

Résumé des caractéristiques du produit

1) Dénomination du médicament

Azithromycine SP 500 mg, poudre pour solution injectable.

2) Composition

Nom du composant	Quantité par flacon
Azithromycine (Sous forme monohydraté)	500 mg
Acide citrique (monohydraté)	420.67 mg
Hydroxyde de sodium	q.s. pour ajuster le pH
Eau pour préparations injectables	q.s.p. 6 ml

Excipient à effet notoire : Sodium.

3) Forme pharmaceutique et présentation

Azithromycine SP® se présente sous forme de poudre/agglomérat pour solution injectable en flacon. Boîte de 10.

4) Nom, Adresse et Raison sociale de l'établissement pharmaceutique

Siège

Amanys Pharma Maroc

216, Boulevard Zerktouni, Immeuble CNIA SAADA Assurance, 6^{ème} étage
Casablanca, 20 000

Usine

Amanys Pharma Maroc

BP 4631, 12100 Ain El Aouda
Rabat

5) Type de produit

Générique.

6) Statut demandé pour le produit

Façonnage à l'étranger.

7) Données cliniques

7.1 Indications thérapeutiques

Azithromycine SP® pour injection est un macrolide antibactérien indiqué pour le traitement de patients ayant des infections causées par des souches sensibles des micro-organismes énumérés dans les conditions suivantes :

-**Pneumonie extrahospitalière** due à *Chlamydophila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, ou *Streptococcus pneumoniae* chez les patients ayant besoin d'un traitement initial par la voie intraveineuse.

-**Maladie inflammatoire pelvienne** due à *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, ou *Mycoplasma hominis* chez les patients ayant besoin d'un traitement initial par la voie intraveineuse. Lorsqu'on soupçonne que des microorganismes anaérobies contribuent à l'infection, un agent antimicrobien à activité anaérobie doit être administré en association avec **Azithromycine SP®**.

Azithromycine SP® pour injection doit être suivi de l'azithromycine par voie orale au besoin (voir «Posologie et mode d'administration»).

Afin de réduire la résistance bactérienne aux médicaments et de maintenir l'efficacité d'**Azithromycine SP®** et des autres antibactériens, il faut recourir à **Azithromycine SP®** seulement contre les infections causées par des

Azithromycine SP 500 mg, poudre pour solution injectable en flacon. Boîte de 10.

Fiche signalétique 17/05/2021.

bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'adaptation du traitement antibiotique. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

7.2 Posologie et mode d'administration

Posologie :

- Pneumonie extrahospitalière

La dose recommandée d'**Azithromycine SP**[®] pour injection pour le traitement de patients adultes présentant une pneumonie extrahospitalière due aux organismes indiqués est une dose quotidienne unique de 500 mg par voie intraveineuse durant 2 jours au moins. Le traitement intraveineux doit être suivi d'un traitement à l'azithromycine par la voie orale à raison d'une dose unique de 500 mg par jour pour compléter une durée totale de traitement de 7 à 10 jours. Le passage au traitement par la voie orale se fait au moment jugé opportun par le médecin, selon la réponse du patient au médicament.

- Maladie inflammatoire pelvienne

La dose recommandée d'**Azithromycine SP**[®] pour injection pour le traitement de patients adultes présentant une maladie inflammatoire pelvienne due aux organismes indiqués est une dose quotidienne unique de 500 mg par voie intraveineuse durant 1 ou 2 jours. Le traitement intraveineux doit être suivi d'un traitement à l'azithromycine par la voie orale à raison de 250 mg par jour pour compléter une durée totale de traitement de 7 jours. Le passage au traitement par la voie orale se fait au moment jugé opportun par le médecin, selon la réponse du patient au médicament.

Mode d'administration :

Préparation de la solution pour administration intraveineuse

La concentration et le débit de la perfusion d'**Azithromycine SP**[®] pour injection doivent être soit 1 mg/ml en 3 heures ou 2 mg/ml en 1 heure. **Azithromycine SP**[®] ne doit pas être administré en bolus ou en injection intramusculaire.

Reconstitution :

Préparer la solution initiale d'**Azithromycine SP**[®] pour injection en ajoutant 4,8 ml d'eau stérile pour injection au flacon contenant 500 mg d'azithromycine. Agiter le flacon jusqu'à dissolution complète du médicament. Puisque le contenu du flacon 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 reconstituée renferme 100 mg d'azithromycine. La solution reconstituée est stable pendant 24 h lorsqu'elle est conservée à une température inférieure à 30°C.

Les médicaments injectables doivent être examinés visuellement afin de déceler la présence de particules. Toute solution médicamenteuse reconstituée présentant des particules doit être jetée.

Avant d'administrer le médicament, il faut diluer la solution reconstituée comme indiqué ci-dessous.

Dilution :

Pour obtenir un intervalle de concentration d'azithromycine de 1-2 mg/ml, transférer 5 ml de la solution de 100 mg/ml d'azithromycine dans le volume indiqué d'un des solutés suivants :

Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %,

Solution de dextrose à 5 %,

Solution injectable de Ringer au lactate.

Concentration de la solution finale pour perfusion (mg/ml)	Volume de diluent (ml)
1 mg/ml	500 ml
2 mg/ml	250 ml

D'autres substances intraveineuses, additifs ou médicaments ne doivent pas être ajoutés à **Azithromycine SP**[®] pour injection, ou perfusés simultanément via la même ligne intraveineuse.

Conservation :

Azithromycine SP® pour injection est stable pendant 24 h à une température ne dépassant pas 30°C, ou 7 jours s'il est conservé sous réfrigération entre 2 et 8°C quand le produit est dilué selon les instructions (1 mg/ml à 2 mg/ml).

7.3 Contre-indications

Hypersensibilité

Azithromycine SP® est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité connue à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout médicament de la famille des macrolides ou kétolides ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique composition.

Dysfonctionnement hépatique

Azithromycine SP® est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'ictère cholestatique ou de dysfonctionnement hépatique lié à une utilisation antérieure d'azithromycine.

L'azithromycine ne doit pas être co-administrée avec les dérivés de l'ergot à cause de la possibilité théorique d'ergotisme.

7.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Des réactions allergiques graves, incluant angioedème, anaphylaxie et réactions dermatologiques dont pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), syndrome de Stevens-Johnson, et nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées chez des patients sous traitement par azithromycine (voir « Contre-indications »).

Des fatalités ont été rapportées. Des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ont été également rapportés.

Malgré un traitement initial symptomatique efficace des symptômes d'allergie, ces derniers sont réapparus dès l'arrêt du traitement symptomatique chez certains patients, même s'ils ne prenaient plus d'azithromycine. Ces patients ont requis de longues périodes de surveillance et de traitement symptomatique. La relation entre ces épisodes et la demi-vie tissulaire longue de l'azithromycine et l'exposition ultérieure prolongée à l'antigène est inconnue jusqu'à présent.

En cas de réaction allergique, le médicament doit être interrompu et un traitement approprié doit être instauré. Les médecins doivent être conscients du fait que les symptômes d'allergie peuvent réapparaître lorsqu'on interrompt le traitement symptomatique.

Hépatotoxicité

Une fonction hépatique anormale, une hépatite, un ictère cholestatique, une nécrose hépatique, et une insuffisance hépatique ont été rapportés, dont certains ont conduit à la mort. Le traitement par l'azithromycine doit être arrêté immédiatement en présence de signes et de symptômes d'hépatite.

Insuffisance rénale

Une augmentation de 33% de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (DFG<10 mg/ml).

Dérivés de l'ergot

L'ergotisme a été précipité chez les patients recevant des dérivés de l'ergot après co-administration de certains antibiotiques macrolides. Il n'y a pas de données concernant la possibilité d'une interaction entre l'ergot et l'azithromycine. Cependant, l'azithromycine et les dérivés de l'ergot ne doivent pas être co-administrés en raison de la possibilité théorique d'ergotisme.

Sténose hypertrophique du pylore infantile

Une sténose hypertrophique du pylore a été signalée suite à l'utilisation de l'azithromycine chez des nouveau-nés (traitement jusqu'à 42 jours de vie). Il faut aviser les parents et les soignants de contacter le médecin si le bébé vomit ou devient irritable lorsqu'on le nourrit.

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 avec des traitements par des macrolides, incluant l'azithromycine. Des cas de torsades de pointes ont été rapportés spontanément durant la surveillance post-marketing chez des patients recevant l'azithromycine.

Les prestataires de soins doivent considérer le risque de prolongation de l'intervalle QT, qui peut être fatal en évaluant les risques et bénéfices de l'azithromycine pour les groupes à risque incluant :

- patient ayant une prolongation connue de l'intervalle QT, des antécédents de torsades de pointes, un syndrome congénital de QT long, bradyarythmies ou une insuffisance cardiaque non compensée,
- patients sous médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT,
- patients ayant des conditions proarythmiques en cours comme une hypokaliémie ou une hypomagnésémie non corrigées, une bradycardie cliniquement significative, et les patients recevant des agents antiarythmiques de classe IA (quinidine, procainamide) ou de classe III (dofetilide, amiodarone, sotalol).

Les patients âgés peuvent être plus susceptibles aux effets liés aux médicaments sur l'intervalle QT.

Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

Une diarrhée associée à *Clostridium difficile* a été rapportée avec l'utilisation de presque tous les agents antibactériens y compris l'azithromycine, et peut varier en sévérité d'une diarrhée modérée à une colite fatale. Le traitement par un antibiotique perturbe la flore normale du côlon entraînant une prolifération de *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile produit deux toxines A et B qui contribuent au développement de la diarrhée associée à *Clostridium difficile*. Les souches de *C. difficile* productrices d'hypertoxines causent une morbidité augmentée, puisque ces infections peuvent être réfractaires au traitement antibactérien et peuvent nécessiter une colectomie. Une diarrhée associée à *Clostridium difficile* doit être considérée chez tous les patients présentant une diarrhée suite à l'utilisation d'un antibactérien. Un historique médical minutieux est nécessaire puisqu'il a été reporté que la diarrhée associée à *Clostridium difficile* survient deux mois après l'administration de l'agent antibactérien.

Si une diarrhée associée à *Clostridium difficile* est suspectée ou confirmée, le traitement antibactérien en cours qui n'est pas dirigé contre *C. difficile* peut avoir besoin d'être arrêté. L'administration de liquides et d'électrolytes appropriés, suppléments en protéines, traitement antibactérien de *Clostridium difficile*, et une évaluation chirurgicale doivent être instaurés si l'état clinique le justifie.

Exacerbation de myasthénie grave

Une exacerbation des symptômes de myasthénie grave et l'apparition d'un syndrome myasthénique ont été rapportées chez des patients sous azithromycine.

Réactions au site de perfusion

Azithromycine SP® pour injection doit être reconstitué et dilué selon les directives et administré par perfusion intraveineuse en l'espace d'au moins 60 minutes (voir «Posologie et mode d'administration»).

On a rapporté des réactions au point d'injection après l'administration intraveineuse de l'azithromycine. L'incidence et la sévérité de ces réactions ont été les mêmes quand 500 mg d'azithromycine a été administré en 1 heure (250 ml de solution à 2 mg/ml) ou en 3 heures (500 ml de solution à 1 mg/ml) (voir «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, les concentrations plus élevées doivent être évitées.

Développement de bactéries résistantes aux antibiotiques

La prescription d'azithromycine en absence d'une infection bactérienne prouvée ou fortement suspectée n'apporte pas de bénéfice au patient et augmente le risque de développement de bactéries antibio-résistantes.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de l'azithromycine pour injection n'ont pas été établies chez les enfants ou les adolescents au-dessous de 16 ans.

Personnes âgées

Des études pharmacocinétiques de l'azithromycine intraveineuse chez des volontaires âgés n'ont pas été menées.

Dans les essais cliniques à doses multiples d'azithromycine intraveineuse dans le traitement de pneumonie extrahospitalière, 45% des patients (188/414) avaient au moins 65 ans et 22% des patients (91/414) avaient au moins 75 ans. Aucune différence globale de sécurité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes en termes d'effets indésirables, anomalies de laboratoire, et interruptions. Des baisses de réponse clinique similaires ont été notées chez les patients âgés traités par l'azithromycine et comparateur.

Ce médicament contient du sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

7.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Nelfinavir

La co-administration de nelfinavir à rythme stable avec une dose orale unique d'azithromycine a abouti à des concentrations sériques élevées d'azithromycine. Même si un ajustement de la dose d'azithromycine n'est pas recommandé lorsqu'il est administré en association avec le nelfinavir, une surveillance étroite des effets indésirables connus de l'azithromycine, comme les anomalies d'enzyme hépatique et les troubles auditifs, est justifiée (voir « Effets indésirables »).

Warfarine

Des rapports spontanés suggèrent que l'administration concomitante d'azithromycine peut potentialiser les effets des anticoagulants oraux comme la warfarine, même si le temps de prothrombine n'a pas été affecté dans l'étude consacrée aux interactions médicamenteuses avec l'azithromycine et la warfarine. Le temps de prothrombine doit être surveillé attentivement quand les patients sont en train de recevoir concomitamment l'azithromycine et des anticoagulants oraux.

Interactions médicament-médicament potentielles avec les macrolides

Les interactions avec les médicaments listés ci-dessous n'ont pas été rapportées dans les essais cliniques avec l'azithromycine ; cependant, aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été menée afin d'évaluer les interactions médicament-médicament potentielles. Cependant, des interactions médicamenteuses ont été observées avec d'autres produits macrolides. Une surveillance attentive des patients est recommandée quand la digoxine ou la phénytoïne sont utilisées avec l'azithromycine jusqu'à ce que plus de données concernant les interactions médicamenteuses soient développées :

- digoxine : concentrations augmentées de digoxine.
- ergotamine ou dihydroergotamine : toxicité aigüe de l'ergot caractérisée par un vasospasme et une dysesthésie périphériques sévères.
- terfenadine, cyclosporine, hexobarbital et phénytoïne : concentrations augmentées.

7.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Effets tératogènes : des études de reproduction et de développement n'ont pas été menées en utilisant une administration IV d'azithromycine chez les animaux. Des études de reproduction ont été effectuées chez des rats et des souris en utilisant une administration orale à des doses s'élevant à des concentrations de dose modérément toxique pour la mère (i.e., 200 mg/kg/jour). Ces doses quotidiennes basées sur la surface corporelle chez les rats et les souris sont estimées être respectivement 4 et 2 fois une dose quotidienne adulte de 500 mg. Dans les études animales, aucune évidence d'atteinte au fœtus due à l'azithromycine n'a été retrouvée. Cependant, il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. L'azithromycine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf si clairement nécessaire, car les études de reproduction animale ne sont pas toujours prédictives de la réponse humaine.

Allaitement

On a rapporté que l'azithromycine était excrétée dans le lait maternel en petites quantités. La prudence doit être de mise lorsque l'azithromycine est administrée à une femme allaitante.

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

Sans objet.

7.8 Effets indésirables

Données des essais cliniques de l'azithromycine

Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être comparés directement à ceux d'un autre médicament et ne reflètent pas nécessairement les taux observés dans la pratique car les essais cliniques sont conduits dans des conditions largement variables.

Dans les essais cliniques de l'azithromycine en intraveineux dans la pneumonie extrahospitalière, dans lesquels 2 à 5 doses intraveineuses ont été administrées, les effets indésirables rapportés ont été de sévérité légère à modérée et ont été réversibles à l'arrêt du médicament. La majorité des patients dans ces essais avaient une comorbidité ou plus et recevaient des traitements concomitants. Approximativement 1,2% des patients ont interrompu le traitement par l'azithromycine en intraveineux, et un total de 2,4% ont interrompu le traitement par azithromycine par voie intraveineuse ou orale à cause d'effets indésirables cliniques ou de laboratoire.

Dans les essais cliniques menés chez des patients souffrant de maladie inflammatoire pelvienne, auxquels 1 à 2 doses intraveineuses ont été administrées, 2% des femmes ayant reçues une monothérapie à l'azithromycine et 4% ayant reçues l'azithromycine plus le métronidazole ont interrompu le traitement à cause d'effets indésirables cliniques.

Azithromycine SP 500 mg, poudre pour solution injectable en flacon. Boite de 10.
Fiche signalétique 17/05/2021.

Les réactions indésirables cliniques menant aux interruptions de ces études étaient gastro-intestinales (douleur abdominale, nausée, vomissement, diarrhée), et éruptions ; les effets secondaires de laboratoire menant à l'interruption étaient des augmentations des niveaux de transaminases et/ou de phosphatase alcaline.

Globalement, les réactions indésirables les plus communes associées au traitement chez les patients adultes qui ont reçu l'azithromycine IV/orale dans les études de pneumonie extrahospitalière étaient liées au système gastro-intestinal, les plus fréquemment rapportées étaient : diarrhée/ selles liquides (4,3%), nausée (3,9%), douleur abdominale (2,7%), et vomissement (1,4%).

Approximativement 12% de patients ont connu un effet secondaire lié à la perfusion intraveineuse ; les plus communs ont été une douleur au site d'injection (6,5%) et une inflammation locale (3,1%).

Les réactions indésirables les plus communes associées au traitement de femmes adultes qui ont reçu l'azithromycine IV/oral dans des essais de maladie inflammatoire pelvienne ont été liées au système gastro-intestinal. Diarrhée (8,5%) et nausée (6,6%) ont été les plus communément rapportées, suivies par une vaginite (2,8%), douleur abdominale (1,9%), anorexie (1,9%), éruption et prurit (1,9%). Lorsque l'azithromycine a été co-administrée dans ces essais avec le métronidazole, une proportion élevée de femmes a expérimenté des réactions indésirables de nausée (10,3%), douleur abdominale (3,7%), vomissement (2,8%), réaction au site de perfusion, stomatite, vertige, ou dyspnée (tous à 1,9%).

Les réactions indésirables survenues avec une fréquence de 1% ou moins incluaient ce qui suit :

Gastro-intestinal : Dyspepsie, flatulence, mucosite, candidose orale, gastrite.

Système nerveux : Céphalées, somnolence.

Allergique : Bronchospasme.

Sens spéciaux : Altération du goût.

Données postérieures à la commercialisation de l'azithromycine

Les réactions indésirables suivantes ont été identifiées durant l'utilisation post-approbation de l'azithromycine. Comme ces effets sont signalés volontairement par une population dont on ignore la taille exacte, il n'est pas toujours possible de faire une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien causal avec l'exposition au médicament.

Les réactions indésirables rapportées avec l'azithromycine pendant la période post-commercialisation chez des patients adultes et/ou enfants pour lesquels une relation causale ne peut pas être établie incluent :

- allergiques : arthralgie, œdème, urticaire et angioœdème,
- cardiovasculaires : arythmies incluant tachycardie ventriculaire et hypotension. Un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été rapportés,
- gastro-intestinales : anorexie, constipation, dyspepsie, flatulence, vomissement/diarrhée, colite pseudomembraneuse, pancréatite, candidose orale, sténose pylorique, et des rapports de décoloration de la langue,
- générales : asthénie, paresthésie, fatigue, malaise et anaphylaxie (incluant des fatalités),
- génito-urinaires : néphrite interstitielle et insuffisance rénale aiguë et vaginite,
- hématopoïétiques : thrombocytopénie,
- hépatique/biliaire : fonction hépatique anormale, hépatite, ictère cholestatique, nécrose hépatique et insuffisance hépatique (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »),
- système nerveux : convulsions, étourdissement/vertige, céphalées, somnolence, hyperactivité, nervosité, agitation et syncope,
- psychiatriques : réactions agressives et anxiété,
- peau/annexes : prurit, réactions cutanées graves incluant, érythème multiforme, pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, et syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*),
- sens spéciaux : Perturbations auditives incluant perte d'audition, surdité et/ou acouphènes et des rapports d'altération et/ou perte de goût/ odorat.

Anomalies biologiques

Les anomalies significatives (indépendamment de la relation avec le médicament) survenant durant les essais cliniques ont été rapportées comme ce qui suit :

- augmentation de l'ALAT (SGPT), l'ASAT (SGOT) et la créatinine (4 à 6%)
- augmentation du LDH, de la bilirubine (1 à 3%)
- leucopénie, neutropénie, nombre de plaquettes diminué, et phosphatase alcaline sérique augmentée (moins de 1%)

Lorsque le suivi a été fourni, les changements biologiques se sont avérés réversibles.

Dans les essais cliniques à doses multiples impliquant plus de 750 patients traités par l'azithromycine (IV/oral), moins de 2% des patients ont interrompu le traitement par l'azithromycine à cause d'anomalies d'enzymes hépatiques liées au traitement.

7.9 Surdosage

Les réactions indésirables éprouvées à des doses supérieures à celles recommandées se sont révélées semblables à celles observées aux doses normales particulièrement les nausées, les diarrhées et les vomissements. En cas de surdosage, les mesures générales symptomatiques et de soutien sont indiquées comme requis.

8) Propriétés pharmacologiques

8.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : antibactériens à usage systémique, macrolides. **Code ATC** : J01FA10.

Mode d'action

L'azithromycine, un antibiotique de type macrolide appartenant au sous-groupe des azalides, exerce son effet antibactérien en se liant à l'ARN ribosomique 23S de la sous-unité 50S des ribosomes des bactéries sensibles. Il inhibe la synthèse des protéines et empêche l'assemblage de la sous-unité 50S des ribosomes bactériens.

8.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez des patients hospitalisés pour une pneumonie extrahospitalière (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 $3,63 \pm 1,60$ µg/ml alors que la concentration par 24 heures se chiffrait à $0,20 \pm 0,15$ µg/ml et l' ASC_{0-24} à $9,60 \pm 4,80$ µg•h/ml.

La médiane de la C_{max} , la concentration par 24 heures et l' ASC_{0-24} se chiffraient à $1,14 \pm 0,14$ µg/ml, $0,18 \pm 0,02$ µg/ml et $8,03 \pm 0,86$ µg.h/ml respectivement chez des volontaires sains ayant reçu 500 mg d'azithromycine à la concentration de 1 mg/ml par 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 jours.

Concentration + durée de perfusion	Durée (en h) après le début de la perfusion								
	0,5	1	2	3	4	6	8	12	24
2 mg/ml, 1 h ^a	2,98 ± 1,12	3,63 ± 1,73	0,60 ± 0,31	0,40 ± 0,23	0,33 ± 0,16	0,26 ± 0,14	0,27 ± 0,15	0,20 ± 0,12	0,20 ± 0,15
1 mg/ml, 3 h ^b	0,91 ± 0,13	1,02 ± 0,11	1,14 ± 0,13	1,13 ± 0,16	0,32 ± 0,05	0,28 ± 0,04	0,27 ± 0,03	0,22 ± 0,02	0,18 ± 0,02

^a 500 mg (2 mg/ml) durant 2 à 5 jours chez des patients atteints de PEH.

^b 500 mg (1 mg/ml) durant 5 jours chez des sujets sains.

La comparaison des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques après les 1^{re} et 5^e doses quotidiennes de 500 mg d'azithromycine administrées par la voie intraveineuse a montré une hausse de 8 % seulement de la C_{max} , mais une hausse de 61 % de l' ASC_{0-24} , qui reflète la hausse par un multiple de 3 de la concentration par 24 heures (C_{24}).

Suite à l'administration de doses uniques orales d'azithromycine à raison de 500 mg à 12 volontaires sains, la C_{max} , la concentration par 24 heures et l' ASC_{0-24} ont été de 0,41 µg/ml, 0,05 µg/ml et 2,6 µg.h/ml respectivement. Ces valeurs orales représentent approximativement 38%, 83%, et 52% des valeurs observées suivant l'administration d'une seule dose de 500 mg IV en perfusion de 3 heures (C_{max} : 1,08 µg/ml, concentration par 24 heures : 0,06 µg/ml, et ASC_{0-24} : 5,00 µg.h/ml). Les concentrations plasmatiques sont donc plus élevées après traitement intraveineux à travers l'intervalle de 24h.

Distribution

La protéine sérique liant l'azithromycine varie dans un intervalle de concentration s'approchant de l'exposition humaine, diminuant de 51% à 0,02 µg/ml jusqu'à 7% à 2 µg/ml.

Les concentrations tissulaires n'ont pas été obtenues suite à la perfusion intraveineuse de l'azithromycine, mais suite à l'administration orale chez l'homme, on a montré que l'azithromycine pénètre dans les tissus, y compris peau, poumon, amygdale et col de l'utérus.

Métabolisme

Les études in vitro et in-vivo afin d'évaluer le métabolisme de l'azithromycine n'ont pas été effectuées.

Elimination

Les concentrations plasmatiques de l'azithromycine après administration de doses uniques orales et intraveineuses de 500 mg ont diminué en suivant un modèle polyphasique avec une clairance plasmatique apparente de 630 ml/min et une demi-vie d'élimination terminale de 68 heures. On pense que la demi-vie terminale prolongée est due à une absorption excessive et une libération ultérieure du médicament des tissus. 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^{ère} dose et de 14 % après la 5^{ème} dose. Ces taux sont supérieurs au taux rapporté de 6 % d'azithromycine excrétée sous forme inchangée dans l'urine après administration par la voie orale. L'excrétion biliaire est une voie majeure d'élimination pour le médicament sous forme inchangée, suite à l'administration orale.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'azithromycine a été examinée chez 42 adultes (âgés de 21 à 85 ans) ayant des degrés variables d'insuffisance rénale. Suite à l'administration d'une dose unique de 1000 mg d'azithromycine, la C_{max} moyenne et ASC_{0-120} ont augmenté de 5,1% et 4,2% respectivement chez les sujets avec insuffisance rénale légère à modérée (DFG 10 à 80 ml/min) comparés par rapport au sujets ayant une fonction rénale normale (DFG > 80 ml/min). La C_{max} moyenne et ASC_{0-120} ont augmenté de 61% et 35% respectivement chez les sujets avec insuffisance rénale sévère (DFG < 10 ml/min) comparés par rapport au sujets ayant une fonction rénale normale (DFG > 80 ml/min).

Insuffisance hépatique

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

Sexe

Il n'y a pas de différence significative entre les hommes et les femmes quant au devenir de l'azithromycine. Aucun ajustement de la posologie de l'azithromycine n'est recommandé selon le sexe.

Patients âgés

Des études de pharmacocinétique avec l'azithromycine intraveineux n'ont pas été effectuées chez des volontaires âgés. Les paramètres pharmacocinétiques de l'azithromycine suite à une administration orale chez des volontaires âgés (65 à 85 ans) ont été semblables à ceux relevés chez les volontaires jeunes (18 à 40 ans) pour un régime thérapeutique de 5 jours (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Enfants

Les études de pharmacocinétique avec l'azithromycine intraveineux n'ont pas été effectuées chez les enfants.

Interactions médicament-médicament

Des études d'interactions médicamenteuses ont été effectuées avec l'azithromycine et d'autres médicaments susceptibles d'être co-administrés. Les effets de l'administration d'azithromycine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments sont montrés dans le tableau 1 et les effets d'autres médicaments sur l'azithromycine sont montrés dans le tableau 2.

Quand il est utilisé à des doses thérapeutiques, l'azithromycine avait un effet modeste sur la pharmacocinétique des médicaments listés dans le tableau 1. Aucun ajustement de doses des médicaments listés n'est recommandé quand ils sont co-administrés avec l'azithromycine.

Tableau 1. Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés en présence d'azithromycine

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré	Dose d'azithromycine	n	Ratio des paramètres pharmacocinétiques (avec/sans azithromycine) des médicaments co-administrés (Intervalle de confiance= 90%) ; Pas d'effet= 1,00	
				Cmax moyenne	ASC moyenne
Atorvastatine	10 mg/jour pendant 8 jours	500 mg/jour oralement du 6 ^{ème} au 8 ^{ème} jour	12	0,83 (0,63 à 1,08)	1,01 (0,81 à 1,25)
Carbamazépine	200 mg/jour pendant 2 jours, puis 200 mg deux fois par jour pendant 18 jours	500 mg/jour oralement du 16 ^{ème} au 18 ^{ème} jour	7	0,97 (0,88 à 1,06)	0,96 (0,88 à 1,06)
Cetirizine	20 mg/jour pendant 11 jours	500 mg oralement au 7 ^{ème} jour, puis 250 mg/jour du 8 ^{ème} au 11 ^{ème} jour	14	1,03 (0,93 à 1,14)	1,02 (0,92 à 1,13)
Didanosine	200 mg oralement deux fois par jour pendant 21 jours	1200 mg/jour oralement du 8 ^{ème} au 21 ^{ème} jour	6	1,44 (0,85 à 2,43)	1,14 (0,83 à 1,57)
Efavirenz	400 mg/jour pendant 7 jours	600 mg oralement au 7 ^{ème} jour	14	1,04*	0,95*
Fluconazole	200 mg dose unique orale	1200 mg dose unique orale	18	1,04 (0,98 à 1,11)	1,01 (0,97 à 1,05)
Indinavir	800 mg trois fois par jour pendant 5 jours	1200 mg oralement au 5 ^{ème} jour	18	0,96 (0,86 à 1,08)	0,90 (0,81 à 1,00)
Midazolam	15 mg oralement au 3 ^{ème} jour	500 mg/jour pendant 3 jours	12	1,27 (0,89 à 1,81)	1,26 (1,01 à 1,56)
Nelfinavir	750 mg trois fois par jour pendant 11 jours	1200 mg oralement au 9 ^{ème} jour	14	0,90 (0,81 à 1,01)	0,85 (0,78 à 0,93)
Sildénafil	100 mg au 1 ^{er} et 4 ^{ème} jour	500 mg par jour oralement pendant 3 jours	12	1,16 (0,86 à 1,57)	0,92 (0,75 à 1,12)
Théophylline	4 mg/kg IV au 1 ^{er} , 11 ^{ème} et 25 ^{ème} jour	500 mg oralement au 7 ^{ème} jour, 250	10	1,19 (1,02 à 1,40)	1,02 (0,86 à 1,22)

Azithromycine SP 500 mg, poudre pour solution injectable en flacon. Boite de 10.
Fiche signalétique 17/05/2021.

		mg par jour du 8 ^{ème} au 11 ^{ème} jour			
Théophylline	300 mg oralement deux fois par jours pendant 15 jours	500 mg oralement au 6 ^{ème} jour, puis 250 mg par jour du 7 ^{ème} au 10 ^{ème} jour	8	1,09 (0,92 à 1,29)	1,08 (0,89 à 1,31)
Triazolam	0,125 mg au 2 ^{ème} jour	500 mg oralement au 1 ^{er} jour, puis 250 mg par jour au 2 ^{ème} jour	12	1,06*	1,02*
Trimethoprim/ sulfaméthoxazole	160 mg/800 mg par jour oralement pendant 7 jours	1200 mg oralement au 7 ^{ème} jour	12	0,85 (0,75 à 0,97)/ 0,90 (0,78 à 1,03)	0,87 (0,80 à 0,95)/ 0,96 (0,88 à 1,03)
Zidovudine	500 mg par jour oralement pendant 21 jours	600 mg oralement pendant 14 jours	5	1,12 (0,42 à 3,02)	0,94 (0,52 à 1,70)
Zidovudine	500 mg par jour oralement pendant 21 jours	1200 mg oralement pendant 14 jours	4	1,31 (0,43 à 3,97)	1,30 (0,69 à 2,43)

* Intervalle de confiance de 90% non rapporté

Tableau 2. Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques de l'azithromycine en présence des médicaments co-administrés

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré	Dose d'azithromycine	n	Ratio des paramètres pharmacocinétiques de l'azithromycine (avec/sans médicaments co-administrés) (Intervalle de confiance= 90%) ; Pas d'effet= 1,00	
Efavirenz	400 mg/jour pendant 7 jours	600 mg oralement au 7 ^{ème} jour	14	1,22 (1,04 à 1,42)	0,92*
Fluconazole	200 mg dose unique orale	1200 mg dose unique orale	18	0,82 (0,66 à 1,02)	1,07 (0,94 à 1,22)
Nelfinavir	750 mg trois fois par jour pendant 11 jours	1200 mg oralement au 9 ^{ème} jour	14	2,36 (1,77 à 3,15)	2,12 (1,80 à 2,50)

* Intervalle de confiance de 90% non rapporté

La co-administration d'azithromycine avec l'efavirenz ou le fluconazole avait un effet modeste sur la pharmacocinétique de l'azithromycine. Le nelfinavir a augmenté significativement la C_{max} et l'ASC de

l'azithromycine. Aucun ajustement posologique de l'azithromycine n'est recommandé quand il est administré avec les médicaments listés dans le tableau 2 (voir « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions »).

8.3 Données de sécurité précliniques

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité

Des études à long terme chez les animaux afin d'évaluer le potentiel carcinogène n'ont pas été effectuées. L'azithromycine n'a montré aucun potentiel mutagène dans les tests standard de laboratoire : test du lymphome de souris, test clastogène du lymphocyte humain et le test clastogène de la moelle osseuse de souris. Aucune évidence de fertilité altérée due à l'azithromycine n'a été trouvée chez des rats qui ont reçu des doses quotidiennes allant jusqu'à 10 mg/kg (approximativement 0.2 fois une dose quotidienne adulte de 500 mg basée sur la surface corporelle).

Toxicologie et/ou pharmacologie animale

Une phospholipidose (accumulation intracellulaire de phospholipides) a été observée dans certains tissus de souris, rats et chiens qui ont reçu des doses orales multiples d'azithromycine. Il a été démontré dans plusieurs systèmes d'organe (par exemple : l'œil, les ganglions de la racine dorsale, le foie, la vésicule biliaire, le rein, la rate et/ou le pancréas) chez des chiens et des rats sous azithromycine aux doses qui, exprimées sur la base de la surface corporelle, sont similaires ou inférieures à la dose la plus élevée recommandée chez l'homme adulte. Cet effet s'est avéré réversible après l'arrêt du traitement. Sur la base des données pharmacocinétiques, la phospholipidose a été retrouvée chez le rat (50 mg/kg/dose journalière) à une concentration plasmatique maximale de 1.3 µg/ml (1.6 fois une C_{max} de 0.821 µg/ml observée à une dose adulte de 2 g). De même, elle a été démontrée chez le chien (10 mg/kg/dose journalière) à la concentration sérique maximale de 1 µg/ml (1.2 fois une C_{max} de 0.821 µg/ml observée à une dose adulte de 2 g).

Une phospholipidose a été observée également chez des rats nouveau-nés traités pendant 18 jours par 30 mg/kg/jour qui est inférieure à la dose pédiatrique de 60mg/kg basée sur la surface corporelle. Elle n'a pas été observée chez des rats nouveau-nés traités pendant 10 jours par 40 mg/kg/jour avec une moyenne des concentrations sériques maximales de 1.86 µg/ml, approximativement 1.5 fois une C_{max} de 1.27 µg/ml à la dose pédiatrique. La phospholipidose a été observée chez des chiens nouveau-nés (10 mg/kg/jour) à la moyenne maximale des concentrations sanguines totales de 3.54 µg/ml, approximativement 3 fois la C_{max} de la dose pédiatrique. La signification de ces résultats pour les animaux et pour les humains est inconnue.

9) Données pharmaceutiques

9.1 Incompatibilités

Sans objet.

9.2 Durée de conservation

36 mois.

Après reconstitution : **Azithromycine SP®** pour injection est stable pendant 24 h à une température ne dépassant pas 30°C.

Après dilution : **Azithromycine SP®** pour injection est stable pendant 24 h à une température ne dépassant pas 30°C, ou 7 jours s'il est conservé entre 2 et 8°C quand le produit est dilué selon les instructions (1 mg/ml à 2 mg/ml).

9.3 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Concernant les conditions de conservation du produit reconstitué et dilué, voir « Durée de conservation ».

9.4 Nature du conditionnement primaire

Flacon en verre de type I de 10 ml fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle de 20 mm et un sceau amovible en aluminium de 20 mm.

9.5 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet.

10) Conditions de prescription et de délivrance

Azithromycine SP 500 mg, poudre pour solution injectable en flacon. Boîte de 10.
Fiche signalétique 17/05/2021.

Liste I.

11) Titulaire de l'AMM dans le pays d'origine

Sans objet.

12) Nom et adresse du fabricant de la substance active

Site de fabrication

ALEMBIC LIMITED

Panelav (API Division)

Village: Panelav, P.O: Tajpura, Near Baska, Taluka: Halol,

District: Panchmahal – 389 350, Gujarat, India.

Siège

ALEMBIC LIMITED

Alembic Admin building,

Alembic Road, Vadodara – 390 003 Gujarat, India.

13) Sites de fabrication, de contrôle, de conditionnement et de libération des lots du produit fini

Gland Pharma Limited

Sy No. 143 to 148, 150 & 151,

Near Gandimaisamma Cross Roads,

D.P. Pally, Dundigal Post,

Dundigal - Gandimaisamma Mandal,

Medchal-Malkajgiri District,

Hyderabad -500 043, Telangana, India.

14) Nom et adresse du laboratoire demandeur de l'autorisation de mise sur le marché

Amanys Pharma Maroc

BP 4631,12100

Ain El Aouda, Région de Rabat, Maroc