

1. Nom du médicament

Ziomycin 500 mg Comprimés Pelliculés

2. Composition qualitative et quantitative

Azithromycine 500mg Comprimés Pelliculés contiennent 500 mg d'azithromycine (comme dihydrate).

Excipients à effet connu:

Pour la liste complète des excipients, voir section 6.1

3. Forme pharmaceutique

Comprimés en forme de capsule en couleur jaune avec une gravure "A 500" d'un côté et autre côté.

4. Particularités cliniques

4.1. Indications thérapeutiques:

L'azithromycine est indiquée pour les infections bactériennes suivantes induites par des microorganismes sensibles à l'azithromycine (voir les sections 4.4 et 5.1):

- Sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de manière adéquate)
- Otite moyenne bactérienne aiguë (diagnostiquée de manière adéquate)
- Pharyngite, amygdalite
- Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique (diagnostiquée de manière adéquate)
- Pneumonie-communautaire modérée à modérément sévère
- Infections de la peau et des tissus mous de sévérité légère à modérée, par ex. folliculite, cellulite, érysipèle
- Urétrite et cervicite sans complication de Chlamydia trachomatis

Il faudrait tenir compte des indications officielles sur l'utilisation appropriée d'agents antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration:

Posologie

L'azithromycine doit être administrée en une seule dose quotidienne. La durée du traitement pour les différentes maladies infectieuses est donnée ci-dessous.

Adultes, enfants et adolescents d'un poids corporel de 45 kg ou plus:

La dose totale est de 1500 mg, administrée sous forme de 500 mg une fois par jour pendant 3 jours. Alternativement, la même dose totale (1500 mg) peut être administrée sur une période de 5 jours, 500 mg le premier jour et 250 mg le jour 2 à 5. Dans le cas de l'urétrite et de la cervicite à Chlamydia trachomatis non compliquées, le dosage est de 1000 mg en une seule dose orale.

Enfants et adolescents ayant un poids corporel inférieur à 45 kg:

Les comprimés d'azithromycine ne conviennent pas aux patients de moins de 45 kg de poids corporel. D'autres formes posologiques sont disponibles pour ce groupe de patient.

Patients âgés

Pour les patients âgés, la même dose que pour les adultes peut être appliquée. Étant donné que les patients âgés peuvent être des patients présentant des conditions proarrhythmiques en cours, une prudence particulière est recommandée en raison du risque de développer une arythmie cardiaque et des torsades de pointes. (Voir section 4.4).

Patients atteints d'insuffisance rénale:

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (GFR 10-80 ml/min) (voir section 4.4).

Patients atteints d'insuffisance hépatique:

L'ajustement de la dose n'est pas nécessaire pour les patients atteints de dysfonction hépatique légère à modérée (voir la section 4.4).

Mode d'administration

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être pris avec ½ verre d'eau.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout antibiotique macrolide ou kétolide ou à l'un quelconque des excipients énumérés à la section 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme pour l'érythromycine et d'autres macrolides, des réactions allergiques rares et graves, y compris un œdème angioneurotique et une anaphylaxie (rarement mortelles), ont été signalées. Certaines de ces réactions avec l'azithromycine ont entraîné des symptômes récurrents et ont nécessité une plus longue période d'observation et de traitement.

Étant donné que le foie est la principale voie d'élimination de l'azithromycine, l'utilisation de l'azithromycine doit être effectuée avec prudence chez les patients atteints d'une maladie hépatique significative. Les cas d'hépatite fulminante pouvant entraîner une insuffisance hépatique mortelle ont été signalés avec de l'azithromycine (voir section 4.8). Certains patients peuvent avoir eu une maladie hépatique préexistante ou ont peut-être pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

En cas de signes et symptômes de dysfonction hépatique, tels que l'asthénie à développement rapide associée à une jaunisse, une urine sombre, une tendance à l'hémorragie ou une encéphalopathie hépatique, les tests/examens de la fonction hépatique doivent être effectués immédiatement. L'administration d'azithromycine doit être interrompue si le dysfonctionnement du foie a émergé.

Chez les patients recevant des dérivés de l'ergot, l'érotisme a été précipité par la coadministration de certains antibiotiques macrolides. Il n'y a pas de données concernant

la possibilité d'une interaction entre les dérivés de l'ergotamine et l'azithromycine. Cependant, en raison de la possibilité théorique d'érogantisme, les azithromycines et les dérivés de l'ergot ne doivent pas être co-administrés (voir section 4.5).

Surinfections:

Comme pour toute préparation d'antibiotiques, il est recommandé de prêter attention aux signes de surinfection avec des microorganismes non sensibles comme les champignons. Une surinfection peut nécessiter une interruption du traitement à l'azithromycine et l'initiation de mesures adéquates.

Diarrhée difficile associée au clostridium (DCAD) a été signalée avec l'utilisation de presque tous les agents antibactériens, y compris l'azithromycine, et peut varier en sévérité, depuis la diarrhée légère jusqu'à la colite mortelle. Le traitement par des agents antibactériens modifie la flore normale du colon conduisant à une prolifération de *C. difficile*. *C. difficile* Produit les toxines A et B qui contribuent au développement de la CDAD. Les souches productrices d'hypertoxines de *C. difficile* causent une morbidité et une mortalité accrues, car ces infections peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien et peuvent nécessiter une colectomie. Le CDAD doit être pris en considération chez tous les patients présentant une diarrhée après usage d'antibiotiques. Des antécédents médicaux prudents sont nécessaires car on a signalé que le DCAD survient pendant deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

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

La repolarisation cardiaque prolongée et l'intervalle QT, donnant un risque de développer une arythmie cardiaque et des torsades de pointes, ont été observés dans le traitement avec d'autres macrolides, y compris l'azithromycine (voir section 4.8). Par conséquent, comme les situations suivantes peuvent conduire à un risque accru d'arythmies ventriculaires (y compris les torsades de pointes) qui peuvent conduire à un arrêt cardiaque, l'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des conditions proarrhythmiques en cours (en particulier les femmes et les patients âgés) tels que les patients:

- Avec prolongement QT acquis congénital ou documenté.
- En cours de traitement avec d'autres substances actives qui prolongent l'intervalle QT telles que les antiarythmiques de classe IA (quinidine et procainamide) et de classe III (dofétilide, amiodarone et sotalol), cisapride et terféndine; agents antipsychotiques tels que pimozide; les antidépresseurs tels que le citalopram; et les fluoroquinolones telles que la moxifloxacine et la lévofloxacine.
- Avec une perturbation électrolytique, en particulier en cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie
- Avec une bradycardie cliniquement pertinente, une arythmie cardiaque ou une insuffisance cardiaque grave.

Des exacerbations des symptômes de la myasthénie grave et du nouveau syndrome de myasthénie ont été signalées chez les patients recevant une thérapie par azithromycine (voir section 4.8). La sécurité et l'efficacité de la prévention ou du traitement du *Complexe Mycobacterium Avium (MAC)* chez les enfants n'ont pas été établies.

Ce qui suit doit être envisagé avant de prescrire l'azithromycine:

L'azithromycine n'est pas appropriée pour le traitement d'infections sévères où une forte concentration de l'antibiotique dans le sang est rapidement nécessaire.

La sélection de l'azithromycine pour traiter un patient individuel devrait tenir compte de la pertinence d'utiliser un agent antibactérien macrolide basé sur un diagnostic adéquat pour déterminer l'étiologie bactérienne de l'infection dans les indications approuvées et la prévalence de la résistance à l'azithromycine ou à d'autres macrolides.

Dans les zones à forte incidence de résistance à l'érythromycine A, il est particulièrement important de prendre en compte l'évolution du modèle de susceptibilité à l'azithromycine et à d'autres antibiotiques.

En ce qui concerne les autres macrolides, des taux de résistance élevée au *Streptococcus pneumoniae* ont été signalés pour l'azithromycine dans certains pays européens (voir section 5.1). Cela doit être pris en compte lors du traitement des infections causées par le *Streptococcus pneumoniae*.

Dans la pharyngite bactérienne, l'utilisation de l'azithromycine n'est recommandée que dans les cas où la thérapie de première intention avec les bêta-lactames n'est pas possible.

Infections de la peau et des tissus mous

Le principal agent causal des infections des tissus mous, *Staphylococcus aureus*, est souvent résistant à l'azithromycine.

Plaies de brûlure infectées:

L'azithromycine n'est pas indiquée pour le traitement des plaies de brûlure infectées.

Maladie sexuellement transmissible:

En cas de maladies sexuellement transmissibles, une infection concomitante par *T. pallidum* devrait être exclue.

Maladies neurologiques ou psychiatriques:

L'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles neurologiques ou psychiatriques.

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, la carence en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Antacides:

Dans une étude pharmacocinétique étudiant les effets de l'administration simultanée, d'antiacides avec de l'azithromycine, aucun effet sur la biodisponibilité globale n'a été observé, bien que le sérum maximal ait été réduit d'environ 25%.

L'azithromycine doit être prise au moins 1 heure avant ou 2 heures après les antiacides.

Cétirizine:

Chez les volontaires sains, la coadministration d'un régime de 5 jours d'azithromycine avec 20 mg de cétirizine à l'état d'équilibre n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique et aucun changement significatif dans l'intervalle QT.

Didanosines (Didéoxyinosine): La coadministration de 1200 mg/jour d'azithromycine avec 400 mg/jour de didanosine chez 6 sujets séropositifs n'a pas semblé affecter la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la didanosine par rapport au placebo.

Digoxine (Substrats P-gp):

L'administration concomitante d'antibiotiques macrolides, y compris l'azithromycine, avec des substrats de P-glycoprotéines tels que la digoxine, a entraîné une augmentation des taux sériques du substrat de la P-glycoprotéine. Par conséquent, si les substrats d'azithromycine et de P-glycoprotéine tels que la digoxine sont administrés concomitamment, la possibilité de concentrations sériques élevées du substrat doit être prise en compte.

Zidovudine:

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

L'azithromycine n'intervient pas significativement avec le système du cytochrome P450 hépatique. On ne croit pas subir les interactions pharmacocinétiques comme l'ont montré l'érythromycine et d'autres macrolides. L'induction ou l'inactivation du cytochrome P450 par un complexe cytochrome-métabolite ne se produit pas avec l'azithromycine.

Dérivés d'ergotamine: En raison de la possibilité théorique d'un érgotisme, l'utilisation simultanée d'azithromycine avec des dérivés de l'ergot n'est pas recommandée (voir section 4.4).

Des études pharmacocinétiques ont été menées entre l'azithromycine et les médicaments suivants qui subissent un métabolisme médié significatif du cytochrome P450.

Astémizole, alfentanil

Il n'existe pas de données connues sur les interactions avec l'astémizole ou l'alfentanil. Une attention particulière est recommandée dans la co-administration de ces médicaments

avec de l'azithromycine en raison de l'effet améliorant connu de ces médicaments lorsqu'ils sont utilisés en même temps que l'antibiotique macrolide érythromycine.

Atorvastatine: métabolite in patients receiving concomitant azithromycin

La coadministration de l'atorvastatine (10 mg par jour) et de l'azithromycine (500 mg par jour) n'a pas modifié les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (selon un dosage d'inhibition de la CoA-réductase HMG). Cependant, des cas post-commercialisation de rhabdomyolyse chez les patients recevant de l'azithromycine avec des statines ont été signalés.

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

Cisapride

Le cisapride est métabolisé dans le foie par l'enzyme CYP 3A4. Parce que les macrolides inhibent cette enzyme, l'administration concomitante de cisapride peut provoquer l'augmentation de l'allongement de l'intervalle QT, des arythmies ventriculaires et des torsades de pointes.

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

Coumarine- Type d'anticoagulants oraux: Dans une étude d'interaction pharmacocinétique, l'azithromycine n'a pas modifié l'effet anticoagulant d'une seule dose de 15 mg de warfarine administrée à des volontaires sains. Il y a eu des rapports reçus au cours de la période post-commercialisation de l'anticoagulation potentialisée après la coadministration des anticoagulants oraux d'azithromycine et de type coumarine. Bien qu'une relation causale n'ait pas été établie, il faut tenir compte de la fréquence de surveillance du temps de prothrombine lorsque l'azithromycine est utilisée chez les patients recevant des anticoagulants oraux de type coumarine.

Cyclosporine: Lors d'une étude pharmacocinétique avec des volontaires sains à qui on a administré une dose orale de 500 mg/jour d'azithromycine pendant 3 jours et une seule dose orale de 10 mg/kg de cyclosporine, on a constaté que la cyclosporine C_{max} et AUC₀₋₅ résultantes étaient considérablement élevées. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence avant d'envisager l'administration simultanée de ces médicaments. Si la coadministration de ces médicaments est nécessaire, les taux de cyclosporine doivent être surveillés et la dose ajustée en conséquence.

Efavirenz: La coadministration d'une dose unique de 600 mg d'azithromycine et de 400 mg d'efavirenz par jour pendant 7 jours n'a pas entraîné d'interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives.

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

Indinavir: La coadministration d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine n'a eu d'effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique de l'indinavir administré sous forme de 800 mg trois fois par jour pendant 5 jours.

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

Midazolam: Chez les volontaires sains, la coadministration de l'azithromycine 500 mg/jour pendant 3 jours n'a pas provoqué de modifications cliniquement significatives de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique d'une seule dose de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir: La coadministration de l'azithromycine (1200 mg) et du nelfinavir à l'état stationnaire (750 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation des concentrations d'azithromycine. Aucun effet indésirable cliniquement significatif n'a été observé et aucun ajustement de dose n'est nécessaire.

Rifabutine: La coadministration de l'azithromycine et de la rifabutine n'a pas affecté les concentrations sériques de l'un ou l'autre des médicaments.

La neutropénie a été observée chez des sujets recevant un traitement concomitant d'azithromycine et de rifabutine. Bien que la neutropénie ait été associée à l'utilisation de la rifabutine, une relation causale avec la combinaison avec l'azithromycine n'a pas été établie (voir section 4.8).

Sildénafil: Chez les volontaires masculins sains normaux, il n'y avait aucune preuve d'effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) sur l'ASC et la C_{max} du sildénafil ou son principal métabolite circulant.

Terfénadine: Les études pharmacocinétiques n'ont révélé aucune preuve d'une interaction entre l'azithromycine et la terfénadine. Des cas rares ont été signalés lorsque la possibilité d'une telle interaction ne pouvait être entièrement exclue; cependant, il n'y avait aucune preuve spécifique qu'une telle interaction s'était produite.

Théophylline: Il n'existe aucune preuve d'une interaction pharmacocinétique cliniquement significative lorsque l'azithromycine et la théophylline sont administrées conjointement à des volontaires sains. Au fur et à mesure que les interactions d'autres macrolides avec la théophylline ont été signalées, la prudence vis-à-vis des signes indiquant une augmentation des taux de théophylline est conseillée.

Triazolam: Chez 14 volontaires sains, la coadministration de 500 mg d'azithromycine au jour 1 et de 250 mg au jour 2 avec 0,125 mg de triazolam au jour 2 n'a eu aucun effet significatif sur l'une des variables pharmacocinétiques pour la triazolam par rapport à la triazolam et au placebo.

Triméthoprim/sulfaméthoxazole: La coadministration de DS de triméthoprim/sulfaméthoxazole (160 mg/800 mg) pendant 7 jours avec de l'azithromycine 1200 mg au jour 7 n'a eu aucun effet significatif sur les concentrations maximales, l'exposition totale ou l'excrétion urinaire de triméthoprim ou de sulfaméthoxazole. Les concentrations sériques d'azithromycine étaient similaires à celles observées dans d'autres études.

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données adéquates sur l'utilisation de l'azithromycine chez les femmes enceintes. Dans les études sur la toxicité de la reproduction chez les animaux, l'azithromycine a été transmise au placenta, mais aucun effet tératogène n'a été observé (voir section 5.3). La sécurité de l'azithromycine n'a pas été confirmée en ce qui concerne l'utilisation de la substance active pendant la grossesse. Par conséquent, l'azithromycine ne doit être utilisée que pendant la grossesse si l'avantage l'emporte sur le risque.

Allaitement

L'azithromycine a été signalée comme sécrétée dans le lait maternel, mais il n'existe pas d'études cliniques adéquates et bien contrôlées chez les femmes qui ont marqué la pharmacocinétique de l'excrétion d'azithromycine dans le lait maternel.

Comme on ignore si l'azithromycine peut avoir des effets néfastes sur le nourrisson allaité, on devrait interrompre l'allaitement pendant le traitement par l'azithromycine. Entre autres choses, la diarrhée, l'infection fongique de la muqueuse ainsi que la sensibilité sont possibles chez le nourrisson. Il est recommandé de jeter le lait pendant le traitement et jusqu'à 2 jours après l'arrêt du traitement. L'allaitement peut être repris par la suite.

Fécondité

Dans les études de fécondité effectuées chez le rat, des taux de grossesses réduites ont été observés suite à l'administration d'azithromycine. La pertinence de cette découverte chez les humains est inconnue.

4.7. Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines

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

Cependant, la possibilité d'effets indésirables comme les vertiges et les convulsions devrait être prise en compte lors de l'exécution de ces activités.

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous énumère les effets indésirables identifiés par l'expérience des essais cliniques et la surveillance post-commercialisation par la classification par système organique et la fréquence. Les réactions indésirables identifiées à partir de l'expérience post-commercialisation sont incluses en italique. Le regroupement de fréquence est défini en utilisant la convention suivante: Très fréquent ($\geq 1/10$); Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$); Très rare ($< 1/10\,000$); et Non connu (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de diminution de la gravité.

Des réactions indésirables éventuellement ou probablement liées à l'azithromycine en fonction de l'expérience des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation:

très fréquent $\geq 1/10$	fréquent $\geq 1/100$ to $< 1/10$	peu fréquent $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$	rare $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$	très rare $< 1/10,000$	inconnu La fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles
Infections et infestations					
		Candidose, par voie orale, Candidose, Infection vaginale Pneumonie, champignon Infection bactérienne infection, pharyngite, gastro-entérite, Troubles respiratoires, rhinite.			Colite pseudomembraneuse (voir section 4.4)
Troubles du système sanguin et lymphatique					
		Leucopénie, neutropénie, éosinophilie			Thrombocytopénie, anémie hémolytique
Troubles du système immunitaire					
		angio-œdème,			Réaction

		hypersensibilité			anaphylactique (voir section 4.4.)
Troubles du métabolisme et de la nutrition					

		Nervosité, insomnie	Agitation, dépersonnalisation		Agression, anxiété, délire, hallucination
Troubles du système nerveux					
	Vertiges, mal de tête, paresthésie dysgeusie	Hypoesthésie somnolence			Syncope, convulsion, psychomotrice hyperactivité anosmie, agueusie, parosmie myasthénie grave (Voir section 4.4)
Troubles oculaires					
	Déficiences visuelles				
Troubles de l'oreille et du labyrinthe					
	Surdité	Trouble de l'oreille, vertiges, malentendants, acouphènes			
Troubles cardiaques					
		Palpitations			Torsades de pointes (Voir section 4.4) Arythmie (voir Section 4.4) Y compris la tachycardie ventriculaire. Electrodiagramme QT prolongé (voir section 4.4)
Troubles vasculaires					

		Bouffées de chaleur			Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
		Dyspnée, épistaxis			
Troubles gastriques					
Diarrhée, douleur abdominale, nausées, flatulences	Vomissements, dyspepsie	Gastrite, constipation, dysphagie, distension abdominale, bouche sèche, éructation, ulcération buccale, hypersécrétion salivaire			Pancréatite, décoloration de la langue et des dents
Troubles hépatobiliaires					
		Hépatite,	Fonction hépatique anormale, jaunisse cholestatique		Insuffisance hépatique (qui a rarement entraîné la mort) (voir section 4.4)*, hépatite fulminante, nécrose hépatique
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés					
	Eruption cutanée, prurit.	Syndrome de Stevens-Johnson, réaction à la photosensibilité, urticaire, dermatite, peau sèche, hyperhidrose	Réactions allergiques incluant l'œdème angioneurotique		Nécrolyse épidermique toxique, Erythème multiforme. DRESS (Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes

					systemiques)
Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs					
	Arthralgie	Ostéoarthrite Myalgie, maux de dos, douleur au cou			

--	--	--	--	--	--

Troubles rénaux et urinaires					
		Dysurie, douleur rénale	Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle		

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins					
		Métrorragie, Trouble testiculaire			

Troubles généraux et états du site d'administration					
	Fatigue	Douleur thoracique, œdème facial, pyrexie douleur périphérique, œdème, malaise, asthénie			

Investigations					
	Diminution du nombre de lymphocytes, hausse du nombre d'éosinophiles, diminution du bicarbonate sanguin, hausse des basophiles, hausse des monocytes, hausse des neutrophiles	Hausse de l'aspartate aminotransférase, hausse de l'alanine aminotransférase, hausse de la bilirubine sanguine, hausse de l'urée sanguine, hausse de la créatinine sanguine, anomalies du potassium sanguin, hausse de la phosphatase alcaline sanguine, hausse du chlorure, hausse du glucose, hausse des plaquettes, baisse de l'hématocrite			
		Baisse du bicarbonate, anomalies sodiques			

Blessures et intoxication					
		Complications après l'intervention			

Réactions indésirables éventuellement ou probablement liées à la prophylaxie et au traitement du *Mycobactérium Avium* Complexe basés sur l'expérience des essais cliniques et la surveillance post-commercialisation. Ces effets indésirables diffèrent de ceux signalés avec la libération immédiate ou les formulations à libération prolongée, en nature ou en fréquence:

Classification par Système Organique	Effet indésirable	Fréquence
Troubles du Métabolisme et de la Nutrition	Anorexie	Fréquent
Troubles du système nerveux	Vertiges, maux de tête, parathésie, dysgeusie	Fréquent
	Hypoesthésie	Unfréquent
Troubles oculaires	Déficiência visuelle	Fréquent
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Surdité	Fréquent
	Troubles auditifs, acouphènes	Peu fréquent
Troubles cardiaques	Palpitations	Peu fréquent
Problèmes gastro-intestinaux	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, flatulences, Malaise abdominal, selles molles	Très fréquent

Troubles hépatobiliaires	Hépatite	Peu fréquent
Troubles du tissu cutané et sous-cutané	Rash, prurits	Fréquent
	Steven-Johnson syndrome, photosensitivity reaction	Peu fréquent
Troubles musculo-squelettiques et tissulaires conjonctifs	Arthralgie	Fréquent
Troubles généraux et	Fatigue	Fréquent

Conditions sur le Site d'Administration		
	Asthénie, malaise	Peu fréquent

Signaler les effets indésirables présumés

Il est important de signaler les effets indésirables présumés après l'autorisation du médicament. Il permet une surveillance continue de l'équilibre avantages/risques du médicament.

4.9. Surdosage

Les effets indésirables observés à des doses plus élevées que recommandées étaient semblables à ceux observés à des doses normales.

Symptômes

Les symptômes typiques d'un surdosage avec des antibiotiques macrolides comprennent une perte réversible de l'ouïe, des nausées graves, des vomissements et de la diarrhée.

Traitement

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

5. Propriétés pharmacologiques

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Antibactériens à usage systémique, macrolides. Code ATC: J01FA10.

L'azithromycine est un antibiotique macrolide appartenant au groupe azalide.

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

Mécanisme d'action

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

Relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques:

Pour l'azithromycine, l'ASC/MIC est le principal paramètre PK/PD le mieux corrélatif avec l'efficacité de l'azithromycine.

Mécanisme de résistance:

La résistance à l'azithromycine peut être inhérente ou acquise. Il existe trois principaux mécanismes de résistance dans les bactéries:

altération du site cible, altération du transport d'antibiotiques et modification de l'antibiotique.

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

Point de rupture

EUCAST (Comité Européen sur les Tests de Susceptibilité aux Antimicrobiens)

	Point de rupture MIC (mg/L)	
Pathogènes	Susceptible (mg/L)	Résistant (mg/L)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (Groupe A, B, C, G)	≤ 0.25	> 0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.125	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.25	> 0.5

Susceptibilité:

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

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

Tableau de sensibilité

Espèces fréquemment sensibles
Microorganismes Aérobie à Gram-négatif
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
Other microorganisms
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>

<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i> *
Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème
Microorganismes Aérobie à Gram-positif
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Autres microorganismes
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Organismes intrinsèquement résistants
Microorganismes Aérobie à Gram-positif
<i>Staphylococcus aureus</i> – souches résistantes à la méthicilline et à l'érythromycine
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – souches résistantes à la pénicilline
Microorganismes Aérobie à Gram-négatif
<i>Escherichia coli</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
Microorganismes Aérobie à Gram-négatif
<i>Group-bactéroïdes fragilis</i>
* L'efficacité clinique est démontrée par des organismes isolés sensibles pour les indications cliniques approuvées.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

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

Distribution:

L'azithromycine administrée par voie orale est largement distribuée dans tout le corps.

Les études pharmacocinétiques ont démontré que les concentrations d'azithromycine mesurées dans les tissus sont nettement plus élevées (jusqu'à 50 fois la concentration maximale observée dans le plasma) que celles mesurées dans le plasma. Cela indique que l'agent se lie fortement aux tissus (volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 31 l/kg).

À la dose recommandée, aucune accumulation n'apparaît dans le sérum. L'accumulation apparaît dans les tissus où les niveaux sont beaucoup plus élevés que dans le sérum. Trois jours après l'administration de 500 mg en dose unique ou en doses partielles, des concentrations de 1,3-4,8 µg/g, 0,6-2,3 µg/g, 2,0-2,8 µg/g et 0-0,3 µg/ml ont été mesurées dans le poumon, la prostate, les amygdales et le sérum.

Dans les études expérimentales *in vitro* et *in vivo*, l'azithromycine s'accumule dans les phagocytes. La libération est stimulée par une phagocytose active. Dans les modèles animaux, ce processus contribue à l'accumulation d'azithromycine dans les tissus.

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

Élimination:

La demi-vie d'élimination du plasma terminal reflète étroitement la demi-vie d'élimination des tissus de 2 à 4 jours.

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

Pharmacocinétique dans les populations particulières:

Insuffisance rénale:

Après une seule dose orale d'azithromycine 1 g, la C_{max} moyenne et l'ASC₀₋₁₂₀ ont augmenté respectivement de 5,1% et 4,2%, in Chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée (taux de filtration glomérulaire de 10 à 80 ml/min) par rapport à la fonction rénale normale (GFR > 80 ml/min). Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère, la C_{max} moyenne et l'ASC₀₋₁₂₀ ont augmenté de 61% et 35% respectivement par rapport à la normale.

Insuffisance hépatique:

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, il n'y a aucun signe de changement marqué de la pharmacocinétique sérique de l'azithromycine par rapport à la fonction hépatique normale. Chez ces patients, les recotès urinaires d'azithromycine semblent augmenter peut-être pour compenser une réduction de la clairance hépatique.

Personnes âgées:

La pharmacocinétique de l'azithromycine chez les hommes âgés était similaire à celle des jeunes adultes; cependant, chez les femmes âgées, bien que des concentrations maximales élevées (augmentées de 30 à 50%) aient été observées, aucune accumulation significative n'a eu lieu.

Chez les personnes âgées volontaires (> 65 ans) les valeurs plus élevées de l'ASC (29%), ont été mesurées après un traitement de 5 jours par rapport aux jeunes bénévoles (<45 ans). Ces différences ne sont donc pas considérées.

Bébés, tout-petits, enfants et adolescents:

La pharmacocinétique a été étudiée chez les enfants âgés de 4 mois - 15 ans prenant des gélules, des granulés ou une suspension. À 10 mg/kg le jour 1 suivi de 5 mg/kg aux jours 2-5, la C_{max} a été légèrement inférieure à celle des adultes, avec 224 µg/l chez les enfants âgés de

0,6 à 5 ans et après 3 jours de dosage et 383 Mg/l chez les personnes âgées de 6 à 15 ans. La demi-vie de 36 h chez les enfants plus âgés était dans la fourchette attendue pour les adultes.

5.3. Données de sécurité précliniques

Dans les études sur les animaux utilisant des expositions 40 fois celles obtenues aux doses thérapeutiques cliniques, l'azithromycine a causé une phospholipidose réversible, mais en règle générale, il n'y avait aucune conséquence toxicologique associée. La pertinence de cette découverte chez les humains recevant de l'azithromycine conformément aux recommandations est inconnue.

Des études électrophysiologiques ont montré que l'azithromycine prolonge l'intervalle QT.

Potentiel cancérogène:

Des études à long terme chez les animaux n'ont pas été effectuées pour évaluer le potentiel cancérogène.

Potentiel mutagène:

Il n'y avait aucune preuve d'un potentiel de mutations génétiques et chromosomiques dans des modèles de test *in-vivo* et *in-vitro*.

Reprotoxicité:

Les effets tératogènes n'ont pas été observés dans les études sur la toxicité pour la reproduction chez le rat. Chez le rat, les doses d'azithromycine de 100 et 200 mg/kg de poids corporel par jour ont entraîné un léger retard dans l'ossification fœtale et le gain de poids maternel. Dans les études péri-et post-natales chez les rats, des retards légers dans le développement physique et réflexe ont été notés après un traitement avec 50 mg/kg/jour d'azithromycine et plus.

6. Particularités pharmaceutiques

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, povidone K-90, talc purifié, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol, oxyde de fer jaune.

Aucun des excipients ne figurent pas sur la liste des substances toxiques.

6.2. Incompatibilités

Inapplicable.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Blisters en PVC-PVDC/Alu: A ne pas conserver au-dessus de 30°C. A Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu du récipient

Blister en PVC-PVDC/Alu avec 3 comprimés de 500 mg.

6.6. Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Inapplicable.

7. Titulaire de l'autorisation de commercialisation

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

D-158A, Okhla Indl. Area, Phase-1

New Delhi 110020

8. Numéro(s) d'autorisation de commercialisation)

9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

10. Date de révision du texte
