

	Product Name: ZIBACT 500 (Azithromycin Tablets USP 500 mg)
	Dosage Form: Tablet
	Module 1: ADMINISTRATIVE RECORD

1. Nom du médicament

ZIBACT 500 (Azithromycin Tablets USP 500 mg)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient:
 Azithromycine dihydratée USP
 Éq. à Azithromycine 500 mg
 Excipients q.s.
 Des couleurs approuvées sont utilisées.

3. FORME PHARMACEUTIQUE:

Tablette

4. DONNÉES CLINIQUES:

4.1 Indications Thérapeutique:

L'azithromycine est indiquée dans les infections bactériennes suivantes induites par des micro-organismes sensibles à l'azithromycine :

- Sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée adéquatement)
- Otite moyenne bactérienne aiguë (diagnostiquée adéquatement)
- Pharyngite, amygdalite
- Exacerbation aiguë de la bronchite chronique (diagnostiquée de manière adéquate)
- Pneumonie communautaire légère à modérément grave
- Infections de la peau et des tissus mous de gravité légère à modérée, par ex. folliculite, cellulite, érysipèle
- Urétrite et cervicite à Chlamydia trachomatis non compliquées

Il convient de tenir compte des directives officielles sur l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'azithromycine doit être administrée en une seule dose quotidienne. La durée du traitement pour les différentes maladies infectieuses est indiquée ci-dessous. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être pris avec ½ verre d'eau.

Enfants et adolescents pesant plus de 45 kg, adultes et personnes âgées : La dose totale est de 1500 mg, administrée à raison de 500 mg une fois par jour pendant 3 jours. Alternativement,

	Product Name: ZIBACT 500 (Azithromycin Tablets USP 500 mg)
	Dosage Form: Tablet
	Module 1: ADMINISTRATIVE RECORD

la même dose totale (1500 mg) peut être administrée sur une période de 5 jours, 500 mg le premier jour et 250 mg les jours 2 à 5. En cas d'urétrite et de cervicite à Chlamydia trachomatis non compliquée, la posologie est de 1000 mg en une dose orale unique.

Enfants et adolescents pesant moins de 45 kg : les comprimés d'azithromycine ne conviennent pas aux patients pesant moins de 45 kg. D'autres formes posologiques sont disponibles pour ce groupe de patients.

Patients âgés : Pour les patients âgés, la même dose que pour les adultes peut être appliquée. Étant donné que les patients âgés peuvent être des patients souffrant de troubles proarythmiques persistants, une prudence particulière est recommandée en raison du risque de développer une arythmie cardiaque et des torsades de pointes.

Patients insuffisants rénaux : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFG 10-80 ml/min)

Patients atteints d'insuffisance hépatique : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Mode d'administration : Orale

4.3 Contre-Indications

L'utilisation de ce produit est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout antibiotique macrolide ou kétolide, ou à l'un des excipients

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, rares réactions allergiques graves incluant œdème de Quincke et anaphylaxie (rarement mortelles), réactions dermatologiques incluant pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome de Stevens Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (TEN) (rarement mortelle) et des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été signalées. Certaines de ces réactions avec l'azithromycine ont entraîné des symptômes récurrents et ont nécessité une plus longue période d'observation et de traitement.

Si une réaction allergique se produit, le médicament doit être interrompu et un traitement approprié doit être institué. Les médecins doivent être conscients que la réapparition des symptômes allergiques peut se produire lorsque le traitement symptomatique est interrompu.

Hépatotoxicité

Étant donné que le foie est la principale voie d'élimination de l'azithromycine, l'utilisation de l'azithromycine doit être entreprise avec prudence chez les patients présentant une maladie hépatique importante. Des cas d'hépatite fulminante pouvant entraîner une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Certains patients peuvent avoir eu une maladie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

	Product Name: ZIBACT 500 (Azithromycin Tablets USP 500 mg)
	Dosage Form: Tablet
	Module 1: ADMINISTRATIVE RECORD

En cas de signes et de symptômes de dysfonctionnement hépatique, tels qu'une asthénie à évolution rapide associée à un ictère, des urines foncées, une tendance au saignement ou une encéphalopathie hépatique, des tests/investigations de la fonction hépatique doivent être effectués immédiatement. L'administration d'azithromycine doit être arrêtée en cas d'apparition d'un dysfonctionnement hépatique.

Dérivés de l'ergot

Chez les patients recevant des dérivés de l'ergot de seigle, l'ergotisme a été précipité par la co-administration de certains antibiotiques macrolides. Il n'y a pas de données concernant la possibilité d'une interaction entre les dérivés de l'ergotamine et l'azithromycine. Cependant, en raison de la possibilité théorique d'ergotisme, l'azithromycine et les dérivés de l'ergot ne doivent pas être co-administrés (voir rubrique 4.5).

Allongement de l'intervalle QT

Une repolarisation cardiaque et un intervalle QT prolongés, entraînant un risque de développer une arythmie cardiaque et des torsades de pointes, ont été observés lors d'un traitement avec d'autres macrolides. Un effet similaire avec l'azithromycine ne peut pas être totalement exclu chez les patients présentant un risque accru de repolarisation cardiaque prolongée (voir rubrique 4.8) ; par conséquent, la prudence est requise lors du traitement des patients :

- Avec allongement QT congénital ou documenté.
 - Recevant actuellement un traitement avec d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT telles que les antiarythmiques des classes Ia et III, le cisapride et la terfénadine.
 - En cas de perturbation électrolytique, en particulier en cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie
 - En cas de bradycardie cliniquement pertinente, d'arythmie cardiaque ou d'insuffisance cardiaque sévère. Surinfection :
- Comme pour toute préparation antibiotique, il est recommandé d'observer les signes de surinfection par des organismes non sensibles, y compris des champignons.

Diarrhée associée à Clostridium difficile

Des diarrhées associées à Clostridium difficile (DACD) ont été signalées avec l'utilisation de presque tous les agents antibactériens, y compris l'azithromycine, et leur gravité peut varier d'une diarrhée légère à une colite mortelle.

Les souches de C. difficile produisant les hypertoxines A et B contribuent au développement de la DACD. Les souches de C. difficile productrices d'hypertoxines entraînent une morbidité et une mortalité accrues, car ces infections peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien et nécessiter une colectomie. Par conséquent, la DACD doit être envisagée chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. Des antécédents médicaux minutieux sont nécessaires car il a été rapporté que la DACD survient plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens. L'arrêt du traitement par l'azithromycine et

	Product Name: ZIBACT 500 (Azithromycin Tablets USP 500 mg)
	Dosage Form: Tablet
	Module 1: ADMINISTRATIVE RECORD

l'administration d'un traitement spécifique pour C. difficile doivent être envisagés.

Infections streptococciques

La pénicilline est généralement le premier choix pour le traitement de la pharyngite/amygdalite due à Streptococcus pyogenes et également pour la prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu. L'azithromycine est en général efficace contre les streptocoques de l'oropharynx, mais aucune donnée n'est disponible démontrant l'efficacité de l'azithromycine dans la prévention du rhumatisme articulaire aigu.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 10 ml/min), une augmentation de 33 % de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée (voir rubrique 5.2).

Myasthénie grave

Des exacerbations des symptômes de myasthénie grave et une nouvelle apparition d'un syndrome de myasthénie ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par azithromycine (voir rubrique 4.8).

Excipient Lactose

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé pelliculé, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Antiacides : Dans une étude pharmacocinétique portant sur les effets de l'administration simultanée d'antiacides et d'azithromycine, aucun effet sur la biodisponibilité globale n'a été observé, bien que les concentrations sériques maximales aient été réduites d'environ 25 %. L'azithromycine doit être prise au moins 1 heure avant ou 2 heures après les antiacides.

Cétirizine : Chez des volontaires sains, l'administration concomitante d'un régime de 5 jours d'azithromycine avec la cétirizine 20 mg à l'état d'équilibre n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique et aucune modification significative de l'intervalle QT.

Didanosines (Dideoxyinosine) : L'administration concomitante de 1 200 mg/jour d'azithromycine et de 400 mg/jour de didanosine chez 6 sujets séropositifs pour le VIH n'a pas semblé affecter la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la didanosine par rapport au placebo.

Digoxine (substrats de la P-gp) : l'administration concomitante d'antibiotiques macrolides, y compris l'azithromycine, avec des substrats de la glycoprotéine P tels que la digoxine, a entraîné une augmentation des taux sériques du substrat de la glycoprotéine P. Par conséquent, si l'azithromycine et des substrats de la P-gp tels que la digoxine sont administrés simultanément,

	Product Name: ZIBACT 500 (Azithromycin Tablets USP 500 mg)
	Dosage Form: Tablet
	Module 1: ADMINISTRATIVE RECORD

la possibilité de concentrations sériques élevées du substrat doit être envisagée.

Zidovudine : Des doses uniques de 1000 mg et des doses multiples de 600 mg ou 1200 mg d'azithromycine ont eu peu d'effet sur la pharmacocinétique plasmatique ou l'excrétion urinaire de la zidovudine ou de son métabolite glucuronide. Cependant, l'administration d'azithromycine a augmenté les concentrations de zidovudine phosphorylée, le métabolite cliniquement actif, dans les cellules mononucléaires du sang périphérique. La signification clinique de ce résultat n'est pas claire, mais il peut être bénéfique pour les patients.

L'azithromycine n'interagit pas de manière significative avec le système hépatique du cytochrome P450. On ne pense pas qu'il subisse les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques observées avec l'érythromycine et d'autres macrolides. L'induction ou l'inactivation du cytochrome hépatique P450 via le complexe cytochrome-métabolite ne se produit pas avec l'azithromycine.

Dérivés de l'ergotamine : en raison de la possibilité théorique d'ergotisme, l'utilisation concomitante d'azithromycine et de dérivés de l'ergot n'est pas recommandée .

Des études pharmacocinétiques ont été menées entre l'azithromycine et les médicaments suivants connus pour subir un métabolisme important médié par le cytochrome P450.

Astémizole, alfentanil : Il n'existe aucune donnée connue sur les interactions avec l'astémizole ou l'alfentanil. La prudence est recommandée lors de la co-administration de ces médicaments avec l'azithromycine en raison de l'effet stimulant connu de ces médicaments lorsqu'ils sont utilisés en même temps que l'érythromycine, un antibiotique macrolide.

Atorvastatine : L'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg par jour) et d'azithromycine (500 mg par jour) n'a pas modifié les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (sur la base d'un test d'inhibition de la HMG CoA-réductase). Cependant, des cas de rhabdomyolyse post-commercialisation chez des patients recevant de l'azithromycine avec des statines ont été rapportés.

Carbamazépine : Dans une étude d'interaction pharmacocinétique chez des volontaires sains, aucun effet significatif n'a été observé sur les taux plasmatiques de carbamazépine ou de son métabolite actif chez les patients recevant de l'azithromycine en concomitance.

Cisapride : le cisapride est métabolisé dans le foie par l'enzyme CYP 3A4. Comme les macrolides inhibent cette enzyme, l'administration concomitante de cisapride peut entraîner une augmentation de l'allongement de l'intervalle QT, des arythmies ventriculaires et des torsades de pointes.

Cimétidine : Dans une étude pharmacocinétique portant sur les effets d'une dose unique de cimétidine, administrée 2 heures avant l'azithromycine, sur la pharmacocinétique de l'azithromycine, aucune altération de la pharmacocinétique de l'azithromycine n'a été observée.

Anticoagulants oraux coumariniques : Dans une étude d'interaction pharmacocinétique, l'azithromycine n'a pas modifié l'effet anticoagulant d'une dose unique de 15 mg de warfarine administrée à des volontaires sains. Des cas d'anticoagulation potentialisée suite à l'administration concomitante d'azithromycine et d'anticoagulants oraux de type coumarinique ont été signalés au cours de la période suivant la commercialisation. Bien qu'une relation causale n'ait pas été établie, il faut tenir compte de la fréquence de surveillance du temps de prothrombine lorsque l'azithromycine est utilisée chez des patients recevant des anticoagulants

V. S. International Pvt. Ltd.

A-204, Neelam Centre, Hind Cycle Road, Worli, Mumbai – 400 030 (INDIA).

	Product Name: ZIBACT 500 (Azithromycin Tablets USP 500 mg)
	Dosage Form: Tablet
	Module 1: ADMINISTRATIVE RECORD

oraux de type coumarine

Ciclosporine : dans une étude pharmacocinétique menée auprès de volontaires sains auxquels on a administré une dose orale de 500 mg/jour d'azithromycine pendant 3 jours, puis une dose orale unique de 10 mg/kg de cyclosporine, la C_{max} et l'ASC₀₋₅ de la cyclosporine résultante se sont avérées être significativement élevée. Par conséquent, la prudence s'impose avant d'envisager l'administration concomitante de ces médicaments. Si l'administration concomitante de ces médicaments est nécessaire, les taux de cyclosporine doivent être surveillés et la dose ajustée en conséquence.

Efavirenz : L'administration concomitante d'une dose unique de 600 mg d'azithromycine et de 400 mg d'efavirenz par jour pendant 7 jours n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.

Fluconazole : L'administration concomitante d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine n'a pas modifié la pharmacocinétique d'une dose unique de 800 mg de fluconazole. L'exposition totale et la demi-vie de l'azithromycine n'ont pas été modifiées par l'administration concomitante de fluconazole, cependant, une diminution cliniquement insignifiante de la C_{max} (18 %) de l'azithromycine a été observée.

Indinavir : L'administration concomitante d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine n'a eu aucun effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique de l'indinavir administré à raison de 800 mg trois fois par jour pendant 5 jours.

Méthylprednisolone : Dans une étude d'interaction pharmacocinétique chez des volontaires sains, l'azithromycine n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la méthylprednisolone.

Midazolam : Chez des volontaires sains, co-administration d'azithromycine 500 mg/jour pendant 3 jours n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique d'une dose unique de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir : L'administration concomitante d'azithromycine (1200 mg) et de nelfinavir à l'état d'équilibre (750 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation des concentrations d'azithromycine. Aucun effet indésirable cliniquement significatif n'a été observé et aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Rifabutine : L'administration concomitante d'azithromycine et de rifabutine n'a pas affecté les concentrations sériques de l'un ou l'autre des médicaments.

Une neutropénie a été observée chez les sujets recevant un traitement concomitant d'azithromycine et de rifabutine. Bien que la neutropénie ait été associée à l'utilisation de la rifabutine, une relation causale avec l'association avec l'azithromycine n'a pas été établie.

Sildénafil : Chez des hommes volontaires en bonne santé, aucun effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) n'a été mis en évidence sur l'ASC et la C_{max} du sildénafil ou de son principal métabolite circulant.

Terfénadine : Les études pharmacocinétiques n'ont rapporté aucune preuve d'interaction entre l'azithromycine et la terfénadine. De rares cas ont été rapportés où la possibilité d'une telle interaction ne pouvait être entièrement exclue ; cependant, il n'y avait aucune preuve spécifique

	Product Name: ZIBACT 500 (Azithromycin Tablets USP 500 mg)
	Dosage Form: Tablet
	Module 1: ADMINISTRATIVE RECORD

qu'une telle interaction s'était produite.

Théophylline : Il n'existe aucune preuve d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative lorsque l'azithromycine et la théophylline sont co-administrées à des volontaires sains. Comme des interactions d'autres macrolides avec la théophylline ont été rapportées, il est conseillé d'être attentif aux signes indiquant une augmentation des taux de théophylline.

Triazolam : Chez 14 volontaires sains, la co-administration d'azithromycine 500 mg le jour 1 et 250 mg le jour 2 avec 0,125 mg de triazolam le jour 2 n'a eu aucun effet significatif sur les variables pharmacocinétiques du triazolam par rapport au triazolam et au placebo.

Triméthoprim/sulfaméthoxazole : L'administration concomitante de triméthoprim/sulfaméthoxazole DS (160 mg/800 mg) pendant 7 jours avec de l'azithromycine 1 200 mg le jour 7 n'a eu aucun effet significatif sur les pics de concentration, l'exposition totale ou l'excrétion urinaire du triméthoprim ou du sulfaméthoxazole. Les concentrations sériques d'azithromycine étaient similaires à celles observées dans d'autres études.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données adéquates sur l'utilisation de l'azithromycine chez la femme enceinte. Dans des études de toxicité pour la reproduction chez l'animal, il a été démontré que l'azithromycine traverse le placenta, mais aucun effet tératogène n'a été observé. La sécurité de l'azithromycine n'a pas été confirmée en ce qui concerne l'utilisation de la substance active pendant la grossesse. Par conséquent, l'azithromycine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice l'emporte sur le risque.

Lactation

Il a été rapporté que l'azithromycine est sécrétée dans le lait maternel humain, mais il n'y a pas d'études cliniques adéquates et bien contrôlées chez les femmes qui allaitent qui ont caractérisé la pharmacocinétique de l'excrétion d'azithromycine dans le lait maternel humain.

Comme on ne sait pas si l'azithromycine peut avoir des effets indésirables sur le nourrisson allaité, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par l'azithromycine. Entre autres choses, la diarrhée, l'infection fongique de la membrane muqueuse ainsi que la sensibilisation sont possibles chez le nourrisson allaité. Il est recommandé de jeter le lait pendant le traitement et jusqu'à 2 jours après l'arrêt du traitement. Les soins infirmiers peuvent être repris par la suite.

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

Aucune donnée n'est disponible concernant l'influence de l'azithromycine sur la capacité d'un patient à conduire ou à utiliser des machines.

Cependant, la possibilité d'effets indésirables tels que vertiges et convulsions doit être prise en compte lors de l'exécution de ces activités.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables identifiés grâce à l'expérience des essais cliniques et à la surveillance post-commercialisation par classe de système d'organe et fréquence. Les effets indésirables identifiés depuis la commercialisation sont indiqués en italique. Le groupe de fréquence est défini

	Product Name: ZIBACT 500 (Azithromycin Tablets USP 500 mg)
	Dosage Form: Tablet
	Module 1: ADMINISTRATIVE RECORD

selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$) ; et Inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables éventuellement ou probablement liés à l'azithromycine sur la base de l'expérience des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation :

très commun $\geq 1/10$	commun $\geq 1/100$ à $< 1/10$	rare $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$	rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$	très rare $< 1/10\ 000$	pas connu fréquence ne peut pas être estimée depuis données disponibles
Infections et infestations					
		Candidose, orale, candidose, vaginal infection, pneumonie, infection fongique, bactérien infection, pharyngite, gastro-entérite, respiratoire trouble, rhinite.			Pseudomembraneuse colite
Troubles du système sanguin et lymphatique					
		leucopénie, neutropénie, éosinophilie			Thrombocytopénie, anémie hémolytique
Troubles du système immunitaire					
		Angioedème hypersensibilité			Anaphylactique réaction
Troubles du métabolisme et de la nutrition					

	Product Name: ZIBACT 500 (Azithromycin Tablets USP 500 mg)
	Dosage Form: Tablet
	Module 1: ADMINISTRATIVE RECORD

	Anorexie				
Troubles psychiatriques					
		Nervosité, insomnie	Agitation, dépersonnalisatio n		Agression, anxiété, délire, hallucination
Troubles du système nerveux					
	Vertiges, mal de tête, paresthésie, dysgueusie	Hypoesthésie sommolence			Syncope, convulsion, psychomoteur hyperactivité, anosmie, agueusie, parosmie, Myasthénie grave
Troubles oculaires					
	Visuel déficience				
Troubles de l'oreille et du labyrinthe					
	Surdité	Trouble de l'oreille, vertige, déficience auditive, acouphène			
Troubles cardiaques					
		Palpitations			Torsades de pointes arythmie y compris ventriculaire tachycardie. �lectrodiagramme QT prolongé
Affections vasculaires					
		Bouffée de chaleur			Hypotension
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux					
		Dyspnée, �pistaxis			
Problèmes gastro-intestinaux					
Diarrhée, douleur abdominale, nausée,	Vomissement, dyspepsie	Gastrite, constipation, dysphagie, abdominal distension, sec			Pancréatite, langue et dents décoloration

	Product Name: ZIBACT 500 (Azithromycin Tablets USP 500 mg)				
	Dosage Form: Tablet				
	Module 1: ADMINISTRATIVE RECORD				

flatulence		bouche,			
		éructation, bouche ulcération, salivaire hypersécrétion			
Affections hépatobiliaires					
		Hépatite,	Fonction hépatique anormal, jaunisse cholestatique		Hépatique échec (qui a rarement entraîné la mort), hépatite fulminante, nécrose hépatique,
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
	Rash, prurit	Stevens-Johnson syndrome, photosensibilité réaction, urticaire, dermatite, sec peau, hyperhidrose	Allergique réactions y compris angioneurotique œdème		Toxique épidermique nécrolyse, érythème polymorphe
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif					
	Arthralgie	Arthrose, myalgie, dos douleur, douleur au cou			
Troubles rénaux et urinaires					
		Dysurie, rénal douleur	Rénal échec aigu, néphrite interstitiel		
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins					
		Métrorragie, testiculaire désordre			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
	Fatigue	Douleur thoracique, visage œdème, pyrexie, douleur périphérique, œdème malaise asthénie			
Enquêtes					
	Lymphocyte compte a diminué,	Aspartate aminotransférase			

	Product Name: ZIBACT 500 (Azithromycin Tablets USP 500 mg)
	Dosage Form: Tablet
	Module 1: ADMINISTRATIVE RECORD

	nombre d'éosinophiles augmenté, sang bicarbonate diminué, basophiles augmenté, monocyte s augmenté, neutrophil es augmenté	augmenté, alanine aminotransférase augmenté, sang bilirubine augmenté, sang urée augmenté, sang créatinine augmenté, sang potassium anormal, sang alcalin phosphatase augmenté, chlorure augmenté, glucose augmenté, plaquettes augmenté, hématoците diminué, bicarbonate augmenté, anormal sodium			
Blessure et empoisonnement					
		Post-procédure complications			

Effets indésirables possiblement ou probablement liés à la prophylaxie et au traitement du complexe Mycobacterium Avium sur la base de l'expérience des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation. Ces effets indésirables diffèrent de ceux rapportés avec les formulations à libération immédiate ou à libération prolongée, soit par leur nature soit par leur fréquence :

Classe de système d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Métabolisme et Nutrition Troubles	Anorexie	Commun
Troubles du système nerveux	Vertiges, céphalées, paresthésie, dysgueusie	Commun
	Hypoesthésie	Rare
Troubles oculaires	Déficiencia visuelle	Commun
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Surdité	Commun
	Malentendant, acouphènes	Rare

	Product Name: ZIBACT 500 (Azithromycin Tablets USP 500 mg)
	Dosage Form: Tablet
	Module 1: ADMINISTRATIVE RECORD

4.9 Surdosage

Les événements indésirables observés à des doses supérieures à celles recommandées étaient similaires à ceux observés à des doses normales.

Symptômes : les symptômes typiques d'un surdosage d'antibiotiques macrolides comprennent une perte d'audition réversible, des nausées sévères, des vomissements et de la diarrhée.

Traitement : En cas de surdosage, des mesures symptomatiques générales et de soutien sont indiquées au besoin.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antibactériens à usage systémique, macrolides.

Code ATC: J01FA10.

La molécule est construite en ajoutant un atome d'azote au cycle lactone de l'érythromycine A. Le nom chimique de l'azithromycine est 9-désoxy-9a-aza-9a-méthyl-9a-homoérythromycine A. Le poids moléculaire est de 749,0.

Mode d'action : L'azithromycine est un azalide, une sous-classe des antibiotiques macrolides. En se liant à la sous-unité 50S ribosomale, 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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption: La biodisponibilité de l'azithromycine après administration orale est d'environ 37 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 2 à 3 heures. La concentration maximale moyenne observée (C_{max}) après une dose unique de 500 mg est d'environ 0,4 µg/ml.

Distribution: L'azithromycine administrée par voie orale est largement distribuée dans tout l'organisme. Des études pharmacocinétiques ont démontré que les concentrations d'azithromycine mesurées dans les tissus sont sensiblement plus élevées (jusqu'à 50 fois la concentration maximale observée dans le plasma) que celles mesurées dans le plasma. Cela indique que l'agent se lie fortement aux tissus (volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 31 l/kg).

A la dose recommandée, aucune accumulation n'apparaît dans le sérum. L'accumulation apparaît dans les tissus où les niveaux sont beaucoup plus élevés que dans le sérum. Trois jours après l'administration de 500 mg en dose unique ou en doses partielles, concentrations de 1,3-4,8 µg/g, 0,6-2,3 µg/g, 2,0-2,8 µg/g et 0-0,3 µg/ml ont été mesurés dans resp. poumon, prostate, amygdale et sérum. 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 modèles animaux, ce processus contribue à l'accumulation d'azithromycine dans les tissus.

La liaison de l'azithromycine aux protéines sériques est variable et varie de 52 % à 0,05 mg/l à 18 % à 0,5 mg/l, selon la concentration sérique.

	Product Name: ZIBACT 500 (Azithromycin Tablets USP 500 mg)
	Dosage Form: Tablet
	Module 1: ADMINISTRATIVE RECORD

Excrétion : La demi-vie d'élimination plasmatique terminale reflète étroitement la demi-vie d'élimination des tissus de 2 à 4 jours.

Environ 12 % d'une dose administrée par voie intraveineuse sont excrétés sous forme inchangée avec l'urine sur une période de 3 jours ; la majeure partie dans les premières 24 heures. Des concentrations allant jusqu'à 237 µg/ml d'azithromycine, 2 jours après un traitement de 5 jours, ont été trouvées dans la bile humaine. Dix métabolites ont été identifiés (formés par N- et O-déméthylation, par hydroxylation des cycles désosamine et aglycone, et par clivage du conjugué cladinose). Les investigations suggèrent que les métabolites ne jouent aucun rôle dans l'activité microbiologique de l'azithromycine.

Pharmacocinétique dans les populations particulières :

Insuffisance rénale : Après une dose orale unique d'azithromycine de 1 g, la Cmax moyenne et l'ASC0-120 ont augmenté respectivement de 5,1 % et de 4,2 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée (taux de filtration glomérulaire de 10 à 80 ml/min) par rapport à fonction rénale normale (DFG > 80 ml/min). Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère, la Cmax moyenne et l'ASC0-120 ont augmenté respectivement de 61 % et 35 % par rapport à la normale.

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

Personnes âgées : La pharmacocinétique de l'azithromycine chez les hommes âgés était similaire à celle des jeunes adultes ; cependant, chez les femmes âgées, bien que des pics de concentration plus élevés (augmentés de 30 à 50 %) aient été observés, aucune accumulation significative ne s'est produite.

Chez les volontaires âgés (> 65 ans), des valeurs d'AUC plus élevées (29 %) ont été mesurées après un traitement de 5 jours que chez les volontaires plus jeunes (< 45 ans). Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes ; l'adaptation de la dose n'est donc pas recommandée.

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 granulés ou une suspension. A 10 mg/kg le jour 1 suivi de 5 mg/kg les jours 2 à 5, la Cmax atteinte est légèrement inférieure à celle des adultes, avec 224 µg/l chez les enfants âgés de 0,6 à 5 ans et après 3 jours d'administration, et 383 µg/l chez les 6-15 ans. La demi-vie de 36 h chez les enfants plus âgés se situait dans la plage attendue pour les adultes

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans des études animales utilisant des expositions 40 fois supérieures à celles obtenues aux doses thérapeutiques cliniques, l'azithromycine s'est avérée avoir causé une phospholipidose réversible, mais en règle générale, il n'y avait pas de conséquences toxicologiques associées. La pertinence de cette découverte pour les humains recevant

l'azithromycine conformément aux recommandations est inconnue.

Des investigations électrophysiologiques ont montré que l'azithromycine prolonge l'intervalle QT. Potentiel cancérigène : Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène.

	Product Name: ZIBACT 500 (Azithromycin Tablets USP 500 mg)
	Dosage Form: Tablet
	Module 1: ADMINISTRATIVE RECORD

Potentiel mutagène : Il n'y avait aucune preuve d'un potentiel de mutations génétiques et chromosomiques dans les modèles de test in vivo et in vitro.

Toxicité pour la reproduction : Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études de toxicité pour la reproduction chez le rat. Chez le rat, des doses d'azithromycine de 100 et 200 mg/kg de poids corporel/jour ont entraîné un léger retard de l'ossification fœtale et de la prise de poids maternelle. Dans des études périnatales et postnatales chez le rat, de légers retards du développement physique et réflexe ont été notés après un traitement avec 50 mg/kg/jour d'azithromycine et plus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon pré-gélatinisé BP
Phosphate dicalcique BP
Crosscarmellose sodique USP
Eau purifiée BP
Laurylsulfate de sodium BP
Stéarate de magnésium BP
Instacoat Aqua White INH

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de vie

24mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30°C. Protéger de la lumière.
Garder hors de la portée des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

ZIBACT 500 (comprimés d'azithromycine USP 500 mg) sont disponibles en :
Trois comprimés sont conditionnés en plaquettes thermoformées ALU-PVC. Un tel emballage-coque est conditionné dans un carton imprimé avec un insert.
Présentation : 1 x 3

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

V.S. INTERNATIONAL PVT LTD.
A-204, Neelam center, Hind Cycle road,
Worli, Mumbai: 400030