2670

#### <sup>Pr</sup>Azithromycin for Injection 500 mg azithromycin USP (as azithromycin monohydrate) per vial Sterile I vonhilized Powder

#### After reconstitution for intravenous infusion only USP Standard

## THERAPEUTIC CLASSIFICATION

# ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

AZITHROMYCIN FOR INJECTION (azithromycin monohydrate), a macrolide antibiotic of the azalide subclass, exerts its antibacterial action by binding to the 50s ribosomal subunits of susceptible bacteria and suppressing protein synthesis.

Rapid movement of azithromycin from blood into tissue results in significantly higher azithromycin concentrations in tissue than in plasma (up to 50 times the maximum observed concentration in plasma). The absolute bioavailability is approximately 37%

### Adult Pharmacokinetics

Plasma concentrations of azithromycin decline in a polyphasic pattern, resulting in an average terminal half-life of 68 hours. The prolonged half-life is likely due to extensive uptake and subsequent release of drug from tissues. The long tissue half-life and large volume of distribution result from intracytoplasmic uptake and storage in lysosomal phospholipid complexes. Biliary excretion of azithromycin, predominantly as unchanged drug, is a main route of elimination

#### Over the course of a week, approximately 6% of the administered dose appears as unchanged drug in the urine.

Intravenous Administration:

In patients hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP) receiving single daily onehour intravenous infusions for 2 to 5 days of 500 mg azithromycin at a concentration of 2 mg/mL, the median maximum concentration (C\_max) achieved was 3.00  $\mu\text{g/mL}$  (range: 1.70 – 6.00  $\mu\text{g/mL}$ ) while the 24-hour trough level was 0.18 µg/mL (range: 0.07 – 0.60 µg/mL) and the AUC<sub>24</sub> was 8.50 µg h/mL (range:  $5.10 - 19.60 \ \mu g \ h/mL$ ). The median  $C_{max}$ , 24-hour trough and AUC<sub>24</sub> values were 1.20  $\mu g/mL$ (range: 0.89 - 1.36  $\mu\text{g/mL}),~0.18$   $\mu\text{g/mL}$  (range: 0.15 - 0.21  $\mu\text{g/mL})$  and 7.98  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (range:  $6.45 - 9.80 \ \mu g$  h/mL), respectively, in normal volunteers receiving a 3-hour intravenous infusion of 500 mg azithromycin at a concentration of 1 mg/mL. Similar pharmacokinetic values were obtained in patients hospitalized with CAP that received the same 3-hour dosage regimen for 2-5 days.

## Plasma concentrations ( $\mu$ g/mL) after the last daily intravenous infusion

	of 500 mg azithromycin [median (range)]										
Conc. +		Time after starting infusion (hr)									
Duration	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24		
2 mg/mL, 1 hr <sup>a</sup>	2.42 (1.71 – 5.12)	2.65 (1.94 – 6.03)	0.63 (0.21 – 1.07)	0.34 (0.18 – 0.87)	0.32 (0.16 – 0.69)	0.19 (0.12 – 0.58)	0.22 (0.10 - 0.61)	0.16 (0.09 – 0.46)	0.18 (0.07 – 0.60)		
1 mg/mL, 1 hr <sup>b</sup>	0.87 (0.76 – 1.16)	1.03 (0.83 – 1.19)	1.16 (0.87 – 1.36)	1.17 (0.86 – 1.35)	0.32 (0.26 – 0.47)	0.29 (0.23 – 0.35)	0.27 (0.23 – 0.34)	0.22 (0.17 – 0.26)	0.18 (0.15 – 0.21)		

#### a 500 mg (2 mg/mL) for 2-5 days in CAP patients <sup>b</sup> 500 mg (1 mg/mL) for 5 days in healthy subjects

#### The average CI<sub>t</sub> and Vd values were 10.18 mL/min/kg and 33.3 L/kg, respectively, in 18 normal volunteers receiving 1000 to 4000 mg doses given as 1 mg/mL over 2 hours.

Comparison of the plasma pharmacokinetic parameters following the 1st and 5th daily doses of 500 mg intravenous azithromycin shows only an 8% increase in  $C_{max}$  but a 61% increase in  $AUC_{24}$ reflecting the three-fold rise in  $C_{24}$  trough levels. In a multiple-dose study in 12 normal volunteers utilizing a 500 mg (1 mg/mL) one-hour intravenous

24 hours was about 11% after the first dose and 14% after the 5<sup>th</sup> dose. These values are greater than the reported 6% excreted unchanged in urine after oral azithromycin administration. **Special Populations** 

### Geriatrics:

When studied in healthy elderly subjects from age 65 to 85 years, the pharmacokinetic parameters of azithromycin in elderly men were similar to those in young adults; however, in elderly women, although higher peak concentrations (increased by 30 to 50%) were observed, no significant accumulation occurred. Renal Insufficiency:

Due to lack of data, **AZITHROMYCIN FOR INJECTION** should be used with caution in patients with hepatic and/or renal impairment (including patients on dialysis).

Hepatic Insufficiency Due to lack of data, **AZITHROMYCIN FOR INJECTION** should be used with caution in patients with

hepatic and/or renal impairment (including patients on dialysis)

# INDICATIONS AND CLINICAL USE

AZITHROMYCIN FOR INJECTION (azithromycin monohydrate) is indicated for the treatment of patients with infections caused by susceptible strains of the designated microorganisms in the conditions listed below. AZITHROMYCIN FOR INJECTION should be followed by oral administration of azithromycin as required (see DOSAGE AND ADMINISTRATION)

### Adults

Lower Respiratory Tract: Community-acquired pneumonia (CAP) due to Chlamydia pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae or Streptococcus pneumoniae in patients who require initial intravenous therapy.

Genitourinary Tract: Pelvic inflammatory disease (PID) due to Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae or Coumarin-Type Oral Anticoagulants Mycoplasma hominis in patients who require initial intravenous therapy. If anaerobic organisms are In clinical trials, azithromycin did not affect the prothrombin time response to a single dose of warfarin. suspected of contributing to the infection, an antimicrobial agent with anaerobic activity should be administered in combination with AZITHROMYCIN FOR INJECTION

antimicrobial therapy and follow-up tests for this disease should be initiated if infection is confirmed. Because some strains are resistant to azithromycin, appropriate culture and susceptibility tests should be initiated before treatment to determine the causative organism and its susceptibility to azithromycin. Therapy with AZITHROMYCIN FOR INJECTION may be initiated before results of these tests are known; once the results become available, antibiotic treatment should be adjusted accordingly

#### **CONTRAINDICATIONS**

AZITHROMYCIN FOR INJECTION (azithromycin monohydrate) is contraindicated in patients with hypersensitivity to azithromycin, erythromycin, any macrolide or ketolide antibacterial agent, or to any excipient listed in **PHARMACEUTICAL INFORMATION**.

## WARNINGS

Serious allergic reactions, including angioedema, anaphylaxis and dermatological reactions including Steven's Johnson syndrome and toxic epidermolysis have been reported rarely (with rare reports of fatalities) in patients on azithromycin therapy (see CONTRAINDICATIONS). Allergic reactions may occur during and soon after treatment with AZITHROMYCIN FOR INJECTION. Despite initially Administration of a single 600 mg dose of azithromycin had no effect on the pharmacokinetics of successful symptomatic treatment of the allergic symptoms, when symptomatic therapy was efavirenz given at 400 mg doses for 7 days.

discontinued, the allergic symptoms recurred soon thereafter in some patients without further azithromycin exposure. These patients required prolonged periods of observation and symptomatic treatment. 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.

Pseudomembranous colitis has been reported with nearly all antibacterial agents including azithromycin and may range in severity from mild to life-threatening. Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhea subsequent to the administration of antibacterial agents. 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.

In the absence of data on the metabolism and pharmacokinetics in patients with lysosomal lipid storage diseases (e.g., Tay-Sachs disease, Niemann-Pick disease) the use of AZITHROMYCIN FOR **INJECTION** in these patients is not recommended. Rare cases of acute hepatic necrosis requiring liver transplant or causing death have been reported

in patients following treatment with oral azithromycin. Intramuscular use of azithromycin is not recommended; extravasation of drug into the tissues may cause tissue injury.

# Intravenous Administration

General:

AZITHROMYCIN FOR INJECTION should be reconstituted and diluted as directed and administered as an intravenous infusion over not less than 60 minutes. Do not administer as an intravenous bolus or an intramuscular injection (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

#### PRECAUTIONS

## Due to lack of data, AZITHROMYCIN FOR INJECTION should be used with caution in patients with

hepatic and/or renal impairment (including patients on dialysis). AZITHROMYCIN FOR INJECTION should be reconstituted and diluted as directed and administered as an intravenous infusion over at least 60 minutes (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Local injection site reactions have been reported with the 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) (see ADVERSE REACTIONS). All volunteers who received infusate concentrations above 2.0 mg/mL experienced local I.V. site reactions, therefore, higher concentrations should be avoided

Prolonged cardiac repolarisation and QT interval, imparting a risk of developing cardiac arrhythmia and torsades de pointes, have been seen in treatment with other macrolides. A similar effect has been reported with azithromycin and can not be completely ruled out.

There is information that 'QT Related Adverse Events' may occur in some patients receiving azithromycin, although these adverse events have not been reported in clinical trials with azithromycin. There have been spontaneous reports from post-marketing experience of prolonged QT interval and torsades de pointes (see ADVERSE REACTIONS - Post-marketing Experience). These include but are not limited to: one AIDS patient dosed at 750 mg to 1 g daily experienced prolonged QT interval and torsades de pointes; a patient with previous history of arrhythmias who experienced torsades de pointes and subsequent myocardial infarction following a course of azithromycin therapy; and a pediatric case report of prolonged QT interval experienced at a therapeutic dose of azithromycin which reversed to normal upon discontinuation.

Use in Pregnancy: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. In animal studies at doses up to moderately maternally toxic dose concentrations (i.e., 200 mg/kg/day), no evidence of harm to the fetus due to azithromycin was found. AZITHROMYCIN FOR INJECTION should not be used during pregnancy unless the expected benefit to the mother outweighs any potential risk to the fetus. **Use in Nursing Mothers:** 

There are no data on secretion in breast milk. Azithromycin should not be used in the treatment of lactating women unless the expected benefit to the mother outweighs any potential risk to the infant. Because azithromycin may accumulate in breast milk over time with continued azithromycin therapy, dosage regimen for 5 days, the amount of administered azithromycin dose excreted in the urine in if the lactating mother is treated with AZITHROMYCIN FOR INJECTION, the breast milk should be expressed and discarded during treatment. Use in Children:

The safety and effectiveness of **AZITHROMYCIN FOR INJECTION** in children or adolescents under 16 years have not been established.

Use in Elderly: Pharmacokinetic studies with intravenous azithromycin have not been performed in the elderly. Based on clinical trials, there appear to be no significant differences in safety or tolerance of intravenous azithromycin between elderly (age  $\geq$  65) and younger subjects (ages 16 to  $\leq$  64).

#### Drug Interactions **Antacids**

Aluminum and magnesium containing antacids (Maalox®) reduce the peak serum levels but not the extent of azithromycin absorption. AZITHROMYCIN FOR INJECTION and these drugs should not be taken simultaneously Atorvastatin

In healthy volunteers, co-administration of atorvastatin (10 mg daily) and azithromycin (500 mg daily) did not alter plasma concentrations of atorvastatin (based on HMG CoA-reductase inhibition assav) Carbamazepine

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

Cetirizine In healthy male volunteers, co-administration of a 5-day regimen of azithromycin with cetirizine

20 mg at steady-state resulted in no pharmacokinetic interaction and no significant changes in the QT interval Cimetidine

Administration of cimetidine (800 mg) two hours prior to azithromycin had no effect on azithromycin absorption.

During the post-marketing period, there have been reports of potentiated a

to co-administration of azithromycin and coumarin-type oral anticoagulants Patients should have a serologic test for syphilis performed at the time of diagnosis. Appropriate Although a causal relationship has not been established, prudent medical practice dictates careful monitoring of prothrombin time in all patients treated with AZITHROMYCIN FOR INJECTION and warfarin concomitantly. Concurrent use of macrolides and warfarin in clinical practice has been associated with increased anticoagulant effects.

Cyclosporine In a pharmacokinetic study with healthy volunteers that were administered a 500 mg/day oral dose of azithromycin for 3 days and were then administered a single 10 mg/kg oral dose of cyclosporine, the resulting cyclosporine  $C_{max}$  and  $AUC_{0-5}$  were found to be significantly elevated. Consequently, caution should be exercised before considering concurrent administration of these drugs. If co-

administration of these drugs is necessary, cyclosporine levels should be monitored and the dose adjusted accordingly. Daily doses of 1200 mg azithromycin had no effect on the pharmacokinetics of didanosine.

Efavirenz

Efavirenz, when administered at a dose of 400 mg for seven days produced a 22% increase in the Cardiovasc C<sub>max</sub> of azithromycin administered as a 600 mg single dose. AUC was not affected.

Anorexia, constipation, dehydration, vomiting/diarrhea rarely resulting in Gastrointestinal: A single dose of 1200 mg azithromycin did not alter the pharmacokinetics of a single 800 mg oral dehydration, pancreatitis, pseudomembranous colitis, rare reports of tongue DRUG SUBSTANCE dose of fluconazole discoloration; Total exposure and half-life of 1200 mg azithromycin were unchanged and C<sub>max</sub> had a clinically General: Asthenia, paresthesia, fatique, muscle pain; insignificant decrease (18%) by co-administration with 800 mg fluconazole Genitourinary Interstitial nephritis, acute renal failure, nephrotic syndrome, vaginitis; Indinavir Hematopoietic: Thrombocytopenia A single dose of 1200 mg azithromycin had no significant effect on the pharmacokinetics of indinavir Abnormal liver function including drug-induced hepatitis and cholestatic Liver/Biliary: (800 mg indinavir t.i.d. for 5 days) jaundice has been reported. There have also been rare cases of hepatic necrosis Midazolam and hepatic failure, which have rarely resulted in death: In healthy volunteers (N=12), co-administration of azithromycin 500 mg/day for 3 days did not cause Aggressive reaction, anxiety, dizziness, hyperactivity, seizure, convulsions Nervous System: clinically significant changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single 15 mg dose nervousness, agitation and syncope; of midazolam Serious skin reactions including erythema multiforme, exfoliative dermatitis Skin/Appendages Nelfinavir Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

Co-administration of a single dose of 1200 mg azithromycin with steady-state nelfinavir (750 mg t.i.d.) produced an approximately 16% decrease in mean AUC<sub>0-8</sub> of nelfinavir and its M8 metabolite. Cmax was not affected. Co-administration of nelfinavir (750 mg t.i.d.) at steady-state with a single dose of 1200 mg

azithromycin increased the mean  $AUC_{0-\infty}$  of azithromycin by 113% and mean  $C_{max}$  by 136%. Dose adjustment of azithromycin is not recommended. However, close monitoring for known side effects of azithromycin, when administered with nelfinavir, is warranted. Rifabutin

Co-administration of azithromycin and rifabutin did not affect the serum concentrations of either drug. Sildenafil

In normal healthy male volunteers, there was no evidence of a statistically significant effect of azithromycin (500 mg daily for 3 days) on the AUC, Cmax, Tmax, elimination rate constant, or subsequent half-life of sildenafil or its principal circulating metabolite.

Current use of macrolides and theophylline has been associated with increases in the serum concentrations of theophylline. Azithromycin did not affect the pharmacokinetics of theophylline administered either as a single intravenous infusion or multiple oral doses at a recommended dose of 300 mg every 12 hours. There is one post-marketing report of supraventricular tachycardia associated with an elevated theophylline serum level that developed soon after initiation of treatment with azithromycin. Until further data are available, prudent medical practice dictates careful monitoring of plasma theophylline levels in patients receiving azithromycin and theophylline concomitantly. Trimethoprim/Sulfamethoxazole

Following administration of trimethoprim/sulfamethoxazole DS (160 mg/800 mg) for 7 days to healthy subjects, co-administration of 1200 mg azithromycin on Day 7 had no significant effects on peal concentrations or total exposure or urinary excretion of either trimethoprim or sulfamethoxazole. Serum concentrations of azithromycin following administration of a single 1200 mg dose after administration of trimethoprim/sulfamethoxazole DS for 7 days were similar to those produced following a 1200 mg dose of azithromycin in other studies

Zidovudine Single 1 g doses and multiple 1200 mg or 600 mg doses of azithromycin did not affect on the plasma pharmacokinetics or urinary excretion of zidovudine or its glucuronide metabolite. However, administration of azithromycin increased the concentrations of phosphorylated zidovudine in peripheral blood mononuclear cells.

Concomitant Therapy The following drug interactions have not been reported in clinical trials with azithromycin and no specific drug interaction studies have been performed to evaluate potential drug-drug interactions. Nonetheless, they have been observed with macrolide products, and there have been rare spontaneously reported cases with azithromycin and some of these drugs, in post-marketing experience. Until further data are developed regarding drug interactions, when AZITHROMYCIN FOR INJECTION and these drugs are used concomitantly, careful monitoring of patients is advised both during and for a short period following therapy:

Digoxin: Elevation of digoxin levels Disopyramide: Increases in pharmacological effects.

Ergotamine or dihydroergotamine: Acute ergot toxicity characterized by severe peripheral vasospasm and dysesthesia.

Triazolam: Decreases in the clearance of triazolam and increases in the pharmacologic effect of triazolam

Drugs metabolized by the cytochrome P450 system: Elevations of serum hexobarbital, cisapride, and phenytoin levels

Antihistamines: Prolongation of QT intervals, palpitations or cardiac arrhythmias with concomitant administration of astemizole or terfenadine. No data are available on the concomitant clinical use of azithromycin and gentamicin or other

amphiphilic drugs which have been reported to alter intracellular lipid metabolisn

# ADVERSE REACTIONS

Among adults receiving azithromycin intravenously, 1.2% of CAP, and 2% of PID patients discontinued treatment. Discontinuation rates were slightly higher for PID patients receiving concomitant metronidazole therapy (4%). In adults given 500 mg/day for 3 days, the discontinuation rate due to treatment-related side effects

was 0.4% Most of the side effects leading to discontinuation in patients on oral or intravenous therapy were related to the gastrointestinal tract, e.g., nausea, vomiting, diarrhea, along with abdominal pain, rashes and increases in aminotransferases and/or alkaline phosphatase levels in adult patients receiving intravenous azithromycin. Potentially serious treatment-related side effects including angioedema and cholestatic jaundice occurred in less than 1% of patients.

Intravenous/Oral Regimen: Adults The most common side effects (greater than 1%) in adult patients who received sequential I.V./oral azithromycin in studies of community-acquired pneumonia were related to the gastrointestina system: diarrhea/loose stools (4.3%), nausea (3.9%), abdominal pain (2.7%), and vomiting (1.4%). Approximately 12% of patients experienced a side effect related to the intravenous infusion; most common were pain at the site and/or during the infusion (6.5%) and local inflammation (3.1%). In adult women who received sequential I.V./oral azithromycin in studies of pelvic inflammatory disease, the most common side effects (greater than 1%) were related to the gastrointestina system. Diarrhea (8.5%) and nausea (6.6%) were most frequently reported, followed by vaginitis (2.8%), abdominal pain (1.9%), anorexia (1.9%), rash and pruritus (1.9%). When azithromycin was ered with metronidazole in these studies, a higher proportion of women experienced sieffects of nausea (10.3%), abdominal pain (3.7%), vomiting (2.8%) and application site reaction,

stomatitis, dizziness, or dyspnea (all at 1.9%). Side effects that occurred with a frequency of 1% or less included:

Gastrointestinal: dyspepsia, flatulence, mucositis, oral moniliasis, and gastritis

Nervous System: headache, somnolence bronchospasm Alleraic:

Special Senses: taste perversion

Post-marketing Experience:

Allergic

The following adverse experiences have been reported in patients under conditions (e.g., open trials, marketing experience) where a causal relationship is uncertain or in patients treated with significantly higher than the recommended doses for prolonged periods:

Arthralgia, edema, anaphylaxis (with rare reports of fatalities), serum sicknes urticaria, vasculitis, angioedema, pruritus;
Cardiac arrhythmias (including ventricular tachycardia), palpitations, hypotensio There have been rare reports of QT prolongation and <i>torsades de pointes</i>

patients receiving therapeutic doses of azithromycin, including a pediatric case report of QT interval prolongation which reversed to normal upon discontinuation (see Precautions)

### 500 x 360 mm

# **ARTWORK DETAIL LABEL**

BUYER / COUNTRY	STERIMAX INC		ACTUAL SIZE	500 x 360 mm	
PRODUCT	Azithromycin	for Injection	ARTWORK SIZE		
PACK		-	DESIGN/STYLE	Front & Back Printing. To be supplied in the folded 125 x 45 mm - Brand name facing front side	
COMPONENT	Pack Insert		SUBSTRATE	40 / 45 GSM paper.	
OLD ITEM CODE	1016325 Revised for: * Refer CC   1019928 1019928 1019928 1019928		COLOUR		
NEW ITEM CODE			SCHEME	Single colour	
ARTWORK VERSION	(R1)		COLOUR SHADES	Black	
SPECIAL INSTRUCTIONS	Printing cla	rity should be clear and s	sharp.		
* Change Control	No · -				

onange oontroi No	-						
PREPARED BY:	REVIEWE	D BY:	APPROV	ED BY:	APPROV	ED BY:	AUTHORISED BY:
PDC	PDC	<b>C</b>	MKT.	/BD	RA	D	QA
<u>CAUTION TO THE PRINTER</u> : Before processing, please ensure that the ARTWORK available in the CD is exactly in line with HARD COPY of the APPROVED ARTWORK provided to you. In case of any FONTS / DESIGN are Mis-matching with the APPROVED ARTWORK, please inform PDC for further action. DO NOT MAKE ANY CHANGE TO THE ARTWORK WITHOUT WRITTEN INSTRUCTIONS FROM PDC.							
FOR ARTWORK REVIS	ION PURPOSE	TO BE FILLED BY SCM (PLANNING)					
Revised Date:		Sign	N& Date:			Effective Date:	

Hearing disturbances including hearing loss, deafness and/or tinnitus, vertigo, Special Senses: taste/smell perversion and/or loss, abnormal vision. Laboratory Abnormalities:

#### Intravenous Therapy:

and I.V. dosing.

ADULTS

With an incidence of 4 - 6%, elevated ALT, AST, and creatinine.

With an incidence of 1 - 3% elevated LDH and bilirubin.

With an incidence of less than 1%, leucopenia, neutropenia, decreased platelet count, and elevated serum alkaline phosphatase

In multiple dose clinical trials involving more than 750 patients treated with sequential I.V./oral azithromycin less than 2% of patients discontinued therapy because of treatment-related liver enzyme abnormalities. When follow-up was provided, changes in laboratory tests appeared to be reversible for both oral

#### SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

Up to 15 grams cumulative dose of azithromycin over 10 days has been administered in clinical trials without apparent adverse effect.

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

## For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre. DOSAGE AND ADMINISTRATION

Due to lack of data, **AZITHROMYCIN FOR INJECTION** should be used with caution in patients with hepatic and/or renal impairment (including patients on dialysis)

AZITHROMYCIN FOR INJECTION must be reconstituted and diluted as directed, and administered as an intravenous infusion over at least 60 minutes. Do not administer as an intravenous bolus or an intramuscular injection (see WARNINGS) Intravenous therapy should be followed by oral azithromycin. The timing of the switch to oral therapy should be done at the discretion of the physician and in accordance with clinical response.

The infusate concentration and rate of infusion of AZITHROMYCIN FOR INJECTION should be either 1 ma/mL over 3 hours. or 2 ma/mL over 1 hour COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA: in patients who require initial intravenous therapy:

The recommended dose is 500 mg I.V. as a single daily infusion for at least 2 days followed by oral AZITHROMYCIN FOR INJECTION 500 mg: Each vial contains azithromycin monohydrate in a therapy at 500 mg daily to complete a 7-10 day course of therapy.

PELVIC INFLAMMATORY DISEASE: The recommended dose is 500 mg I.V. as a single daily infusion for at least 1 day followed by oral therapy at 250 mg daily to complete a 7 day course of therapy. Note: if anaerobic organisms are suspected of contributing to the infection, an antimicrobial agent with anaerobic activity should be administered in combination with AZITHROMYCIN FOR INJECTION.

#### **RECONSTITUTION DIRECTIONS** AZITHROMYCIN FOR INJECTION

administration for each drug.

	RECONSTITUTION	FOR AZITHROM	IYCIN FOR INJECTION	
Strength	Reconstitution Solution	Volume to be Added	Approximate Volume Available	Nominal Concentration
500 mg	Sterile Water for Injection	4.8 mL	5 mL	100 mg/mL

Prepare the initial solution of AZITHROMYCIN FOR INJECTION by adding 4.8 mL of Sterile Water for Injection to the 500 mg vial. Shake the vial until all of the drug is dissolved. Since the vial is evacuated. it is recommended that a standard 5 mL (non-automated) syringe be used to ensure that the exact volume of 4.8 mL is dispensed. Each mL of reconstituted solution contains azithromycin monohydrate equivalent to 100 mg azithromycin. Beconstitution solution is stable for 24 hours when stored below 30°C. The reconstituted solution must further be diluted prior to administration. Dilution of reconstituted solution: To provide azithromycin over a concentration range of

1.0 – 2.0 mg/mL, transfer 5 mL of the 100 mg/mL azithromycin solution into the appropriate amount of the following diluents: Final Infusion Concentration (mg/mL) Amount of Diluent (mL)

1.0 mg/mL	500 mL				
2.0 mg/mL	250 mL				
Appropriate Diluents					
0.9% Sodium Chloride Injection 5% Dextrose in Water for Injection 0.45% Sodium Chloride Injection Lactated Ringer's Injection 5% Dextrose in 0.45% Sodium Chloride Injection with 20mEq Potassium Chloride 5% Dextrose in Lactated Ringer's Injection					
5% Dextrose in 0.3% Sodium Chloride Injection 5% Dextrose in 0.45% Sodium Chloride Injection Normosol-M in 5% Dextrose					

or for 72 hours if stored under refrigeration (5°C). As with all parenteral drug products, intravenous admixtures should be inspected visually for clarity, particulate matter, precipitate, discoloration and leakage prior to administration, whenever solution and container permit. Solutions showing haziness. particulate matter, precipitate, discoloration or leakage should be discarded. Only limited data are available on the compatibility of AZITHROMYCIN FOR INJECTION with other intravenous substances, therefore additives or other medications should not be added to AZITHROMYCIN FOR INJECTION or infused simultaneously through the same intravenous line. If the same intravenous line is used for sequential infusion of several different drugs, the line should be flushed before and after infusion of AZITHROMYCIN FOR INJECTION with an infusion solution compatible with AZITHROMYCIN FOR INJECTION and with any other drug(s) administered via common line. If AZITHROMYCIN FOR INJECTION is to be given concomitantly with another drug,

each drug should be given separately in accordance with the recommended dosage and route of

Diluted solutions prepared in this manner are stable for 24 hours at or below room temperature (30°C).

# SteriMax Inc.

IIAN000.02

Front side printing



Proper Name:

Structural Formula:

Molecular Formula: C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> • H<sub>2</sub>O

Reconstitution Directions section).

Stability and Storage Recommendations:

Dry powder: Store at controlled room temperature (15 - 30°C).

(5°C). For single-use only. Discard any unused portion after use.

125°C

8.6

Molecular Weight: 767.02

Melting Point:

Description:

Solubility:

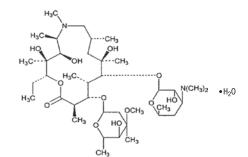
10 single use vials

pKa:

azithromycin monohydrate <u>Chemical Name(s):</u> (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-Dideoxy-3-Cnethyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3,4,10trihydroxy-3,5,6,8,10,12,14-heptamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-B-D-xvlo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6azacyclopentadecan-15-one monohydrate.

> 1-Oxa-6-azacyclopentadecan-15-one,13-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-0-methyl- $\alpha$ -L-*ribo*-hexopyranosyl) oxy-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3 5 6 8 10.12.14-heptamethyl-11-I3.4.6- trideoxy-3-(dimethylamino)  $\beta$ -D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy-[2R(2*R*\*,3*S*\*,4*R*\*,5*R*\*,8*R*\*,10*R*\*,11*R*\*, 12S\*,13S\*,14R\*)].

9-Deoxo-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A



Azithromycin monohydrate is a white to off-white, crystalline powder

COMPOSITION

AZITHROMYCIN FOR INJECTION contains azithromycin monohydrate equivalent to 500 mg of

azithromycin per vial. The non-medicinal ingredients include: 413.60 mg anhydrous citric acid

monohydrate equivalent to 100 mg azithromycin (see DOSAGE AND ADMINISTRATION,

Diluted solution: Stable for 24 hours at or below 30°C, or for 72 hours if stored under refrigeration

AVAILABILITY OF DOSAGE FORMS

lyophilized form equivalent to 500 mg azithromycin for injection. Provides 500 mg/5 mL (100 mg/mL)

azithromycin USP when reconstituted as directed (See Reconstitution Directions). Cartons of

and sodium hydroxide for pH adjustment. After reconstitution, each mL contains azithromycin

Azithromycin monohydrate is soluble in alcohol and methylene dichloride.



F-01-R3/PDC-001

Mississauga, Ontario L4W 4M8



# <sup>Pr</sup>Azithromycine pour injection 500 mg d'azithromycine USP (sous forme d'azithromycine monohydrate) par fiole

Poudre lyophilisée stérile Une fois reconstituée, pour administration intraveineuse seulement Norme USP

# CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

### Antibiotique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

AZITHROMYCINE POUR INJECTION, un antibiotique de type macrolide appartenant au sous-groupe des azalides, exerce son effet antibactérien en se fixant à la sous-unité 50S des ribosomes des bactéries sensibles, où il inhibe la synthèse des protéines Le passage rapide de l'azithromycine du sang aux tissus lui permet d'atteindre une concentration nettement plus élevée dans les tissus que dans le plasma (jusqu'à 50 fois la concentration mesurée dans le plasma). La biodisponibilité absolue de l'azithromycine est d'environ 37 %.

Caractéristiques pharmacocinétiques chez l'adulte La concentration plasmatique de l'azithromycine diminue en suivant une courbe polyphasique. ce qui se traduit par une demi-vie terminale moyenne de 68 heures. La demi-vie prolongée de l'azithromycine est probablement attribuable à sa forte pénétration dans les tissus, suivie de sa libération des mêmes tissus. La longue demi-vie tissulaire et le large volume de distribution de l'azithromycine résultent de son absorption intracytoplasmique et de sa mise en réserve sous forme

de complexes phospholipidiques lysosomiaux L'excrétion biliaire de l'azithromycine, surtout sous forme inchangée, est la principale voie d'élimination de cet antibiotique. En l'espace d'une semaine, environ 6 % de la dose administrée oralement est excrétée dans l'urine sous forme inchangée.

Chez des patients hospitalisés pour une pneumonie d'origine extra-hospitalière (PEH) ayant reçu 500 mg d'azithromycine à la concentration de 2 mg/mL par perfusion intraveineuse en 1 heure durant 2 à 5 jours, on a calculé une médiane de la concentration maximale (C\_{max}) de 3,00  $\mu\text{g/mL}$ (écart : 1,70 à 6,00 µg/mL) alors que la concentration minimale par 24 heures se chiffrait à 0,18 µg/mL (écart : 0,07 à 0,60 µg/mL) et l'ASC<sub>0-24</sub>, à 8,50 µg•h/mL (écart : 5,10 à 19,60 µg•h/mL). La médiane de la C<sub>max</sub>, la concentration minimale par 24 heures et l'ASC<sub>0-24</sub> se chiffraient à 1,20  $\mu$ g/mL (écart : 0,89 à 1,36 µg/mL), 0,18 µg/mL (écart : 0,15 à 0,21 µg/mL) et 7,98 µg•h/mL (écart : 6,45 à 9,80 µg•h/mL) spectivement chez des volontaires sains ayant reçu 500 mg d'azithromycine à la concentration de 1 mg/mL sous forme d'une perfusion intraveineuse en 3 heures. On a obtenu des paramètres pharmacocinétiques similaires chez des patients hospitalisés pour une PEH qui ont reçu le même traitement en 3 heures, durant 2 à 5 iours.

Concentrations plasmatiques (µg/mL) après la dernière perfusion intr	aveineuse
de 500 mg d'azithromycine par jour [médiane (écart)]	

Concentration		Durée (en h) après le début de la perfusion								
+ durée	0,5	1	2	3	4	6	8	12	24	
2 mg/mL, 1 hr <sup>a</sup>	2,42 (1,71 – 5,12)	2,65 (1,94 - 6,03)	0,63 (0,21 - 1,07)	0,34 (0,18 – 0,87)	0,32 (0,16 - 0,69)	0,19 (0,12 – 0,58)	0,22 (0,10 - 0,61)	0,16 (0,09 - 0,46)	0,18 (0,07 – 0,60)	
1 mg/mL, 1 hr <sup>b</sup>	0,87 (0,76 – 1,16)	1,03 (0,83 – 1,19)	1,16 (0,87 – 1,36)	1,17 (0,86 – 1,35)	0,32 (0,26 - 0,47)	0,29 (0,23 - 0,35)	0,27 (0,23 – 0,34)	0,22 (0,17 – 0,26)	0,18 (0,15 – 0,21)	
0 ( 0	500 mg (2 mg/mL) durant 2 à 5 jours chez des patients atteints de PEH									

## <sup>b</sup> 500 mg (1 mg/mL) durant 5 jours chez des sujets sains

La Cl+ et le Vd movens ont été de 10.18 mL/min/kg et de 33,3 L/kg respectivement chez 18 volontaires sains ayant reçu des doses de 1000 à 4000 mg à raison de 1 mg/mL en l'espace de 2 heures. Quand on compare les paramètres pharmacocinétiques du médicament dans le plasma après les 1re et 5e doses quotidiennes de 500 mg d'azithromycine administrées par la voie intraveineuse, or constate une hausse de 8 % seulement de la Cmax, mais une hausse de 61 % de l'ASC $_{0-24}$ , qui reflète la hausse par un multiple de 3 de la concentration minimale par 24 heures (C24). Au cours d'un essai à doses multiples chez 12 volontaires sains ayant reçu 500 mg d'azithromycine (1 mg/mL) par perfusion intraveineuse en 1 heure durant 5 jours, la proportion d'azithromycine

excrétée dans l'urine de 24 heures a été d'environ 11 % après la 1<sup>re</sup> dose et de 14 % après la 5<sup>e</sup> dose. Ces taux sont supérieurs au taux de 6 % d'azithromycine excrétée sous forme inchangée dans l'urine après administration par la voie orale Populations spéciales

# Caractéristiques pharmacocinétiques chez la personne âgée

Administration intraveineuse

Au cours des essais menés auprès de sujets en santé âgés de 65 à 85 ans, les paramètres pharmacocinétiques de l'azithromycine chez les hommes âgés ont été semblables à ceux relevés chez les jeunes adultes. Cependant, chez les femmes âgées, même si les concentrations maximales étaient plus élevées (de 30 à 50 %), il n'y a pas eu d'accumulation importante du produit.

Caractéristiques pharmacocinétiques en présence d'insuffisance rénale Comme on dispose de peu de données sur l'administration d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (y compris ceux sous dialyse), il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION à ces patients.

Caractéristiques pharmacocinétiques en présence d'insuffisance hépatique Comme on dispose de peu de données sur l'administration d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (y compris ceux sous dialyse), il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION à ces patients.

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

AZITHROMYCINE POUR INJECTION est indiqué pour le traitement des infections énumérées ci-dessous quand elles sont causées par des souches sensibles des micro-organismes énumérés. On recommande de faire suivre l'administration intraveineuse d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION de son administration orale, au besoin (voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) CHEZ L'ADULTE

#### Infections des voies respiratoires inférieures

Les pneumonies extra-hospitalières attribuables à *Chlamydia pneumoniae,* à *Haemophilus influenzae*, à Moraxella catarrhalis, à Legionella pneumophila, à Mycoplasma pneumoniae ou à Streptococcus pneumoniae, chez les patients ayant besoin d'un traitement initial par la voie intraveineuse. Infections génito-urinaires

Les infections génitales hautes à Chlamvdia trachomatis, à Neisseria gonorrhœae ou à Mycoplasma hominis chez les patientes ayant besoin d'un traitement initial par la voie intraveineuse. Quand on Au cours d'une étude pharmacocinétique sur l'interaction médicamenteuse effectuée chez des soupçonne la présence d'une bactérie anaérobie, on doit administrer un antibiotique efficace contre ce genre de bactéries en association avec AZITHROMYCINE POUR INJECTION. Au moment du diagnostic, il convient d'effectuer des analyses sérologiques pour dépister la **AZITHROMYCINE POUR INJECTION**.

présence de syphilis. Si les résultats confirment la présence de cette infection, il faut administrer l'antibiothérapie appropriée et effectuer des analyses de contrôle. Comme certaines souches de micro-organismes sont résistantes à l'azithromycine, il convient

d'effectuer les cultures et les antibiogrammes appropriés avant le traitement, afin de determiner le micro-organisme en cause et sa sensibilité à l'azithromycine. On peut toutefois amorcer le traitement par AZITHROMYCINE POUR INJECTION avant de connaître les résultats des épreuves. On modifier l'antibiothérapie au besoin, en fonction des résultats obtenus.

# **CONTRE-INDICATIONS**

AZITHROMYCINE POUR INJECTION est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout antibiotique de la famille des macrolides, dont le kétolide, ou à tout excipient énuméré dans la section RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.

### MISE EN GARDE

On a rapporté, quoique très peu souvent, des réactions allergiques graves, y compris des cas (rarement mortels) d'œdème angioneurotique, d'anaphylaxie et de réactions dermatologiques, notamment le surveiller attentivement le temps de prothrombine chez tous les patients traités par AZITHROMYCINE

syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse), chez des patients traités par AZITHROMYCINE POUR INJECTION (voir la rubrique CONTRE-INDICATIONS). Des réactions allergiques peuvent survenir pendant ou peu après un traitement par AZITHROMYCINE POUR INJECTION. Malgré un traitement initial efficace des symptômes d'allergie, ces derniers sont réapparus dès l'abandon du traitement symptomatique chez certains patients, même s'ils ne prenaient plus d'azithromycine; leur état a requis de longues périodes de surveillance et un traitement symptomatique. En cas de reaction allergique, on devrait donc interrompre l'administration de l'antibiotique et établir un traitement approprié. Les médecins doivent tenir compte du fait que les symptômes d'allergie peuvent réapparaître lorsqu'on interrompt le traitement symptomatique. Presque tous les antibactériens, y compris AZITHROMYCINE POUR INJECTION, ont déjà entraîné des cas de colite pseudo-membraneuse, d'intensité bénigne à très grave, c'est-à-dire pouvant menacer la vie du patient. Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui souffrent de diarrhée après avoir reçu un antibiotique. Le traitement par un antibiotique perturbe la flore normale du côlon et peut favoriser ainsi la prolifération des germes du genre Clostridium. Or, les études révèlent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est la cause principale de la « colite associée à l'antibiothérapie ». Une fois le diagnostic de colite pseudo-membraneuse établi, il faut prendre les mesures thérapeutiques qui s'imposent. Ainsi, dans les cas bénins, le seul abandon du traitement permet habituellement d'enrayer la colite pseudo-membraneuse. En présence d'une atteinte modérée ou grave, on peut envisager l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments

protéiniques et d'un antibiotique efficace contre Clostridium difficile. Étant donné qu'on ne dispose d'aucune donnée sur la biotransformation et la pharmacocinétique L'administration d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine n'a pas modifié les parameters d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION chez les patients souffrant de dyslipidoses (p. ex., maladies de Tay-Sachs et de Niemann-Pick), on déconseille l'emploi d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION chez ces patients.

On a rapporté de rares cas de nécrose hépatique aiguë ayant nécessité une transplantation hépatique ou ayant causé la mort chez des patients qui suivaient un traitement à l'azithromycine par voie orale. On déconseille d'administrar l'azithromycine par la voie intramusculaire : tout épanchement du médi-L'administration d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine n'a eu aucun effet notable sur les cament dans les tissus peut entraîner des lésions. Administration par voie intraveineuse

On recommande de reconstituer et de diluer l'azithromycine pour injection selon les directives et de l'administrer par perfusion intraveineuse en l'espace d'au moins 60 minutes. Ne pas administrer sous forme de bolus intraveineux ni par voie intramusculaire (voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION. AZITHROMYCINE POUR INJECTION. POUR INJECTION INTRAVEINEUSE).

### PRÉCAUTIONS

Comme on dispose de peu de données sur l'administration d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION par injection aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (y compris ceux sous dialyse), I faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION par injection à ces patients.

On recommande de reconstituer et de diluer AZITHROMYCINE POUR INJECTION, POUR INJECTION selon les directives et de l'administrer par perfusion intraveineuse en l'espace d'au moins 60 minutes (voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

On a rapporté des réactions au point d'injection après l'administration intraveineuse d'AZITHRO-MYCINE POUR INJECTION. La fréquence et la gravité de ces réactions n'ont pas varié quand on a administer 500 mg d'azithromycine en 1 heure (2 mg/ml, sous forme d'une solution pour perfusion de 250 mL) (voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES). Tous les volontaires ayant reçu le médicament à une concentration supérieure à 2,0 mg/mL ont fait une réaction au point d'injection; par conséquent, il est recommandé d'éviter de telles concentrations.

Durant le traitement par d'autres macrolides, il peut survenir un prolongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT qui entraîne un risque d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes. Un effet similaire a déjà été signalé avec l'azithromycine; on ne peut donc totalement écarter la possibilité que cet effet se produise avec l'azithromycine. Des manifestations indésirables associées à l'intervalle QT peuvent se produire chez certains patients prenant de l'azithromvcine, bien qu'on n'en ait pas signalées au cours des essays cliniques portant sur l'azithromycine. Après la commer ialisation du produit, des rapports spontanés ont fait état d'un prolongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes (voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES - Données postérieures à la rcialisation). On a rapporté entre autres les cas suivants : un prolongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes chez un sidéen qui avait reçu de 750 mg à 1 g d'azithromycine par jour; des torsades de pointes suivies d'un infarctus du myocarde après un traitement par l'azithromycine chez un patient ayant des antécédents d'arythmies; un prolongement de l'intervalle QT, qui est revenu à la normale après l'arrêt du traitement, chez un enfant prenant une dose thérapeutique d'azithromycine. Administration durant la grossesse

Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte. Durant des essais menés chez l'animal et portant sur des doses qui atteignaient la dose entraînant des manifestations nodérées de toxicité chez les mères (c.-à-d. 200 mg/kg/jour), on n'a observé aucun effet nocif imputable à l'azithromycine chez les fœtus. Il ne faut administrer AZITHROMYCINE POUR INJECTION à la femme enceinte que si les bienfaits escomptés pour cette dernière l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

Administration durant l'allaitement Il n'existe pas de données sur la sécrétion d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION dans le lait maternel. Il ne faut administrer l'azithromycine à la mère qui allaite que si les bienfaits escomptés pour cette dernière l'emportent sur les risques éventuels pour le nourrisson. Comme l'azithromycine peut s'accumuler dans le lait maternel durant l'emploi continu d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION, la mère qui allaite doit exprimer et jeter son lait durant le traitement par AZITHROMYCINE POUR INJECTION.

Administration aux enfants Le profil d'innocuité et d'efficacité d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans n'a pas été établi. Administration aux personnes âgées

On n'a pas encore mené d'études pharmacocinétiques de l'azithromycine administrée par voie intraveineuse chez la personne âgée. D'après les essais cliniques, il ne semble pas y avoir de différence notable quant à l'innocuité et à la tolérabilité de l'azithromycine administrée par voie intraveineus chez les personnes âgées ( $\geq$  65 ans) comparativement aux sujets plus jeunes (de 16 à  $\leq$  64 ans). Interactions médicamenteuses

# Antiacides

D'ordre general

Les antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium (Maalox®) diminuent la concentration nlasmatique maximale de l'azithromycine, mais n'en modifient pas le taux d'absorption. On déconseille d'administrer ces médicaments et AZITHROMYCINE POUR INJECTION en concomitance. Atorvastatine

Chez des volontaires en santé, l'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg/jour) et d'azithromycine (500 mg/jour) n'a eu aucun effet sur la concentration plasmatique de l'atorvastatine (d'après des mesures de l'inhibition de l'HMG CoA-réductase). Carbamazépine

volontaires sains, on n'a observé aucun effet d'importance clinique sur les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de son métabolite actif chez les sujets traités en concomitance par Cétirizine

Chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration d'azithromycine pendant 5 jours en concomitance avec la cétirizine (20 mg) parvenue à l'état d'équilibre n'a entraîné ni interaction pharmacocinétique ni variation significative de l'intervalle QT. Cimétidine

### L'administration de cimétidine (800 mg) deux heures avant AZITHROMYCINE POUR INJECTION n'a pas modifié le taux d'absorption de l'azithromycine

Anticoagulants oraux de type coumarinique Lors des essais cliniques, AZITHROMYCINE POUR INJECTION n'a pas modifié le temps de prothrombine après l'administration d'une dose de warfarine

Depuis la mise sur le marché, on a rapporté des cas où l'administration concomitante d'azithromycine et d'agents oraux de type coumarinique s'était accompagnée d'une potentialisation de l'effet anticoagulant de ces derniers.

Bien que la relation de cause à effet n'ait pu être établie, le médecin doit faire preuve de prudence et

POUR INJECTION et la warfarine en concomitance. L'emploi simultané d'un macrolide et de warfarine AZITHROMYCINE POUR INJECTION par la voie intraveineuse. Parmi les effets indésirables s'est associé en clinique à une augmentation de l'effet anticoagulan potentiellement dangereux associés au traitement, on compte l'œdème angioneurotique et l'ictère cholostatique qui se sont produits chez moins de 1 % des patients.

Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique effectuée auprès de volontaires en bonne santé qui ont reçu 500 mg par jour d'azithromycine par voie orale pendant 3 jours, puis une dose unique de 10 mg/kg de cyclosporine par voie orale, on a noté une nette augmentation de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-5</sub> de la cyclosporine. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence si on songe à administrer ces deux médicaments en concomitance. Le cas échéant, la concentration plasmatique de la cyclosporine doit être surveillée, et la dose aiustée au besoin.

Des doses quotidiennes de 1200 mg d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION n'ont pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la didanosine

Ffavirenz L'éfavirenz, administré à raison de 400 mg pendant 7 jours, a entraîné une augmentation de 22 % de la  $C_{max}$  de l'azithromycine, administrée à raison d'une dose unique de 600 mg. L'ASC de l'azithromycine n'a pas été affectée.

L'administration d'une dose unique de 600 mg d'azithromycine n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de l'éfavirenz, administré à raison de 400 mg pendant 7 jours.

pharmacocinétiques du fluconazole, administré par voie orale à raison d'une dose unique de 800 mg. Après l'administration concomitante d'une dose de 800 mg de fluconazole, l'exposition totale à l'azithromycine (1200 mg) et sa demi-vie sont demeurées inchangées, et la C<sub>max</sub> de l'azithromycine a subi une baisse négligeable sur le plan clinique (18 %).

paramètres pharmacocinétiques de l'indinavir (à 800 mg 3 f.p.j. pendant 5 jours). Midazolam

Chez des volontaires en santé (n = 12), l'administration concomitante d'une dose unique de 15 mg de midazolam et d'un traitement de 3 jours par l'azithromycine (500 mg/jour) n'a entraîné aucune variation cliniquement significative de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie du midazolam

L'administration concomitante d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine et de 750 mg 3 f.p.j. de nelfinavir a entraîné une réduction d'environ 16 % de l'ASC<sub>0-8</sub> movenne de la concentration parvenue à l'état d'équilibre du nelfinavir et de son métabolite M8. La C<sub>max</sub> n'a pas été affectée. L'administration concomitante de 750 mg 3 f.p.j. de nelfinavir et d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine a entraîné une augmentation de l'ASC $_{0-\infty}$  moyenne de la concentration parvenue à l'état d'équilibre de l'azithromycine de 113 %, et de sa C<sub>max</sub> moyenne, de 136 %. Dans les cas où l'azithromycine est administrée coniointement avec du nelfinavir, on ne recommande

pas d'ajuster la dose d'azithromycine; cependant, on conseille de surveiller étroitement les patients pour déceler, le cas échéant, les effets indésirables connus de l'azithromycine.

L'administration concomitante d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION et de rifabutine n'a pas modifié la concentration plasmatique de ces médicaments Sildénafi

Chez des volontaires sains de sexe masculin, on n'a relevé aucune donnée indiquant un effet statistiquement significatif de l'azithromycine (500 mg/jour durant 3 jours) sur l'ASC, la C<sub>max</sub>, le T<sub>m</sub> la constante de la vitesse d'élimination ou la demi-vie subséquente du sildénafil ou de son principal métabolite circulant

## Théophylline

L'administration concomitante de macrolides et de théophylline est associée à une hausse de la concentration plasmatique de la théophylline. Cependant, AZITHROMYCINE POUR INJECTION n'a pas altéré la pharmacocinétique de la théophylline administrée en une seule dose par perfusior intraveineuse ou en doses orales multiples, à raison de 300 mg toutes les 12 heures. Après la commercialisation d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION, on a rapporté un cas de tachycardie supraventriculaire associée à une hausse de la concentration plasmatique de théophylline, survenue peu après l'amorce d'un traitement par AZITHROMYCINE POUR INJECTION. D'ici à ce que l'on dispose de données plus exhaustives, la prudence dicte une surveillance attentive de la concentration plasmatique de la théophylline chez les patients qui reçoivent **AZITHROMYCINE POUR INJECTION** et de la théophylline en concomitance

## Association triméthoprime-sulfaméthoxazol

Le 7<sup>e</sup> et dernier jour d'administration d'une association triméthoprime-sulfaméthoxazole à double concentration (160 mg/800 mg) à des sujets en bonne santé, l'administration concomitante de 1200 mg d'azithromycine n'a eu aucun effet notable sur la concentration maximale du triméthoprime t du sulfaméthoxazole, ni sur leur excrétion urinaire et l'exposition totale à ces deux substances. À la suite de l'administration de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole à double concentration pendant 7 jours, les concentrations plasmatiques de l'azithromycine obtenues après l'administration d'une dose unique de 1200 mg ont été semblables à celles obtenues à la suite de l'administration de la même dose d'azithromycine dans d'autres essais

Zidovudine Des doses uniques de 1 g et des doses multiples de 1200 mg ou de 600 mg d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION n'ont pas modifié la pharmacocinétique plasmatique ni l'excrétion urinaire de la zidovudine et de son métabolite glucuronoconiugué. Cependant, l'administration d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION a augmenté la concentration de la zidovudine phosphorylée dans les mono-

#### ucléaires du sang circulant Traitements concomitants

Au cours des essais cliniques sur AZITHROMYCINE POUR INJECTION, on n'a relevé aucune des interactions médicamenteuses mentionnées ci-dessous. Cependant, on n'a pas mené d'études systématiques pour évaluer les interactions médicamenteuses potentielles. Ces interactions ont été néanmoins observées avec d'autres macrolides et on a rapporté de rares cas d'interaction entre certains de ces médicaments et AZITHROMYCINE POUR INJECTION, après la commercialisation de celui-ci. Par conséquent, d'ici à ce que l'on dispose de plus de données sur les interactions possibles entre ces médicaments et AZITHROMYCINE POUR INJECTION, en cas de traitement concomitant, on recommande de garder le patient sous étroite surveillance pendant le traitement et durant une courte période par la suite.

CHEZ L'ADULTE Digoxine : Il y a eu augmentation de la concentration de digoxine On doit reconstituer et diluer AZITHROMYCINE POUR INJECTION pour injection conformément aux Disopyramide : On a observé une augmentation des effets pharmacodynamiques de ce produit. directives avant de l'administrer par perfusion intraveineuse sur une période d'au moins 60 minutes Ne pas administrer sous forme de bolus intraveineux ni par voie intramusculaire (voir / **Ergotamine et dihydrærgotamine :** On a rapporté une intoxication aiguë à l'ergot se caractérisant rubrique MISES EN GARDE), Le traitement intraveineux par A7ITHROMYCINE POUR INJECTION par des angiospasmes périphériques importants et de la dysesthésie. devrait être suivi du traitement par la voie orale. Le passage au traitement par la voie orale se fait au Triazolam : On a observé une diminution de la clairance du triazolam et une augmentation de l'effet moment jugé opportun par le médecin, selon la réponse du patient au médicament. pharmacodynamique de ce produit.

Médicaments métabolisés par l'intermédiaire du cytochrome P450 : On a noté une augmentation des concentrations plasmatiques de l'hexobarbital, du cisapride et de la phénytoïne.

arvthmies cardiagues par suite de l'administration concomitante d'astémizole ou de terfénadine. On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration concomitante d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION et de gentamicine ou d'autres médicaments amphophiles qui, selon certains rapports, altéreraient le métabolisme lipidique intracellulaire.

### EFFETS INDÉSIRABLES

D'ordre general Parmi les adultes ayant reçu AZITHROMYCINE POUR INJECTION par la voie intraveineuse, 1,2 % des sujets attaints d'une PEH et 2 % des sujets atteints d'une infection génitale haute ont dû abandonner le traitement. Le taux d'abandon a été légèrement plus élevé chez les patientes atteintes d'une infection génitale haute qui recevaient du métronidazole en concomitance (4 %).

AZITHROMYCINE POUR INJECTION Chez des adultes ayant reçu 500 mg/jour d'azithromycine durant 3 jours, le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables associés au traitement a été de 0,4 %. RECONSTITUTION D'AZITHROMYCINE POUR INJECTION POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE Pour les deux voies d'administration (orale et intraveineuse), la plupart des effets indésirables Solution de Volume à Volume approximatif Concentratio avant entraîné l'abandon étaient de nature digestive, tels que nausées, vomissements, diarrhée Concentration reconstitution ajouter nominale obtenu associée à des douleurs abdominales; on a observé aussi des cas d'éruption cutanée et de hausse Eau stérile pou des taux des transaminases ou de la phosphatase alcaline chez des patients adultes qui recevaient 500 mg 4.8 mL 5 mL 100 mg/mL iniection

# 500 x 360 mm

			ART	WO]	RK DETA	IL L	ABEL
<b>BUYER / COUNTRY</b>	STERIMAX IN	STERIMAX INC			ACTUAL SIZE	500 x 3	
PRODUCT	Azithromycin	for Injection			ARTWORK SIZE	Same S	
PACK					DESIGN/STYLE		& Back Printing. To 15 mm - Brand nam
COMPONENT	Pack Insert				SUBSTRATE	40 / 45	GSM paper.
OLD ITEM CODE	1016325	Revised for: *	* Refer CC		COLOUR	0.1	
NEW ITEM CODE	1019928				SCHEME	Single	colour
ARTWORK VERSION	(R1)			COLOUR SHADES	E	Black	
SPECIAL INSTRUCTIONS							
* Change Control	No.: -						
PREPARED BY: REVIEWE			D BY:	A	PPROVED	/ED BY: APP	
PDC		PDC	;	MKT./BD		)	RAI
CAUTION TO THE							
of the APPROV please inform PDC	ED ARTWOR for further a	K provided t ction. DO NC	o you. In c DT MAKE A	ase of NY CI	f any FONTS / I HANGE TO THE	DESIGN E ARTW	are Mis-matchin ORK WITHOUT V
FOR ARTWORK REVISION PURPOSE TO BE FILLED BY SC					ED BY SCM		

Sign & Date:

Revised Date:

#### Traitement par les voies orale et intraveineuse chez l'adulte Au cours des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents (> 1 %) chez des patients

adultes atteints d'une pneumonie extra-hospitalière qui ont reçu un traitement séquentiel (i.v. oral) par AZITHROMYCINE POUR INJECTION ont été de nature digestive : diarrhée ou selles molles (4.3 %), nausées (3.9 %), douleurs abdominales (2.7 %) et vomissements (1.4 %). Environ 12 % des patients ont subi un effet indésirable attribuable à la perfusion intraveineuse : la plupart du temps, il s'est agi d'une douleur au point d'injection ou durant la perfusion (6,5 %) et d'une inflammation locale (3.1 %).

Chez des femmes adultes qui ont reçu un traitement séquentiel i.v. – oral par AZITHROMYCINE POUR INJECTION au cours d'essais cliniques sur les infections génitales hautes, les effets indésirables les plus fréquents (>1 %) ont été de nature digestive. La diarrhée (8,5 %) et les nausées (6,6 %) ont été les plus fréquentes, suivies de la vaginite (2,8 %), des douleurs abdominales (1,9 %), de l'anorexie (1,9 %), des éruptions cutanées et du prurit (1,9 %). Au cours des mêmes essais, quand 'azithromycine a été administrée en concomitance avec du métronidazole, une proportion plus élevée de femmes ont subi les effets indésirables suivants : nausées (10.3 %), douleurs abdominales (3,7 %), vomissements (2,8 %) et enfin, réaction au point d'injection, stomatite, étourdissements ou

dyspnée (1,9 % chacun). Les effets indésirables suivants sont apparus à une fréquence de 1 % ou moins Appareil digestif : dyspepsie, flatulence, mucosite, muguet et gastrite

*Système nerveux* : céphalée et somnolence

#### bronchospasmes Alleraies : Organes sensoriels : dysgueusie

Données postérieures à la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans certaines situations (p. ex., étude sans insu usage commercial) où la relation de cause à effet est incertaine ou encore, chez des patients qui ont reçu durant de longues périodes des doses beaucoup plus élevées que les doses recommandées

Allergies arthralgie, œdème, anaphylaxie (y compris de rares cas mortels maladie sérique, urticaire, vascularite, œdème angioneurotique et prurit Appareil cardiovasculaire : arythmie (v compris tachycardie ventriculaire), palpitations et hypotension: on a rapporté de rares cas de prolongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe chez des patients recevant des doses thérapeutiques d'azithromycine, notamment un prolongement de l'intervalle QT qui est revenu à la normale après l'arrêt du traitement, chez un enfant (voir la rubrique PRÉCAUTIONS). Appareil digestif anorexie, constipation, déshydratation, vomissements et diarrhée évoluant rarement vers une déshydratation, pancréatite, colite pseudomembraneuse et de rares cas de changement de couleur de la langue asthénie, paresthésie, fatigue et douleurs musculaires néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique Appareil génito-urinaire :

et vaginite Système hématopoïétique : thrombopénie

- Foie et voies biliaires : des altérations de la fonction hépatique, y compris des cas d'hépatite médicamenteuse et d'ictère cholostatique, ont été rapportées; on a également rapporté de rares cas de nécrose hépatique et d'insuffisance épatique, qui ont rarement entraîné la mort. Système nerveux réaction d'agressivité, anxiété, étourdissements, hyperactivité, crise
- épileptique, convulsions, nervosité, agitation et syncope Peau et annexes réactions cutanées graves, y compris érythème polymorphe, érythrodermie exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) Organes sensoriels troubles de l'audition, y compris surdité partielle, surdité ou acouphènes
- vertiges, altération ou perte du goût et/ou de l'odorat et vision anormale nomalies des résultats d'analyse

## Traitement par la voie intraveineuse

Fréquence de 4 à 6 % : Hausse des taux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et de la créatininémie Fréquence de 1 à 3 % : Hausse du taux de LDH et de la bilirubinémie.

Fréquence < 1 %: Leucopénie, neutropénie, baisse du nombre de plaquettes et hausse du taux sérique de la phosphatase alcaline.

Au cours d'essais cliniques à doses multiples menés chez plus de 750 patients traités par AZITHROMYCINE POUR INJECTION administré par la voie i.v. suivie de la voie orale, moins de 2 % des patients ont abandonné le traitement à la suite d'anomalies des taux d'enzymes hépatiques qui ont été associées au traitement.

Selon les résultats de suivi qui ont été obtenus, les variations des résultats d'analyse seraient réversibles avec les deux voies d'administration (i.v. et orale). SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

u cours d'essais cliniques, on a administré jusqu'à 15 grammes d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION sur une période de 10 jours sans observer d'effets nocifs. Les réactions indésirables rapportées chez les sujets ayant pris des doses supérieures à celles recommandées se sont révélées semblables à celles observées aux doses normales. En cas de surdosage, on recommande de soulager les symptômes et d'appliquer le traitement d'appoint habituel.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Général Comme on dispose de peu de données sur l'administration d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION par injection aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (y compris ceux sous dialyse), il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION par injection à ces patients.

n recommande d'administrer AZITHROMYCINE POUR INJECTION à la concentration en 3 heures ou de 2 mg/mL en 1 heure. PNEUMONIE EXTRA-HOSPITALIÈRE chez les patients nécessitant un traitement initial par la

voie intraveineuse On recommande une perfusion i.v. quotidienne unique de 500 mg durant 2 jours au moins, suivie d'un traitement par la voie orale à raison de 500 mg par jour pour une durée totale de traitement de 7 à 10 jours.

## INFECTIONS GÉNITALES HAUTES

On recommande une perfusion i.v. quotidienne unique de 500 mg durant 1 jour au moins, suivie d'un traitement par la voie orale à raison de 250 mg par jour pour une durée totale de traitement de 7 jours. À noter : Quand on soupçonne la présence d'une bactérie anaérobie, on doit administrer un antibiotique efficace contre ce genre de bactéries en association avec AZITHROMYCINE POUR INJECTION.

# **DIRECTIVES POUR LA RECONSTITUTION**

injection) en ajoutant 4,8 mL d'eau stérile pour injection à la fiole contenant 500 mg d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION. Bien agiter la fiole jusqu'à dissolution complète du médicament. Puisque e contenu de la fiole est sous vide, il est recommandé d'utiliser une seringue standard de 5 mL (non automatisée) pour s'assurer qu'un volume exact de 4,8 mL est ajouté. Chaque mL de solution constituée renferme 100 mg d'azithromycine sous forme de dihydrate d'azithromycine. La solution reconstituée demeure stable durant 24 heures à une température inférieure à 30 °C. Avant d'administrer le médicament, il faut diluer la solution reconstituée. Dilution de la solution reconstituée : Pour obtenir une concentration d'azithromycine de 1 ou de

Préparer la solution initiale d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION (dihydrate d'azithromycine pour

2 mg/mL, transvider 5 mL de la solution d'azithromycine à 100 mg/mL dans le volume indiqué d'un es solutés suivants Concentration finale de la perfusion (mg/mL) Volume de soluté (ml.)

1,0 mg/mL	500 mL					
2,0 mg/mL	250 mL					
Solutés indiqués						
Solution injectable de chlorure de Solution de dextrose à 5 % dans de l'ea Solution injectable de chlorure de Solution injectable de chlorure de Solution injectable de dextrose à 5 % et de chlor 20 mEq de chlorure de po Solution injectable de Ringer au lactate Solution injectable de dextrose à 5 % et de co	au stérile pour injection sodium à 0,45 % r au lactate prure de sodium à 0,45 % avec ptassium e et au dextrose à 5 % chlorure de sodium à 0,3 %					
Solution injectable de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,45 % Normosol-M dans une solution de dextrose à 5 %						
Jne fois préparées selon les directives ci-dessus, les sol	lutions diluées demeurent stables duran					

24 heures à la température de 30 °C ou moins; réfrigérées (5 °C), les solutions se conservent durant 3 jours. Avant d'administrer tout médicament par voie parentérale, on doit examiner la solution reconstituée afin de vérifier sa limpidité et de déceler la présence de toute particule, d'un précipité. d'une altération de la coloration ou d'une fuite quand la solution et le contenant le permettent. On doit eter les solutions troubles et les solutions dans lesquelles on constate la présence de particules, d'un précipité, d'une altération de la coloration ou d'une fuite.

On dispose de peu de données sur la compatibilité d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION avec les autres produits qui s'administrent par la voie intraveineuse; en conséquence, on déconseille d'ajouter d'autres substances ou d'autres médicaments à AZITHROMYCINE POUR INJECTION; on ne doit pas administrer simultanément d'autres substances dans le même catheter servant à la perfusion ntraveineuse. Par ailleurs, si le même cathéter intraveineux sert à la perfusion séquentielle de plusieurs nédicaments, on doit le rincer avant et après l'administration d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION à l'aide d'une solution pour perfusion compatible avec AZITHROMYCINE POUR INJECTION et avec tout autre médicament administré au moyen de ce cathéter. Quand il faut administrer un autre nédicament en concomitance avec AZITHROMYCINE POUR INJECTION, il faut le faire séparément en respectant la posologie et la voie d'administration indiquées pour chaque médicament.

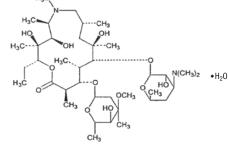
#### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Dénomination commune : azithromycine monohydrate

Dénomination chimique : (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-didéoxy-3-Clméthyl-3-0-méthyl- $\alpha$ -L-*ribo*-hexopyranosyle) oxy]-2-éthyl-3,4, 10-trihydroxy-3,5,6,8,10,12,14-heptaméthyl-11-[[3,4,6-tridéoxy-3-(diméthylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyle] oxy]-1-oxa-6azacyclopentadécan-15-one monohydrate 1-Oxa-6-azacyclopentadécan-15-one,13-(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-*ribo*-hexopyranosyle) oxy-2-éthyl-3,4, 10-trihydroxy-3,5,6,8,10,12,14-heptaméthyl-11-[3,4,6- tridéoxy-3-

(diméthylamino)- $\beta$ -D-*xylo*-hexopyranosyle] oxy-[2R(2R\*, 3S\*, 4R\*, 5*R*\*.8*R*\*.10*R*\*.11*R*\*.12*S*\*.13*S*\*.14*R*\*)]

9-déoxo-9a-aza-9a-méthyl-9a-homoérythromycine A



Formule brute :  $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \bullet H_2O_{12}$ 767.02 Poids moléculaire : Température de fusion : 125 °C 8.6 Azithromycine monohydrate est une poudre cristalline blanche Description à blanc cassé.

Solubilité :

SteriMax Inc

Mississauga (Ontario) L4W 4M8

Formule développée

#### Azithromycine monohydrate est soluble dans l'alcool et le dichlorométhane.

COMPOSITION Chaque fiole d'AZITHROMYCINE POUR INJECTION renferme 500 mg d'azithromycine sous forme de dihydrate d'azithromycine, ainsi que les excipients suivants : 413,60 mg d'acide citrique anhydre et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH. Après reconstitution, chaque mL de solution renferme weine coue forme de dit stitution sous la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

Conservation et stabilité Poudre : Conserver à une température ambiante stable (entre 15 et 30 °C).

Suspension : La suspension demeure stable pendant 24 heures à la température de 30 °C ou moins réfrigérée (5 °C), la solution se conserve durant 72 heures. Pour usage unique. Jeter toute suspension restante après usage

## PRÉSENTATION

AZITHROMYCINE POUR INJECTION à 500 mg : Chaque fiole renferme 500 mg d'azithromycine pour la voie intraveineuse sous forme de dihydrate d'azithromycine lyophilisé. Une fois reconstituée selon les directives. la solution renferme 500 mg d'azithromycine/5 mL (100 mg/mL). Présenté en cartons de 10 fioles unidoses.

IIAN000.02



o be supplied in me facing front	n the folded size : side			
ED BY:	AUTHORISED BY:			
D	QA			
e CD is exactly in line with HARD COPY ng with the APPROVED ARTWORK, WRITTEN INSTRUCTIONS FROM PDC.				
M (PLANNING)				
Effective Date:				

F-01-R3/PDC-001