

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU PRODUIT PHARMACEUTIQUE FINI

- 1.1 **Nom commercial** : Uzet [Comprimés d'azithromycine USP 500mg]
 1.2 **Force** : 500 mg
 1.3 **Forme pharmaceutique** : Comprimés à usage oral

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient:
 Azithromycine dihydratée USP éq. à.
 Azithromycine anhydre ... 500 mg
 Excipients qs .
 Couleur : Dioxyde de titane.

Sr. Non	Composition (INN)	Spécification pharmacopiale	Quantité (mg)	Ingrédients actifs / inactifs
1	Azithromycine dihydratée éq. à. Azithromycine anhydre *	USP	525,00 $\cong$ 500,00	actif
2	La cellulose microcristalline	BP	45,00	Inactif
Ingrédients pour la liaison				
3	Amidon de maïs **	BP	15h00	Inactif
4	Eau purifiée***	BP	qs .	Inactif
Ingrédients pour la lubrification (Extra granulaire)				
5	Stéarate de magnésium	BP	6.00	Inactif
6	Talc purifié	BP	4,00	Inactif
7	Amidon sodique	BP	2,00	Inactif
8	Dioxyde de silicium colloïdal	BP	6.00	Inactif
9	Amidon de maïs	BP	27h00	Inactif
dix	AC-DI-SOL (Croscarmallosesodique)	BP	10.00	Inactif
Ingrédients pour Film Coating				
11	Le chlorure de méthylène***	BP	qs .	Inactif
12	Alcool isopropylique***	BP	qs .	Inactif
13	Dioxyde de titane en tant que Wincoat Wt AQ-1001 Blanc	IH	15.00	Inactif
14	Talc purifié *****	BP	--	Inactif

* Quantité d'azithromycine dihydratée calculée sur la base du dosage sur une base sèche et de la perte par séchage.

** Inclure 5% d'amidon supplémentaire pour compenser la perte de contenu d'humidité pendant le séchage

*** Non présent dans le produit final.

**** Inclut du talc purifié à des fins de polissage de revêtement.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés blancs, oblongs, biconvexes; avoir une marque de ligne de rupture sur un côté de chaque comprimé.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes:

Les comprimés d'azithromycine sont indiqués pour les infections légères à modérées causées par des organismes sensibles; dans les infections des voies respiratoires inférieures, y compris la bronchite due à *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Staphylococcus aureus* et pneumonie due à

Streptococcus pneumoniae ou *Haemophilus influenzae*; infections de la peau et des tissus mous non compliquées; sinusite due à *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Staphylococcus aureus*; et comme une alternative à la thérapie de première ligne de la pharyngite/amygdalite. Dans les maladies sexuellement transmissibles chez les hommes et les femmes, les comprimés d'azithromycine sont indiqués dans le traitement des infections génitales non compliquées dues à *Chlamydia trachomatis*.

Enfants: 1 an et plus

Les comprimés d'azithromycine sont indiqués pour la pharyngite / amygdalite et l'otite moyenne causée par des organismes sensibles chez les enfants de plus de 45 kg. (La suspension d'azithromycine est recommandée chez les enfants de moins de 45 kg).

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes

L'azithromycine doit être administrée en une seule dose quotidienne avec ou sans nourriture. Les comprimés d'azithromycine doivent être pris entiers.

Adultes: Pour toutes les indications autres que les maladies sexuellement transmissibles, la dose totale est de 1,5 g qui doit être administrée à raison de 500 mg par jour pendant 3 jours. Pour les maladies sexuellement transmissibles causées par *Chlamydia trachomatis*, la dose est de 1 g en dose unique.

Utilisation chez les personnes âgées: Une dose adulte normale est recommandée.

Utilisation chez les enfants: Enfants de plus de 45 kg - dose par adulte. Cette formulation ne convient pas aux enfants de moins de 45 kg.

4.3 Contre-indications

L'azithromycine est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'azithromycine, à l'érythromycine ou à l'un des antibiotiques macrolides.

En raison de la possibilité théorique d'ergotisme, l'azithromycine et les dérivés de l'ergot ne devraient pas être co-administrés.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique:

Comme le foie est la principale voie d'excrétion de l'azithromycine, il ne doit pas être prescrit chez les patients atteints d'une maladie hépatique.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement:

L'innocuité et l'efficacité de l'azithromycine pendant la grossesse et l'allaitement n'ont pas été établies. L'azithromycine ne doit être utilisée que chez les femmes enceintes ou allaitantes lorsque des alternatives adéquates ne sont pas disponibles.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

De rares réactions allergiques graves, y compris un oedème de Quincke et une anaphylaxie (rarement fatale), ont été signalées. Certaines de ces réactions à l'azithromycine ont entraîné des symptômes récurrents et ont nécessité période d'observation et de traitement. Une colite pseudomembraneuse a été rapportée et sa gravité peut varier de bénigne à potentiellement mortelle.

Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée après l'administration d'azithromycine. L'observation des signes de superinfection avec des organismes non sensibles, y compris les champignons, est recommandée.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale:

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de l'azithromycine chez les patients atteints d'insuffisance rénale, par conséquent, des précautions doivent être prises lors de la prescription d'azithromycine chez ces patients.

Utilisation chez les enfants de moins de 1 an:

L'innocuité et l'efficacité des préparations orales d'azithromycine chez les enfants de moins d'un an n'ont pas été établies.

4.5 Interaction avec d'autres FPP et d'autres formes d'interaction

L'information suivante sur les interactions médicamenteuses fait référence à l'azithromycine par voie orale.

Dérivés d'ergot:

En raison de la possibilité théorique d'ergotisme, les dérivés d'Uzet et d'ergot ne doivent pas être coadministrés.

Administration spéciale conseillée avec:

Antiacides: Chez les patients recevant des comprimés d'Uzet et des antiacides, les comprimés d'Uzet doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après l'antiacide.

L'administration d'antiacides par voie orale ne devrait pas influencer sur la disposition de l'azithromycine administrée par voie intraveineuse.

Cimétidine: Une dose unique de cimétidine administrée 2 heures avant Uzet n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'azithromycine.

Un suivi préventif spécial est conseillé avec:

Cyclosporine: Certains des antibiotiques macrolides liés interfèrent avec le métabolisme de la cyclosporine. En l'absence d'études pharmacocinétiques ou de données cliniques examinant l'interaction potentielle entre Uzet et la cyclosporine, des précautions doivent être prises avant la coadministration de ces deux médicaments. Si une co-administration est nécessaire, les taux de cyclosporine doivent être surveillés et la dose ajustée en conséquence.

Digoxine: Certains des antibiotiques macrolides ont été signalés comme altérant le métabolisme de la digoxine (dans l'intestin) chez certains patients. Par conséquent, chez les patients recevant concomitamment Uzet, un antibiotique azalide connexe, et la digoxine, la possibilité d'élévation des niveaux de digoxine doit être prise en compte.

Warfarine: Dans une étude d'interaction pharmacocinétique, Uzet n'a pas modifié l'effet anticoagulant d'une dose unique de 15 mg de warfarine administrée à des volontaires sains. L'ouet et la warfarine peuvent être co-administrés, mais la surveillance du temps de prothrombine doit être poursuivie de façon routinière.

Terfénadine: Il y a eu des rapports moins fréquents d'une interaction chez les patients recevant Uzet et terfénadine où la possibilité d'une telle interaction ne pourrait pas être entièrement exclue

4.6 Grossesse et allaitement

Utilisation pendant la grossesse (catégorie B1)

Aucune étude n'a été réalisée chez les femmes enceintes. L'azithromycine n'était pas fœtotoxique ou tératogène chez les souris et les rats à des doses modérément maternotoxiques (jusqu'à 200 mg / kg / jour). À la dose de 200 mg / kg / jour, les concentrations d'homogénat tissulaire chez la souris et le rat étaient 5 à 10 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques maternelles correspondantes.

Parce que les études de reproduction animale ne sont pas toujours prédictives de la réponse humaine, ce médicament ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si cela est clairement nécessaire.

Utilisation en lactation

Il n'y a pas de données sur la sécrétion possible d'azithromycine dans le lait maternel humain ou animal. Cependant, l'azithromycine ne doit être utilisée chez les femmes qui allaitent que si des alternatives adéquates ne sont pas disponibles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'azithromycine peut causer des vertiges et de la fatigue. La réponse individuelle doit être déterminée avant de conduire ou d'exécuter des tâches exigeant de la vigilance.

4.8 Effets indésirables

La majorité des effets secondaires sont d'origine gastro-intestinale avec anorexie, nausée, inconfort abdominal (douleur / crampes), flatulence, vomissements et diarrhée entraînant moins fréquemment une déshydratation, une dyspepsie, une constipation et des selles molles. Une inflammation / douleur locale au site de perfusion a été rapportée lors de l'administration intraveineuse d'azithromycine.

L'incidence et la sévérité de ces réactions étaient les mêmes lorsque 500 mg d'azithromycine étaient administrés en 1 heure (2 mg / mL en perfusion de 250 mL) ou en 3 heures (1 mg / mL en perfusion de 500 mL). Des cas de déficience auditive ont été signalés, y compris une perte auditive, une surdité et / ou un acouphène chez certains patients recevant de l'azithromycine.

Néphrite interstitielle et insuffisance rénale aiguë ont été rapportés. Des cas de dysfonctionnement hépatique, notamment d'hépatite et d'ictère cholestatique, ont été signalés. Des réductions du nombre de neutrophiles ont parfois été observées.

Les effets secondaires suivants ont eu lieu: douleur thoracique, malaena, néphrite, vaginite, céphalée, vertiges, étourdissements, convulsions, somnolence et fatigue. De rares cas de troubles du goût ont été rapportés. Des palpitations et des arythmies, y compris une tachycardie ventriculaire, ont été

rapportées, bien qu'une relation causale avec Uzet n'ait pas été établie.

L'asthénie et les paresthésies ont été rapportées, même si une relation causale n'a peut-être pas été établie. Les réactions allergiques, y compris l'arthralgie, l'œdème, l'urticaire, les éruptions cutanées, la photosensibilité, l'angio-œdème et

l'anaphylaxie (moins souvent fatale) s'est produite - voir «Avertissements». Moins fréquemment, des réactions cutanées graves, y compris un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique, se sont produites.

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de données sur le surdosage avec l'azithromycine. Les symptômes typiques d'un surdosage avec des antibiotiques macrolides comprennent une perte auditive, des nausées sévères, des vomissements et de la diarrhée. Un lavage gastrique et des mesures de soutien générales sont indiqués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: antibactériens à usage systémique; les macrolides; l'azithromycine, Code ATC: J01FA10

Mode d'action

L'azithromycine est un azalide, une sous-classe des antibiotiques macrolidiques. En se liant à la sous-unité 50S-ribosomique, l'azithromycine évite la translocation des chaînes peptidiques d'un côté du ribosome à l'autre. En conséquence, la synthèse des protéines dépendantes de l'ARN dans les organismes sensibles est empêchée.

PK / PD relation

Pour l'azithromycine, l'ASC / CMI est le principal paramètre pharmacocinétique / pharmacodynamique correspondant le mieux à l'efficacité de l'azithromycine.

Mécanisme de résistance:

La résistance à l'azithromycine peut être inhérente ou acquise. Il existe trois principaux mécanismes de résistance chez les bactéries: l'altération du site cible, l'altération du transport des antibiotiques et la modification de l'antibiotique.

Il existe une résistance croisée complète entre *Streptococcus pneumoniae*, streptocoque bêta - hémolytique du groupe A, *Enterococcus faecalis* et *Staphylococcus aureus*, y compris *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) à l'érythromycine, à l'azithromycine, aux autres macrolides et aux lincosamides.

Points d'arrêt

EUCAST (Comité européen sur les tests de sensibilité aux antimicrobiens)

Pathogènes	sensible (mg / l)	résistant (mg / l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Groupe A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5

Haemophilus influenza	$\leq 0,12$	> 4
Moraxella catarrhalis	$\leq 0,5$	$> 0,5$
Neisseria gonorrhoeae	$\leq 0,25$	$> 0,5$

Susceptibilité:

La prévalence de la résistance acquise peut varier géographiquement et avec le temps pour les espèces sélectionnées et des informations locales sur la résistance sont souhaitables, en particulier lors du traitement des infections sévères. Si nécessaire, des conseils d'experts devraient être recherchés lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent dans au moins certains types d'infections est discutable.

Pathogènes pour lesquels la résistance peut être un problème: la prévalence de la résistance est égale ou supérieure à 10% dans au moins un pays de l'Union européenne.

Table de susceptibilité

Espèces communément sensibles
Microorganismes aérobies à Gram négatif
Haemophilus influenzae *
Moraxella catarrhalis *
Autres micro-organismes
Chlamydia pneumonia
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycobacterium avium
Pneumonie à Mycoplasma *
Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut poser problème
Microorganismes aérobies à Gram positif
Staphylococcus aureus *
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae *
Streptococcus pyogenes *
Autres micro-organismes
Ureaplasma urealyticum
Organismes intrinsèquement résistants
Microorganismes aérobies à Gram positif
Staphylococcus aureus - souches résistantes à la méthicilline et résistantes à l'érythromycine
Streptococcus pneumoniae - souches résistantes à la pénicilline
Microorganismes aérobies à Gram négatif
Escherichia coli
Pseudomonas aeruginosa

Klebsiella spp.
Microorganismes anaérobies à Gram négatif
Bacteroides groupe fragilis

* L'efficacité clinique est démontrée par des organismes isolés sensibles pour des indications cliniques approuvées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

Des études cinétiques ont montré des concentrations d'azithromycine nettement plus élevées dans le tissu que dans le plasma (jusqu'à 50 fois la concentration maximale observée dans le plasma), indiquant que la substance active est fortement liée aux tissus (volume de distribution d'environ 31 l /kg). Les concentrations dans les tissus cibles tels que les poumons, les amygdales et la prostate dépassent la CMI 90 pour les agents pathogènes probables après une dose unique de 500 mg. Dans des études expérimentales in vitro et in vivo, l'azithromycine s'accumule dans les phagocytes, la libération est stimulée par une phagocytose active. Dans les études animales, ce processus a semblé contribuer à l'accumulation de l'azithromycine dans le tissu.

Dans le sérum, la liaison protéique de l'azithromycine est variable et, en fonction de la concentration sérique, elle varie de 50% dans 0,05 mg / l à 12% dans 0,5 mg / l.

Excrétion

La demi-vie d'élimination terminale du plasma reflète étroitement la demi-vie d'épuisement des tissus de 2 à 4 jours. Environ 12% d'une dose administrée par voie intraveineuse est excrétée dans l'urine sans modification pendant une période de 3 jours; la majorité dans les premières 24 heures. L'excrétion biliaire de l'azithromycine, principalement sous forme inchangée, est une voie d'élimination majeure.

Les métabolites identifiés (formés par déméthylation N et O, par hydroxylation des anneaux désosamine et aglycone, et par la dissociation du conjugué cladinose) sont inactifs sur le plan microbiologique. Après un traitement de 5 jours, des valeurs d'AUC légèrement plus élevées (29%) ont été observées chez les volontaires âgés (> 65 ans) par rapport aux volontaires plus jeunes (<45 ans). Cependant, ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes; par conséquent, un ajustement de la dose n'est pas recommandé.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Insuffisance rénale

Après une dose orale unique d'azithromycine de 1 g, la C max moyenne et l'ASC 0-120 ont augmenté respectivement de 5,1% et 4,2% chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée (taux de filtration glomérulaire de 10-80 ml / min) par rapport à la normale. fonction rénale (DFG> 80 ml / min). Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère, la C maxmoyenne et l'ASC 0- 120 ont augmenté respectivement de 61% et 33% par rapport à la normale.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, il n'y a pas de signe d'un changement marqué de la pharmacocinétique sérique de l'azithromycine par rapport à la fonction hépatique normale. Chez ces patients, la récupération urinaire de l'azithromycine semble augmenter peut-être pour compenser la réduction de la clairance hépatique.

Personnes âgées

La pharmacocinétique de l'azithromycine chez les hommes âgés était semblable à celle des jeunes adultes; cependant, chez les femmes âgées, bien que des concentrations maximales plus élevées (augmentées de 30 à 50%) aient été observées, aucune accumulation significative ne s'est produite.

Nourrissons, tout-petits, enfants et adolescents

La pharmacocinétique a été étudiée chez des enfants âgés de 4 mois à 15 ans prenant des gélules, des granules ou des suspensions. À 10 mg / kg le jour 1 suivi de 5 mg / kg aux jours 2-5, la C_{max} obtenue est légèrement inférieure à celle des adultes. 224 ug / l chez les enfants âgés de 0,6 à 5 ans et après 3 jours d'administration et 383 ug / l chez les enfants âgés de 6 à 15 ans. Le t_{1/2} de 36 h chez les enfants plus âgés se situait dans la fourchette attendue pour les adultes.

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans des études animales à forte dose, donnant des concentrations de substance active 40 fois plus élevées que celles attendues dans la pratique clinique, on a observé que l'azithromycine provoque une phospholipidose réversible, généralement sans conséquences toxicologiques discernables. Il n'y a aucune preuve que cela soit pertinent pour l'utilisation normale de l'azithromycine chez l'humain.

Potentiel cancérigène:

Des études à long terme sur des animaux n'ont pas été réalisées pour évaluer le potentiel cancérogène.

Potentiel mutagène:

L'azithromycine n'a montré aucun potentiel mutagène dans les tests de laboratoire standard: test de lymphome de la souris, dosage clastogène des lymphocytes humains et test clastogène de lamoeille osseuse chez la souris.

Toxicité pour la reproduction:

Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études animales sur l'embryotoxicité chez les souris et les rats. Chez le rat, des doses d'azithromycine de 100 et 200 mg / kg de poids corporel / jour ont entraîné des retards modérés dans l'ossification foetale et un gain de poids maternel. Dans les études

péri -et post-natales chez le rat, des retards modérés ont été observés après un traitement par 50 mg / kg / jour d'azithromycine et plus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

La cellulose microcristalline

Amidon de maïs

Eau purifiée

AC-DI-SOL [Croscarmellose sodique]

Stéarate de magnésium

Talc purifié

Dioxyde de silicium colloïdal

Amidon sodique

Alcool isopropylique

Le chlorure de méthylène

Dioxyde de titane comme un Wincoat Wt Aq-1001 Blanc

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Magasin au-dessous de 30 ° C

6.5 Nature et contenu de l'emballage

PVC / Aluminium blister

Conditionnement: 1 plaquette thermoformée de 3 pièces, 1 plaquette thermoformée de ce type emballée dans un carton imprimé avec emballage.

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Pas d'exigences particulières

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
LABORATOIRES UMEDICA PVT. LTD.**

PLOT N ° 221, GIDC, VAPI 396 195, GUJARAT, INDE.

Site Web (le cas échéant) www.umedicalabs.com .

Téléphone: 91 - 260 - 2401844, 2401845; Fax: +91 - 0260 - 2431945

8. Numéros d'autorisation de mise sur le marché

N'est pas applicable

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / RENOUELEMENT DE
L'AUTORISATION**

14/08/2017

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

-

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCT

- 1.1 Trade Name : UZET (Azithromycin Tablets USP 500mg)
 1.2 Strength : 500 mg
 1.3 Pharmaceutical Form : Tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains:

Azithromycin Dihydrate USP eq. to.

Anhydrous Azithromycin..... 500 mg

Excipientsq.s.

Colour: Titanium Dioxide.

Sr. No.	Composition (INN)	Pharmacopial specification	Quantity (mg)	Active / Inactive Ingredients
1	Azithromycin Dihydrate eq. to. Anhydrous Azithromycin*	USP	525,00 $\cong$ 500,00	Active
2	Microcrystalline Cellulose	BP	45.00	Inactive
Ingredients for Binding				
3	Maize Starch**	BP	15.00	Inactive
4	Purified water***	BP	q.s.	Inactive
Ingredients for Lubrication (Extra granular)				
5	Magnesium Stearate	BP	6.00	Inactive
6	Purified Talc	BP	4.00	Inactive
7	Sodium starch glycolate	BP	2.00	Inactive
8	Colloidal Silicon dioxide	BP	6.00	Inactive
9	Maize Starch	BP	27.00	Inactive
10	AC-DI-SOL (Croscarmallose sodium)	BP	10.00	Inactive
Ingredients for Film Coating				
11	Methylene chloride***	BP	q.s.	Inactive
12	Isopropyl alcohol***	BP	q.s.	Inactive
13	Titanium Dioxide as a Wincoat Wt AQ-1001 White	IH	15.00	Inactive
14	Purified Talc****	BP	--	Inactive

* Qty of Azithromycin Dihydrate calculated on the basis of assay on dried basis and loss on drying.

** Include 5% Extra Starch to Compensate Loss in Moisture Content during drying

***Not Present in Final Product.

****Includes Purified talc for coating and polishing.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

White, oblong, biconvex film-coated tablets; having a break line mark on one side of each tablet.

The tablet can be divided into equal doses.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Adults:

Azithromycin tablets are indicated for mild to moderate infections caused by susceptible organisms; in lower respiratory tract infections including bronchitis due to *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* or *Staphylococcus aureus* and pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae* or *Haemophilus influenzae*; uncomplicated skin and soft tissue infections; sinusitis due to *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* or *Staphylococcus aureus*; and as an alternative to first line therapy of pharyngitis/tonsillitis. In sexually transmitted diseases in men and women, Azithromycin tablets are indicated in the treatment of uncomplicated genital infections due to *Chlamydia trachomatis*.

Children: 1 year and over

Azithromycin tablets are indicated for pharyngitis/tonsillitis and otitis media caused by susceptible organisms in children over 45 kg. (Azithromycin suspension is recommended in children under 45 kg).

4.2 Posology and method of administration

Adults

Azithromycin should be administered as a single daily dose with or without food. Azithromycin tablets should be taken whole.

Adults: For all indications other than sexually transmitted diseases, the total dose is 1,5 g which should be given as 500 mg daily for 3 days. For sexually transmitted diseases caused by *Chlamydia trachomatis* the dose is 1 g given as a single dose.

Use in the elderly: Normal adult dosage is recommended.

Use in children: Children over 45 kg - dose as per adults. This formulation is not suitable for children under 45 kg.

4.3 Contraindications

Azithromycin is contra-indicated in patients with a known hypersensitivity to azithromycin, erythromycin or any of the macrolide antibiotics.

Because of the theoretical possibility of ergotism, Azithromycin and ergot derivatives should not be co-administered.

Use in hepatic impairment:

As the liver is the principal route of excretion of azithromycin, it should not be prescribed in patients with hepatic disease.

Use during pregnancy and lactation:

The safety and efficacy of azithromycin in pregnancy and lactation have not been established.

Azithromycin should only be used in pregnant or lactating women where adequate alternatives are not available.

4.4 Special warnings and special precautions for use

Rare serious allergic reactions, including angioedema 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. Pseudomembranous colitis has been reported and may range in severity from mild to life-threatening.

Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients with diarrhoea subsequent to administration of azithromycin. Observation for signs of super infection with non-susceptible organisms, including fungi, is recommended.

Use in renal impairment:

There are no data regarding azithromycin usage in patients with renal impairment, thus caution should be exercised when prescribing azithromycin in these patients.

Use in children under 1 year of age:

The safety and efficacy of oral azithromycin preparations in children less than 1 year have not been established.

4.5 Interaction with other FPPs and other forms of interaction

The following information on drug interactions refers to oral azithromycin.

Ergot derivatives:

Because of the theoretical possibility of ergotism, Uzet and ergot derivatives should not be coadministered.

Special administration advised with the following:

Antacids: In patients receiving Uzet tablets and antacids, Uzet tablets should be taken at least 1 hour before or 2 hours after the antacid. Administration of oral antacids is not expected to affect the disposition of azithromycin given intravenously.

Cimetidine: A single dose of cimetidine administered 2 hours before Uzet had no effect on the pharmacokinetics of azithromycin.

Special precautionary monitoring is advised with the following:

Cyclosporin: Some of the related macrolide antibiotics interfere with the metabolism of cyclosporin. In the absence of pharmacokinetic studies or clinical data investigating potential interaction between Uzet and cyclosporin, caution should be exercised before co-administration of these two drugs. If coadministration is necessary, cyclosporin levels should be monitored and the dose adjusted accordingly.

Digoxin: Some of the macrolide antibiotics have been reported to impair the metabolism of digoxin (in the gut) in some patients. Therefore, in patients receiving concomitant Uzet, a related azalide antibiotic, and digoxin the possibility of raised digoxin levels should be borne in mind.

Warfarin: In a pharmacokinetic interaction study, Uzet did not alter the anticoagulant effect of a single 15 mg dose of warfarin administered to healthy volunteers. Uzet and warfarin may be coadministered, but monitoring of the prothrombin time should be continued as routinely performed.

Terfenadine: There have been less frequent reports of an interaction in patients receiving Uzet and terfenadine where the possibility of such an interaction could not entirely be excluded

4.6 Pregnancy and lactation

Use in pregnancy (Category B1)

No studies have been carried out in pregnant women. Azithromycin was not foetotoxic or teratogenic in mice and rats at doses that were moderately maternotoxic (up to 200 mg/kg/day). At 200 mg/kg/day, mouse and rat fetal tissues homogenate concentrations were 5- to 10-fold higher than corresponding maternal plasma concentrations.

Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

Use in lactation

There is no data on the possible secretion of azithromycin into animal or human breast milk.

However, azithromycin should only be used in lactating women where adequate alternatives are not available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Azithromycin may cause dizziness and fatigue. Individual response should be determined before driving or performing tasks requiring alertness.

4.8 Undesirable effects

The majority of side-effects are gastrointestinal in origin with anorexia, nausea, abdominal discomfort (pain/cramps), flatulence, vomiting and diarrhoea less frequently resulting in dehydration,

dyspepsia, constipation and loose stools. Local inflammation/pain at the infusion site has been reported with intravenous administration of Azithromycin.

The incidence and severity of these reactions were the same when 500 mg azithromycin was given over 1 hour (2 mg/mL as 250 mL infusion) or over 3 hours (1 mg/mL as 500 mL infusion). There have been reports of hearing impairment including hearing loss, deafness and or tinnitus in some patients receiving azithromycin.

Interstitial nephritis and acute renal failure have been reported. Cases of abnormal liver function including hepatitis and cholestatic jaundice have been reported. Reductions in neutrophil counts have occasionally been observed.

The following side-effects have occurred: Chest pain, malaena, nephritis, vaginitis, headache, vertigo, dizziness, convulsions, somnolence and fatigue. There have been rare reports of taste disturbances. Palpitations and arrhythmias including ventricular tachycardia have been reported although a causal relationship to Uzet has not been established.

Asthenia and paraesthesiae have been reported although a causal relationship may not have been established. Allergic reactions including arthralgia, oedema, urticaria, rash, photosensitivity, angioedema and anaphylaxis (less frequently fatal) have occurred - see "Warnings". Less frequently, serious skin reactions including erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, have occurred.

4.9 Overdose

There are no data on overdosage with azithromycin. Typical symptoms of overdosage with macrolide antibiotics include hearing loss, severe nausea, vomiting and diarrhoea. Gastric lavage and general supportive measures are indicated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antibacterials for systemic use; macrolids; azithromycin,

ATC code: J01FA10

Mode of action:

Azithromycin is an azalide, a sub-class of the macrolid antibiotics. By binding to the 50S-ribosomal sub-unit, azithromycin avoids the translocation of peptide chains from one side of the ribosome to the other. As a consequence of this, RNA-dependent protein synthesis in sensitive organisms is prevented.

PK/PD relationship

For azithromycin the AUC/MIC is the major PK/PD parameter correlating best with the efficacy of azithromycin.

Mechanism of resistance:

Resistance to azithromycin may be inherent or acquired. There are three main mechanisms of resistance in bacteria: target site alteration, alteration in antibiotic transport and modification of the antibiotic.

Complete cross resistance exists among *Streptococcus pneumoniae*, beta-haemolytic streptococcus of group A, *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*, including methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) to erythromycin, azithromycin, other macrolides and lincosamides.

Breakpoints

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Pathogens	susceptible (mg/l)	resistant (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Group A, B, C, G)	≤ 0.25	> 0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Haemophilus influenza</i>	≤ 0.12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.5	> 0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.25	> 0.5

Susceptibility:

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent in at least some types of infections is questionable.

Pathogens for which resistance may be a problem: prevalence of resistance is equal to or greater than 10% in at least one country in the European Union.

Table of susceptibility

Commonly susceptible species
Aerobic Gram-negative microorganisms
Haemophilus influenzae*
Moraxella catarrhalis*
Other microorganisms
Chlamydomydia pneumonia
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycobacterium avium
Mycoplasma pneumonia*
Species for which acquired resistance may be a problem
Aerobic Gram-positive microorganisms
Staphylococcus aureus*
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae*
Streptococcus pyogenes*
Other microorganisms
Ureaplasma urealyticum
Inherently resistant organisms
Aerobic Gram-positive microorganisms
Staphylococcus aureus – methicillin resistant and erythromycin resistant strains
Streptococcus pneumoniae – penicillin resistant strains

Aerobic Gram-negative microorganisms
Escherichia coli
Pseudomonas aeruginosa
Klebsiella spp.
Anaerobic Gram-negative microorganisms
Bacteroides fragilis group

* Clinical effectiveness is demonstrated by sensitive isolated organisms for approved clinical indications.

5.2 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 31 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 experimental in vitro and in vivo studies azithromycin accumulates in the phagocytes, freeing is stimulated by active phagocytosis. In animal studies this process appeared to contribute to the accumulation of azithromycin in the tissue. 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.

Excretion

Plasma terminal elimination half-life closely reflects the tissue depletion half-life of 2 to 4 days. About 12% of an intravenously administered dose is excreted in the urine unchanged over a period of 3 days; the majority in the first 24 hours. Biliary excretion of azithromycin, predominantly in unchanged form, is a major route of elimination.

The identified metabolites (formed by N- and O- demethylising, by hydroxylising of the desosamine and aglycone rings, and by the splitting of the cladinose conjugate) are microbiologically inactive. After a 5 day treatment slightly higher (29%) AUC values were seen in the elderly volunteers (>65

years of age) compared to the younger volunteers (< 45 years of age). However these differences are not regarded as clinically relevant; therefore a dose adjustment is not recommended.

Pharmacokinetics in special populations

Renal insufficiency

Following a single oral dose of azithromycin 1 g, mean C_{max} and AUC₀₋₁₂₀ increased by 5.1% and 4.2% respectively, in subjects with mild to moderate renal impairment (glomerular filtration rate of 10-80 ml/min) compared with normal renal function (GFR > 80 ml/min). In subjects with severe renal impairment, the mean C_{max} and AUC₀₋₁₂₀ increased 61% and 33% respectively compared to normal.

Hepatic insufficiency

In patients with mild to moderate hepatic impairment, there is no evidence of a marked change in serum pharmacokinetics of azithromycin compared to normal hepatic function. In these patients, urinary recovery of azithromycin appears to increase perhaps to compensate for reduced hepatic clearance.

Elderly

The pharmacokinetics of azithromycin in elderly men was similar to that of young adults; however, in elderly women, although higher peak concentrations (increased by 30-50%) were observed, no significant accumulation occurred.

Infants, toddlers, children and adolescents

Pharmacokinetics have been studied in children aged 4 months – 15 years taking capsules, granules or suspension.. At 10 mg/kg on day 1 followed by 5 mg/kg on days 2-5, the C_{max} achieved is slightly lower than adults with 224 ug/l in children aged 0.6-5 years and after 3 days dosing and 383 ug/l in those aged 6-15 years. The t_{1/2} of 36 h in the older children was within the expected range for adults.

5.3 Preclinical safety data

In high-dose animal studies, giving active substance concentrations 40 fold higher than those expected in clinical practice, azithromycin has been noted to cause reversible phospholipidosis, generally without discernible toxicological consequences. There is no evidence that this is of relevance to the normal use of azithromycin in humans.

Carcinogenic potential:

Long-term studies in animals have not been performed to evaluate carcinogenic potential.

Mutagenic potential:

Azithromycin has shown no mutagenic potential in standard laboratory tests: mouse lymphoma assay, human lymphocyte clastogenic assay, and mouse bone marrow clastogenic assay.

Reproductive toxicity:

No teratogenic effects were observed in animal studies of embryotoxicity in mice and rats. In rats, azithromycin dosages of 100 and 200 mg/kg bodyweight/day led to mild retardations in foetal ossification and in maternal weight gain. In peri-/postnatal studies in rats, mild retardations following treatment with 50 mg/kg/day azithromycin and above were observed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Microcrystalline Cellulose

Maize Starch

Purified water

AC-DI-SOL [Croscarmellose Sodium]

Magnesium Stearate

Purified Talc

Colloidal Silicon Dioxide

Sodium starch glycolate

Isopropyl alcohol

Methylene chloride

Titanium Dioxide as a Wincoat Wt Aq-1001 White

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

36 Months

6.4 Special precautions for storage

Store below 30 °C

6.5 Nature and contents of container

PVC/Aluminium blister

Pack sizes: 1 x 3s blister, 1 such blisters are packed in one printed carton with pack insert.

6.6 Instructions for use and handling and disposal

No special requirements

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

UMEDICA LABORATORIES PVT. LTD.

PLOT NO 221, G.I.D.C., VAPI 396 195, GUJARAT, INDIA.

Website (if any) www.umedicalabs.com.

Phone: 91 – 260 – 2401844, 2401845; Fax: +91 – 0260 – 2431945

8. Marketing Authorization Numbers

Not Applicable

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

14/08/2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

-