver, caution should be exercised when azithromycin is administered to patients with impaired hepatic function. Due to the limited data in subjects with GFR <10 ml/min, caution should be exercised when prescribing azithromycin in these patients. The following adverse events have been reported in clinical trials with azithromycin, an azalide; however, they have been reported with macrolide products: ventricular arrhythmias, including ventricular tachycardia and torsade de pointes. In individuals with prolonged QT intervals. There has been a spontaneous report from the post-marketing experience of a patient with previous history of arrhythmias who experienced torsade de pointes and subsequent myocardial infarction following a course of azithromycin therapy.

Drug Interactions

Co-administration of neftinavir at steady state with a single oral dose of azithromycin resulted in increased azithromycin serum concentrations. Azithromycin did not affect the prothrombin time response to a single dose of warfarin. However, prudent medical practice dictates careful monitoring of prothrombin time in all patients treated with azithromycin and warfarin concomitantly. Concurrent use of macrolides and warfarin in clinical practice has been associated with increased anticoagulant effects.

Pregnancy: Teratogenic Effects. Pregnancy Category B:

Azithromycin should be used during pregnancy only if clearly needed.

Paediatric Use:

Acute Otitis Media : Safety and effectiveness in the treatment of children with otitis media under 6 months of age have not been established.

Community-Acquired Pneumonia : Safety and effectiveness in the treatment of children with community-acquired pneumonia under 6 months of age have not been established. Safety and effectiveness for pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* were documented in pediatric clinical trials. Safety and effectiveness for pneumonia due to *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* were not documented bacteriologically in the pediatric clinical trial due to difficulty in obtaining specimens. Use of azithromycin for these two microorganisms is supported, however, by evidence from adequate and well-controlled studies in adults.

Pharyngitis/Tonsillitis : Safety and effectiveness in the treatment of children with pharyngitis/tonsillitis under 2 years of age have not been established.

Undesirable Effects:

In clinical trials, most of the reported side effects were mild to moderate in severity and were reversible upon discontinuation of the drug. Potentially serious side effects of angioedema and cholestatic jaundice were reported rarely. Most of the side effects leading to discontinuation were related to the gastrointestinal tract, e.g., nausea, vomiting, diarrhea, or abdominal pain.

Laboratory Abnormalities:

Clinically significant abnormalities (irrespective of drug relationship) occurring during the clinical trials were reported as follows: with an incidence of greater than 1%: decreased hemoglobin, hematocrit, lymphocytes and blood glucose; elevated serum creatine phosphokinase, potassium, ALT (SGPT), GGT, and AST (SGOT), BUN, creatinine, blood glucose, platelet count, eosinophils; with an incidence of less than 1%: leukopenia, neutropenia, decreased platelet count; elevated serum alkaline phosphatase, bilirubin, LDH and phosphate. The majority of subjects with elevated serum creatinine also had abnormal values at baseline.

Pharmacological properties

Pharmacodynamic Properties: Azithromycin acts by binding to the 50S ribosomal subunit of susceptible microorganisms and, thus, interfering with microbial protein synthesis. Nucleic acid synthesis is not affected. Azithromycin concentrates in phagocytes and fibroblasts. *In vivo* studies suggest that concentration in phagocytes may contribute to drug distribution to inflamed tissues. Azithromycin has been shown to be active against most isolates of the following microorganisms, both *in vitro* and in clinical infections as described in the INDICATIONS AND USAGE section.

Aerobic and facultative gram-positive microorganisms

Staphylococcus aureus
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

NOTE: Azithromycin demonstrates cross-resistance with erythromycin-resistant gram-positive strains. Most strains of *Enterococcus faecalis* and methicillin-resistant staphylococci are resistant to azithromycin.

Aerobic and facultative gram-negative microorganisms

Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae

"Other" microorganisms

Chlamydia pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Mycoplasma pneumoniae

Beta-lactamase production should have no effect on azithromycin activity.

Pharmacokinetics**Absorption**

Bioavailability after oral administration is approximately 37%. Peak concentrations in the plasma are attained 2-3 hours after taking the medicinal product.

The AUC of azithromycin was unaffected by co-administration of an antacid containing aluminum and magnesium hydroxide with azithromycin capsules; however, the C_{max} was reduced by 24%

Distribution

The serum protein binding of azithromycin is variable in the concentration range approximating human exposure, decreasing from 51% at 0.02 µg/ml to 7% at 2 µg/ml.

Greater azithromycin concentrations in tissues than in plasma or serum were observed. The antimicrobial activity of azithromycin is pH related and appears to be reduced with decreasing pH. However, the extensive distribution of drug to tissues may be relevant to clinical activity.

Metabolism

Metabolism is predominantly hepatic (to inactive metabolites), with biliary excretion a major pathway of elimination.

Excretion

Elimination terminal elimination half-life of 68 hours. The prolonged terminal half-life is thought to be due to extensive uptake and subsequent release of drug from tissues. Biliary excretion of azithromycin, predominantly as unchanged drug, is a major route of elimination. Over the course of a week, approximately 6% of the administered dose appears as unchanged drug in urine.

Special Populations**Renal Insufficiency**

The mean C_{max} and AUC 0-120 increased 61% and 35%, respectively in subjects with severe renal impairment.

Hepatic Insufficiency

The pharmacokinetics of azithromycin in subjects with hepatic impairment has not been established.

Pediatric Patients

In two clinical studies, azithromycin for oral suspension was dosed at 10 mg/kg on day 1, followed by 5 mg/kg on days 2 through 5 to two groups of children (aged 1-5 years and 5-15 years, respectively). The mean pharmacokinetic parameters on day 5 were C_{max}=0.216 mg/ml, T_{max}=1.9 hours, and AUC₀₋₂₄=1.822 mg-hr/ml for the 1- to 5-year-old group and were C_{max}=0.383 mg/ml, T_{max}=2.4 hours, and AUC₀₋₂₄=3.109 mg-hr/ml for the 5- to 15-year-old group.

Pharmaceutical particulars

Incompatibilities: Not applicable.

Storage:

Store below 25°C.

Caution :

Keep out of the reach of children.

Presentation:

Available in bottle of 15ml.

SHAKE WELL BEFORE USE.

ajanta pharma limited

Ajanta House, Charkop,
Kandivli (W), Mumbai 400 067.
Made in India.

Size : 210 x 210 mm

AZITHROMYCINE SUSPENSION ORALE ZAHA LIQUID 200

Composition

Chaque 5ml contient:
Dihydrate d'azithromycine USP
équivalent à
Azithromycine USP 200 mg
Base sirupeuse aromatisée q.s.p.

Forme de dosage pharmaceutique: Suspension.

Description

L'azithromycine pour suspension orale contient l'ingrédient actif de l'azithromycine, un azalide, une sous-classe d'antibiotiques macrolides, pour administration par voie orale.

Indications cliniques

Indications thérapeutiques:

est indiqué pour le traitement des patients atteints d'infections aiguës à modérées causées par des souches sensibles des microorganismes désignés dans les conditions spécifiques énumérées ci-dessous.

Enfant:

L'otite moyenne aiguë causée par *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ou *Streptococcus pneumoniae*,
Pneumonie communautaire due à *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* ou *Streptococcus pneumoniae* chez les patients appropriés pour le traitement par voie orale.

Pharyngite/amygdalite causée par *Streptococcus pyogenes* comme une alternative de traitement de première ligne chez les personnes qui ne peuvent utiliser le traitement de première ligne.

Posologie et administration

Enfants:

L'azithromycine pour suspension buvable peut être prise avec ou sans nourriture.

Otite moyenne aiguë: La dose recommandée d'azithromycine pour suspension orale pour le traitement des enfants atteints d'otite moyenne aiguë est de 30 mg / kg administrés en une seule dose ou 10 mg / kg une fois par jour pendant 3 jours ou 10 mg / kg en une seule dose le premier jour, suivie par 5 mg / kg / jour sur deux à cinq jours.
Pneumonie communautaire: La dose recommandée de suspension orale d'azithromycine est de 10 mg / kg en une prise unique le premier jour puis 5 mg / kg aux jours 2 à 5. L'innocuité d'un re-dosage de l'azithromycine chez les enfants qui vomissent après réception de 30 mg / kg en une dose unique n'a pas été établie. Dans les études cliniques portant sur 487 patients atteints d'otite moyenne aiguë auxquels on a administré une dose unique de 30 mg / kg d'azithromycine, huit patients qui ont vomis dans les 30 minutes suivant l'administration ont été re-dosés à la même dose totale.

Pharyngite/amygdalite: La dose recommandée d'azithromycine pour les enfants atteints de pharyngite/amygdalite est de 12 mg / kg une fois par jour pendant 5 jours.

Contre-indications

L'azithromycine est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'azithromycine, à l'érythromycine ou à tout «biologique macrolide».

Précautions en garde

Des réactions allergiques graves, y compris œdème de Quincke, choc anaphylactique et réactions dermatologiques, y compris syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées chez des patients sous traitement d'azithromycine. Bien que rares, des décès ont été rapportés. Malgré un succès initial du traitement symptomatique des symptômes allergiques, quand le traitement symptomatique a été interrompu, les symptômes allergiques sont réapparus peu après chez certains patients sans que ces patients n'aient requis de longues périodes d'observation ou de traitement symptomatique. La relation de ces épisodes à la longue demi-vie tissulaire de l'azithromycine et une exposition prolongée à la suite de l'antigène n'est pas connue à l'heure actuelle. Si une réaction allergique se produit, le médicament doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré.

Les médecins doivent être conscients que la réapparition des symptômes allergiques peut survenir lorsque le traitement symptomatique est interrompu. Le traitement avec les agents antibactériens change la flore normale du côlon et peut permettre la prolifération de clostridies. Des études indiquent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est une cause principale de «colite associée aux antibiotiques». Une fois le diagnostic de colite pseudomembraneuse

établi, des mesures thérapeutiques doivent être initiées. Les cas bénins de colite pseudomembraneuse répondent habituellement au simple arrêt du médicament. Dans les cas modérés à graves, il faut envisager l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments protéiques ainsi que le traitement avec un médicament antibactérien cliniquement efficace contre la colite à *Clostridium difficile*.

Précautions

Général: Comme l'azithromycine est principalement éliminée par le foie, il faut exercer la prudence quand l'azithromycine est administrée à des patients présentant une insuffisance hépatique. En raison des données limitées chez les sujets avec GFR < 10 ml/min, il faut être prudent lors de la prescription d'azithromycine chez ces patients. Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les essais cliniques avec l'azithromycine, un azalide. Cependant, ils ont été rapportés avec les macrolides: arythmies ventriculaires, y compris tachycardie ventriculaire et torsades de pointes, chez les individus avec un intervalle QT prolongé. Il y a eu un rapport spontané de l'expérience post-commercialisation d'un patient ayant des antécédents d'arythmies qui a connu une torsade de pointes et un infarctus du myocarde ultérieur à la suite d'un traitement d'azithromycine.

Interactions médicamenteuses

La co-administration de neflavinir à l'état d'équilibre avec une dose orale unique d'azithromycine a entraîné une augmentation des concentrations sériques d'azithromycine. L'azithromycine n'a pas affecté la réponse temporelle de la prothrombine à une seule dose de warfarine. Cependant, une pratique médicale prudente dicte une surveillance attentive du temps de prothrombine chez tous les patients traités simultanément avec de l'azithromycine et de la warfarine. L'utilisation concomitante de macrolides et de warfarine dans la pratique clinique a été associée à une augmentation des effets anticoagulants.

Grossesse: Effets tératogènes. Catégorie de grossesse B: L'azithromycine doit être utilisée pendant la grossesse seulement si sa nécessité a été clairement établie.

Utilisation pédiatrique

Otite moyenne aiguë: L'innocuité et l'efficacité dans le traitement des enfants atteints d'otite moyenne de moins de 6 mois n'ont pas été établies.
Pneumonie communautaire: L'innocuité et l'efficacité dans le traitement des enfants atteints de pneumonie communautaire de moins de 6 mois n'ont pas été établies. L'innocuité et l'efficacité de la pneumonie due à *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* ont été documentées dans les essais cliniques pédiatriques. L'innocuité et l'efficacité de la pneumonie due à *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae* n'ont pas été documentées bactériologiquement dans l'essai clinique pédiatrique en raison de la difficulté à obtenir des échantillons. L'utilisation de l'azithromycine pour ces deux micro-organismes est cependant prise en charge par les preuves des études adéquates et bien contrôlées chez les adultes.
Pharyngite/amygdalite: L'innocuité et l'efficacité dans le traitement des enfants atteints de pharyngite/amygdalite de moins de 2 ans n'ont pas été établies.

Effets indésirables

Dans les essais cliniques, la plupart des effets indésirables observés étaient d'intensité légère à modérée et étaient réversibles après l'arrêt du médicament. Les effets indésirables potentiellement graves, œdème de Quincke et icteré cholestatique, ont été rarement rapportés. La plupart des effets indésirables menant à l'arrêt du médicament étaient liés à des troubles de l'appareil gastro-intestinal, par exemple, des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou des douleurs abdominales.

Anomalies de laboratoire

Les anomalies cliniquement significatives (indépendamment du rapport au médicament) qui se sont produites au cours des essais cliniques ont été rapportées comme suit: avec une incidence supérieure à 1%: diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des lymphocytes et de la glycémie; créatine phosphokinase sérique, potassium, ALT (SGPT), GGT, et AST (SGOT), BUN, créatinine, glucose sanguin, numération plaquettaire, éosinophiles; avec une incidence de moins de 1%: leucopénie, neutropénie, diminution de la numération plaquettaire; élévation de la phosphatase alcaline sérique, de la bilirubine, de la LDH et du phosphate. La majorité des sujets atteints de créatinine sérique présentaient également des valeurs anormales à la base.

Propriétés pharmacologiques

Propriétés pharmacodynamiques: L'azithromycine agit en se liant à la sous-unité ribosomale 50S des micro-organismes sensibles et, par conséquent, interfère avec la synthèse des protéines microbiennes. La synthèse d'acide nucléique n'est pas affectée. L'azithromycine se concentre dans les phagocytes et les fibroblastes. Les études in vivo suggèrent que la concentration dans les phagocytes peut contribuer à la distribution du médicament dans les tissus enflammés. Il a été montré que l'azithromycine est active contre la plupart des isolats de micro-organismes suivants, tant in vitro que dans les infections cliniques comme décrit dans la section INDICATIONS ET USAGE.

Micro-organismes aérobie et facultatif à Gram positif

Staphylococcus aureus
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

NOTE: L'azithromycine démontre une résistance croisée avec les souches gram-positives résistantes à l'érythromycine. La plupart des souches d'*Enterococcus faecalis* et les staphylocoques résistants à la méthicilline sont résistants à l'azithromycine.

Micro-organismes aérobie et facultatif à Gram négatif

Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae

«Autres» micro-organismes

Chlamydia pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Mycoplasma pneumoniae
La production de bêta-lactamase ne devrait avoir aucun effet sur l'activité de l'azithromycine.

Pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité après administration par voie orale est d'environ 37%. Les concentrations maximales dans le plasma sont atteintes 2 à 3 heures après la prise du médicament.

L'ASC de l'azithromycine n'a pas été affectée par la co-administration d'un antiacide contenant de l'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium avec des capsules d'azithromycine; Toutefois, la C_{max} a été réduite de 24%.

Distribution

La liaison de la protéine sérique de l'azithromycine est variable dans la plage de concentration se rapprochant de l'exposition humaine, passant de 51% et 0,02 µg / ml à 7% et 2 µg / ml.

On a observé des concentrations supérieures d'azithromycine dans les tissus que dans le plasma ou le sérum. L'activité antimicrobienne de l'azithromycine est liée au pH et semble être réduite avec la diminution du pH. Cependant, la distribution étendue du médicament à des tissus peut être pertinente pour l'activité clinique.

Métabolisme

Le métabolisme est principalement hépatique (en métabolites inactifs), avec l'excrétion biliaire comme une importante voie d'élimination.

Excrétion

La demi-vie terminale d'élimination est de 68 heures. On pense que la demi-vie terminale prolongée est due à une vaste absorption et à une libération subséquente du médicament dans les tissus. L'excrétion binaire de l'azithromycine, principalement sous forme inchangée, est une importante voie d'élimination. En une semaine, environ 6% de la dose administrée apparaît sous forme inchangée dans les urines.

Populations spéciales

Insuffisance rénale

La C_{max} moyenne et l'ASC de 0 à 120 ont augmenté de 61% et 35%, respectivement, chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'azithromycine chez les sujets présentant une insuffisance hépatique n'a pas été établie.

Patients pédiatriques

Dans deux études cliniques, l'azithromycine pour suspension orale a été administrée à raison de 10 mg / kg à J1, suivie de 5 mg / kg sur 2 à 5 jours à deux groupes d'enfants (âgés de 1 à 5 ans et de 5 à 15 ans, respectivement). Les paramètres pharmacocinétiques moyens au jour 5 étaient les suivants: C_{max} = 0,216 mg / ml, T_{max} = 1,9 heures, et ASC 0 à 24 = 1,822 mg-h/ml pour le groupe de 1 à 5 ans; et C_{max} = 0,383 mg / ml, T_{max} = 2,4 heures, et ASC 0 à 24 = 3,109 mg-h/ml pour le groupe de 5 à 15 ans.

Indications pharmaceutiques

Incompatibilités: Non applicables.

Conservation

Conservé en-dessous de 25°C.

Précaution:

Ne pas laisser à la portée des enfants.

Présentation

Disponible en flacons de 15 ml.

BEIN SÉCOUER AVANT UTILISATION.

 **ajanta pharma limited**

Ajanta House, Charkop,
Kandivli (W), Mumbai 400 067.
Fabriqué en Inde.

Size : 210 x 210 mm