

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ROLICIN

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque Comprimé pelliculé contient :

Azithromycine dihydraté USP éq à Azithromycine anhydre 500 mg.

Excipients.....q.s.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ROLICIN peut être utilisé dans le traitement de :

- sinusite bactérienne aiguë,
- otite moyenne aiguë,
- pharyngite,
- tonsillite à streptocoque du groupe A,
- exacerbation aiguë de bronchite chronique,
- pneumonie communautaire acquise légère à modérément sévère,
- infections non compliquées de la peau et du tissu mou.,
- urétrite et cervicite non compliquées dues à Chlamydia trachomatis, lorsqu'elles sont causées par des micro-organismes sensibles à l'azithromycine.

4.2. Posologie, voie et mode d'administration

Voie d'administration :

VOIE ORALE

Mode d'administration

L'Azithromycine comprimé doit se donner sous forme d'une seule dose quotidienne. Les comprimés peuvent se prendre avec ou sans nourriture.

Posologie

Adultes

- Bronchite bactérienne aiguë, exacerbation aiguë de bronchite chronique, sinusite bactérienne aiguë, otite moyenne aiguë, infections non compliquées de la peau, tonsillite à streptocoques du groupe A : la dose totale est de 1500 mg, à répartir sur 3 ou 5 jours.

Schéma 3 jours : 500 mg par jour pendant 3 jours.

Schéma 5 jours : 500 mg le premier jour, puis 250 mg les 4 jours suivants.

- Urétrite et cervicite non compliquées dues à *Chlamydia trachomatis* : 1000 mg en prise orale unique.

Patients âgés: la même gamme de dose peut être utilisée chez les personnes âgées que chez les patients plus jeunes.

Enfants: L'azithromycine comprimés doit uniquement être administré aux enfants pesant plus de 45 kg lorsque la dose adulte normale devrait être utilisée. Pour les enfants de moins de 45 kg d'autres formes pharmaceutiques d'azithromycine, par exemple les suspensions, peuvent être utilisées.

Chez les patients ayant l'insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant l'insuffisance rénale légère à modérée (taux de filtration glomérulaire 10-80 ml/minutes). La prudence est de mise lorsque l'azithromycine est administrée à des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min).

Chez les patients ayant l'insuffisance hépatique : un ajustement de dose n'est pas nécessaire pour les patients ayant l'insuffisance hépatique légère à modérée.

4.3. Contre-indications

L'utilisation d'azithromycine est contre-indiquée chez les patients ayant l'hypersensibilité à l'azithromycine, à l'érythromycine, à n'importe quel macrolide ou antibiotique kétolide, ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde et précautions d'emploi

Mises en gardes

Hypersensibilité

Comme avec l'érythromycine et les autres macrolides, les réactions allergiques graves, notamment un œdème angioneurotique et l'anaphylaxie (rarement mortels), des réactions cutanées, y compris la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et l'éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été décrites dans de rares cas. Certaines de ces réactions à l'azithromycine ont provoqué des symptômes récurrents, nécessitant un prolongement de la période de surveillance et de la durée du traitement. Si une réaction allergique se produit, l'administration du médicament doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré. Les médecins doivent être informés de la possibilité de réapparition des symptômes allergiques lors de l'interruption du traitement symptomatique.

Surinfections:

Comme pour toute préparation antibiotique, il est recommandé de faire attention aux signes de surinfection avec des micro-organismes non sensibles comme les champignons. Une surinfection peut nécessiter une interruption du traitement à l'azithromycine et la mise en place de mesures adéquates.

Diarrhée associée au *Clostridium difficile* (DACD)

Une diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) a été rapportée avec l'utilisation de presque tous les médicaments antibactériens, y compris l'azithromycine, et sa sévérité peut varier d'une diarrhée légère à une colite fatale. Un traitement par médicaments antibactériens modifie la flore intestinale, ce qui se traduit par une prolifération de *C. difficile*.

C. difficile produit les toxines A et B qui contribuent au développement de la DACD. Les souches de *C. difficile* productrices d'hypertoxine entraînent une morbidité et une mortalité accrues, étant donné que ces infections sont réfractaires au traitement antimicrobien et requièrent peut-être une colectomie. Une DACD doit être recherchée chez tous les patients présentant une diarrhée consécutive à l'utilisation d'antibiotiques. Une anamnèse médicale soigneuse est nécessaire, compte tenu du fait qu'une DACD a été rapportée jusqu'à plus de 2 mois après l'administration de médicaments antibactériens.

Précautions particulières d'emploi

Hépatotoxicité

Le foie étant la voie principale d'excrétion de l'azithromycine, son utilisation se fera avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique important. Des cas d'hépatite fulminante mettant potentiellement en jeu le pronostic vital par insuffisance hépatique ont été rapportés sous azithromycine. Il est possible que certains patients aient présenté une affection hépatique préexistante ou aient pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

En cas de symptômes de dysfonction hépatique, comme une asthénie à développement rapide associée à un ictère, des urines foncées, une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique, des tests/investigations de la fonction hépatique doivent être réalisés immédiatement. L'administration d'azithromycine doit être arrêtée en cas de survenue d'une dysfonction hépatique.

Insuffisance rénale

Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min), une augmentation de 33 % de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée.

Un allongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT, en relation avec le risque de développement d'une arythmie cardiaque et de torsades de pointes, a été observé dans le traitement avec d'autres macrolides y compris l'azithromycine. Par conséquent, comme les situations suivantes peuvent entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires (y compris des torsades de pointes) susceptibles de conduire à un arrêt cardiaque, l'azithromycine sera utilisée avec prudence chez les patients qui présentent des troubles proarythmiques (en particulier chez les femmes et les patients âgés), tels que les patients :

- Présentant un allongement congénital ou documenté de l'intervalle QT.

Actuellement sous traitement par d'autres substances actives connues pour prolonger l'intervalle QT comme les antiarythmiques des classes IA (quinidine et procainamide) et III (dofétilide, amiodarone et sotalol), la cisapride et la terféndine ; des agents antipsychotiques tels que le pimozide ; des antidépresseurs tels que le citalopram ; et des fluoroquinolones tels que la moxifloxacine et la lévofloxacine.

- Présentant une perturbation de l'équilibre électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.

- Présentant une bradycardie cliniquement significative, arythmie cardiaque ou insuffisance cardiaque grave.

Myasthénie

Des exacerbations des symptômes de myasthénie grave et de nouvelles poussées du syndrome de myasthénie ont été rapportées chez les patients sous azithromycine.

Les dérivés de l'ergot de seigle

En cas de traitement par les dérivés de l'ergot de seigle, certains antibiotiques macrolides administrés concomitamment ont précipité l'ergotisme. Il n'y a pas de données quant à une éventuelle interaction entre l'ergot de seigle et l'azithromycine. Cependant, compte tenu du risque théorique d'ergotisme, les dérivés de l'ergot de seigle et l'azithromycine ne doivent pas être administrés conjointement.

Mises en gardes spéciales liées aux excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Nelfinavir

La Co-administration de nelfinavir à l'état d'équilibre avec une dose orale simple d'azithromycine a entraîné des concentrations sériques accrues d'azithromycine. Bien que l'ajustement de la dose d'azithromycine ne soit pas recommandée lorsqu'il est administré en association avec nelfinavir, le contrôle étroit pour les effets secondaires connus de l'azithromycine, comme des anomalies d'enzyme de foie et la déficience auditive, est justifié.

Antiacides

Une étude pharmacocinétique investiguant les effets de l'administration simultanée d'antiacides et d'azithromycine n'a mis en évidence aucune incidence sur la biodisponibilité générale, bien que les pics sériques aient diminué d'environ 24 %. Chez des patients recevant conjointement de l'azithromycine et des antiacides, la prise de ces deux types de médicaments ne peut pas être faite simultanément.

Cétirizine

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante d'un schéma de 5 jours d'azithromycine et de cétirizine 20 mg n'a pas entraîné, à l'état d'équilibre, d'interactions pharmacocinétiques ni de modifications significatives de l'intervalle QT.

Didanosine (Didéoxynosine)

L'administration concomitante de 1200 mg/jour d'azithromycine avec 400 mg/jour de didanosine chez 6 sujets VIH-positifs n'a pas modifié la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la didanosine, comparativement au placebo.

Digoxine (substrats de la P-gp) :

Il a été rapporté que l'administration concomitante de antibiotiques macrolides, notamment l'azithromycine, et de substrats de la glycoprotéine P, tels que la digoxine, entraîne une augmentation des concentrations sériques des substrats de la glycoprotéine P. En cas d'administration concomitante d'azithromycine et d'un substrat de la P-gp, tel que la digoxine, la possibilité d'une augmentation des concentrations sériques du substrat doit donc être pris en compte. Une surveillance clinique et un contrôle éventuel des taux sériques de digoxine doivent être exercés durant le traitement par azithromycine et après l'interruption de ce dernier.

Dérivés d'ergotamines

En raison de la possibilité théorique d'ergotisme, l'utilisation concomitante de l'azithromycine avec des dérivés de l'ergot n'est pas recommandée.

Zidovudine

Des doses uniques de 1000 mg et des doses multiples de 1200 mg ou 600 mg d'azithromycine ont eu peu d'effets sur la pharmacocinétique plasmatique ou sur l'excrétion urinaire de la zidovudine ou de son métabolite glycuconjugué. Toutefois, l'administration de l'azithromycine a augmenté les concentrations de la zidovudine phosphorylée, le métabolite cliniquement actif, dans les cellules mononucléaires du sang périphérique. Même si la signification clinique de cette constatation n'est pas claire, elle pourrait s'avérer bénéfique pour les patients.

L'azithromycine n'interagit pas de manière significative avec le système du cytochrome hépatique P450. Il est improbable qu'elle subisse les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques observées avec l'érythromycine et les autres macrolides. L'induction ou l'inactivation du cytochrome hépatique P450 via un complexe de métabolites cytochromes ne se produit pas avec l'azithromycine

Bromocriptine

L'azithromycine n'interagit pas de manière significative avec le système du cytochrome hépatique P450. On ne pense pas qu'elle soit soumise aux interactions médicamenteuses pharmacocinétiques observées avec l'érythromycine et d'autres macrolides. Bien qu'avec l'azithromycine, il n'y ait pas d'induction ou d'inactivation du cytochrome hépatique P450 via le complexe cytochrome-métabolite, il est recommandé de ne pas utiliser l'azithromycine en association avec des médicaments tels que la bromocriptine dont les interactions avec l'érythromycine sont potentiellement dangereuses et n'ont pas été étudiées avec l'azithromycine. Des études pharmacocinétiques ont été réalisées entre l'azithromycine et les médicaments suivants connus pour subir une métabolisation importante médiée par le cytochrome P450.

Atorvastatine

L'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg par jour) et d'azithromycine (500 mg par jour) n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine (selon une analyse d'inhibition de l'HMG CoA-réductase). Toutefois, des cas de rhabdomyolyse ont été signalés après la mise sur le marché chez des patients ayant reçu de l'azithromycine en association avec des statines.

Carbamazépine

Dans une étude d'interactions pharmacocinétiques chez des volontaires en bonne santé, aucun effet significatif n'a été observé sur les taux plasmatiques de la carbamazépine ni de son métabolite actif en cas de traitement concomitant par Azithromycine.

Cisapride

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

Cimétidine

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

Anticoagulants oraux coumariniques

Dans une étude d'interactions pharmacocinétiques, l'azithromycine n'a pas eu d'influence sur l'effet anticoagulant d'une dose unique de 15 mg de warfarine administrée à des volontaires en bonne santé. Depuis la mise sur le marché, il y a eu des rapports indiquant une potentialisation de l'effet anticoagulant suite à l'administration concomitante d'azithromycine et d'anticoagulants oraux coumariniques. Bien qu'un rapport de cause à effet n'ait pas été établi, une surveillance régulière du temps de prothrombine doit être envisagée lorsque l'azithromycine est utilisée chez des patients recevant des anticoagulants oraux coumariniques.

Ciclosporine

Dans une étude pharmacocinétique chez des volontaires en bonne santé ayant reçu 500 mg/jour d'azithromycine par voie orale pendant 3 jours puis une dose unique de 10 mg/kg de cyclosporine par voie orale, la C_{max} et l'ASC₀₋₅ consécutives de cyclosporine se sont révélées significativement élevées. En conséquence, la prudence s'impose avant d'envisager l'administration concomitante de ces médicaments. Si l'administration concomitante de ces médicaments s'impose, les taux de cyclosporine doivent être surveillés et la posologie doit être adaptée en conséquence.

Efavirenz

L'administration simultanée d'une dose unique de 600 mg d'azithromycine et de 400 mg d'éfavirenz pendant 7 jours n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.

Fluconazole

L'administration concomitante d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine n'a pas modifié la pharmacocinétique d'une dose unique de 800 mg de fluconazole. L'exposition totale et la demi-vie de l'azithromycine étaient inchangées par l'administration simultanée de fluconazole, quoiqu'une baisse cliniquement non significative (18 %) de la C_{max} de l'azithromycine ait été observée.

Indinavir

L'administration simultanée d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine s'est avérée sans effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique de l'indinavir administré à raison de 800 mg trois fois par jour pendant 5 jours.

Méthylprednisolone

Dans une étude d'interactions pharmacocinétiques chez des volontaires en bonne santé, l'azithromycine n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la méthylprednisolone.

Midazolam

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de 500 mg/jour d'azithromycine pendant 3 jours n'a pas induit de modifications cliniquement significatives de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie d'une dose unique de 15 mg de midazolam.

Phénytoïne

Les macrolides risquent de provoquer une élévation du taux sérique de phénytoïne, de ce fait, la prudence est nécessaire avant toute administration concomitante de ces substances.

Rifabutine

L'administration simultanée d'azithromycine et de rifabutine n'a pas affecté les concentrations sériques de ces substances. Une 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 rifabutine, aucun rapport de cause à effet lié à l'administration simultanée de l'azithromycine n'a été établi.

Sildénafil

Chez des volontaires sains normaux de sexe masculin, il n'y a pas eu d'indices d'un effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) sur l'ASC et la Cmax du sildénafil ou de son principal métabolite circulant.

Terfénadine

Les études pharmacocinétiques n'ont démontré aucune interaction entre l'azithromycine et la terfénadine. De rares cas ont été rapportés pour lesquels la possibilité d'une telle interaction ne pouvait être entièrement exclue ; toutefois, aucune preuve spécifique d'une telle interaction n'a été apportée.

Théophylline

Il n'existe pas de données concernant une interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre l'azithromycine et la théophylline lors de l'administration conjointe de ces substances à des volontaires en bonne santé.

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

Triméthoprim/sulfaméthoxazole L'administration simultanée de triméthoprim/sulfaméthoxazole DS (160 mg/800 mg) pendant 7 jours avec 1200 mg d'azithromycine le jour 7 n'a pas eu d'effet significatif sur les pics de concentration, l'exposition totale ou l'excrétion urinaire du triméthoprim ou du sulfaméthoxazole. Les concentrations sériques de l'azithromycine ont été comparables à celles observées dans d'autres études.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse: Il n'y a aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'utilisation de l'azithromycine par les femmes enceintes. Les données humaines limitées ne suggèrent pas d'augmentation du risque des défauts de naissance. L'Azithromycine traverse le placenta en quantités limitées. Les données animales n'indiquent pas d'effets néfastes directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité reproductrice. L'Azithromycine ne doit être utilisé pendant la grossesse que lorsque l'avantage l'emporte clairement sur le risque.

Allaitement: Les données limitées indiquent que l'azithromycine passe dans le lait maternel en quantités limitées. Un risque au nourrisson qui tète ne peut pas être exclu. L'Azithromycine ne doit pas être utilisé dans le traitement d'une femme qui allaite à moins que les avantages potentiels ne justifient le potentiel risque au nourrisson.

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

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de l'Azithromycine sur l'aptitude d'un patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Cependant la possibilité d'effets indésirables réside dans les étourdissements et les convulsions doivent

être pris en compte lors de l'exécution de ces activités.

4.8. Effets indésirables

Comme tous les médicaments l'Azithromycine est susceptible d'avoir des effets indésirables bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Les effets indésirables possibles ou probablement liés à l'azithromycine basé sur l'expérience d'essai clinique et la surveillance post-commercialisation sont les suivants par systèmes d'organes et de fréquence.

Les fréquences de groupe sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

-Infections et infestation

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : candidose, infection vaginale, pneumonie, infection fongique, infection bactérienne, pharyngite, gastro-entérite, trouble respiratoire, rhinite, candidose buccale.
Fréquence indéterminée : colite pseudomembraneuse.

- Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : leucopénie, neutropénie, éosinophilie.
Fréquence indéterminée : thrombocytopénie, anémie hémolytique.

-Affections du système immunitaire

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : angio-œdème, hypersensibilité.
Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : anorexie.

Affections psychiatriques

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : nervosité, insomnie
Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) : agitation.
Fréquence indéterminée : agressivité, anxiété, délire hallucination.

- Affections du système nerveux

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : céphalée
Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : sensation vertigineuse, somnolence, dysgueusie, paresthésie
Fréquence indéterminée : Syncope, convulsion, hypoesthésie, hyperactivité psychomotrice, anosmie, Agueusie, parosmie, myasthénie.

-Affections oculaires

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : Troubles visuels

-Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : troubles de l'oreille, vertiges.
Fréquence indéterminée : Troubles de l'audition incluant surdité et/ou acouphènes.

-Affections cardiaques

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : palpitations

Fréquence indéterminée :torsades de pointes, arythmie dont tachycardie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT.

-Affections vasculaires

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : bouffée de chaleur.

Fréquence indéterminée : hypotension.

-Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : dyspnée, épistaxis.

-Affections gastro-intestinales

Très fréquent($\geq 1/10$): diarrhée.

Fréquent($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : vomissements, douleur abdominale, nausées

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) :constipation, flatulence, dyspepsie, gastrite, dysphagie, distension abdominale, bouche sèche, éructation, ulcération buccale, pyalisme.

Fréquence indéterminée : pancréatite, décoloration de la langue.

-Affections hépatobiliaires

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) :anomalie de la fonction hépatique, ictère cholestatique.

Fréquence indéterminée :insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort), hépatite fulminante, nécrose hépatique.

-Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : rash, prurit, urticaire, dermatite, sécheresse cutanée, hyperhidrose.

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) : réaction de photosensibilité, pustulose exanthématique aiguë généralisée*. Syndrome DRESS* (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques).

Fréquence indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multisyndrome de Stevens-Johnson forme.

- Affections musculo-squelettique et systémiques

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : ostéoarthrite, myalgie, dorsalgie, cervicalgie.

Fréquence indéterminée : arthralgie.

- Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : dysurie, douleur rénale.

Fréquence indéterminée : insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle.

- Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : métrorragie, trouble testiculaire.

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : œdème, asthénie, malaise, fatigue, œdème du visage, douleur thoracique, fièvre, douleur, œdème périphérique.

- Investigations

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : diminution de la numération lymphocytaire, augmentation de la

numérotation des éosinophiles, diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang, basophiles augmentés, monocytes augmentés, neutrophiles augmentés.

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : augmentation de l'aspartate aminotransférase. Augmentation de l'alanine aminotransférase, Augmentation de bilirubinémie. Augmentation de l'urémie. Augmentation de la créatinémie. Concentration anormale de potassium dans le sang. Augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang. Augmentation des chlorures. Augmentation du glucose. Augmentation des plaquettes. Diminution de l'hémocrite. Augmentation des bicarbonates. Taux de sodium anormal.

-Lésions et intoxications

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : complication post-procédure.

***Effet indésirable rapporté après commercialisation.**

4.9. Surdosage

Les effets indésirables expérimentés aux doses plus élevées que celles recommandées étaient semblables à ceux observés aux doses normales.

Symptôme :

Les symptômes typiques d'une surdose d'antibiotiques macrolides comprennent une perte d'audition réversible, des nausées sévères, des vomissements et de la diarrhée.

Traitement :

En cas de surdosage des mesures générales symptomatiques et de soutien sont indiquées si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, MACROLIDES.

Mécanisme d'action :

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

Mécanisme de résistance :

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

La résistance croisée complète existe entre le Streptocoque pneumoniae, le Streptocoque bêta-hémolytique, le Streptocoque du groupe A, Enterococcus faecalis et Staphylococcus aureus, y compris S. aureus résistant à la méthicilline (MRSA) à l'érythromycine, à l'azithromycine, à d'autres macrolides et aux lincosamides.

Concentrations critiques (breakpoints) :

Les concentrations critiques déterminées par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

Staphylococcus aureus : S $\leq 1,0$ mg/l et R > 2 mg/l

Streptococcus sp inclus S. pneumoniae : S $\leq 0,25$ mg/l et R $> 0,5$ mg/l

Haemophilus sp : S $\leq 0,125$ mg/l et R $> 4,0$ mg/l

β - hemolytic streptococci c : $S \leq 0,25$ mg/l et $R > 0,5$ mg/l

Moraxella catarrhalis : $S \leq 0,25$ mg/l et $R > 0,5$ mg/l

Neisseria gonorrhoeae : $S \leq 0,25$ mg/l et $R > 0,5$ mg/l

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration orale la biodisponibilité de l'azithromycine est d'environ 37%. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 2-3 heures (la Cmax après une dose orale unique de 500 mg était d'environ 0.4 mg/l).

Distribution :

Les études cinétiques ont montré les taux d'azithromycine manifestement plus élevés dans le tissu que dans le plasma (jusqu'à 50 fois la concentration maximale observée dans le plasma) indiquant que la substance active est lourdement liée au tissu (un volume de distribution à l'état stable d'environ 31 l/kg). Les concentrations dans les tissus cibles comme le poumon, l'amygdale et la prostate dépassent la CMI90 pour les pathogènes probables après une dose unique de 500 mg. Dans le sérum la liaison d'azithromycine aux protéines est variable et selon la concentration sérique varie de 50% dans 0.05 mg/l à 12% dans 0.5 mg/l.

Excrétion :

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale reflète étroitement la demi-vie d'épuisement tissulaire de 2 à 4 jours. L'excrétion biliaire de l'azithromycine, principalement sous forme inchangée, est une voie importante d'élimination. Les métabolites identifiés (formé par N-et O-déméthylation, par hydroxylation des cycles desosamines et aglycone et par la division du cladinose conjugué) sont microbiologiquement inactifs.

Pharmacocinétique dans les populations particulières :

Insuffisance rénale: Après une dose orale simple d'azithromycine 1 g, la Cmax et l'ASC0-120 moyennes ont augmenté de 5.1 % et 4.2 % respectivement, chez les sujets ayant l'insuffisance rénale légère à modérée (le taux glomérulaire de filtration de 10-80 ml/minutes) comparé à la fonction rénale normale (la GFR(RFA) > 80 ml/minutes). Chez les sujets ayant l'insuffisance rénale sévère, la Cmax et l'ASC0-120 moyenne ont augmenté de 61% et 33% respectivement comparés à la normale.

Insuffisance hépatique : Chez les patients ayant l'insuffisance hépatique légère à modérée, il n'y a aucune évidence d'un changement marqué de la pharmacocinétique de l'azithromycine sérique comparé à la fonction hépatique normale. Chez ces patients, le rétablissement urinaire de l'azithromycine semble augmenter peut-être pour compenser la clairance hépatique réduite.

Personnes âgées : La pharmacocinétique de l'azithromycine chez les hommes âgés était semblable à celle des jeunes adultes; cependant, chez les femmes âgées, bien que les pics de concentrations plus élevés (accru de 30-50%) aient été observés, aucune accumulation significative n'est survenue.

Nourrissons, tout-petits, enfants et adolescents: la pharmacocinétique a été étudiée chez les enfants âgés de 4 mois à 15 ans prenant des gélules, des granulés ou une suspension. À 10 mg / kg le jour 1 suivi de 5 mg / kg les jours 2 à 5, la Cmax atteinte est légèrement inférieure à celle des adultes, avec 224 µg / l chez les enfants âgés de 0,6 à 5 ans et après 3 jours de traitement, et 383 µg / l chez les 6-15 ans. La demi-vie de 36 h chez les enfants plus âgés se situait dans la fourchette attendue pour les adultes

5.3 Données de sécurité préclinique

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

cette découverte pour les humains recevant de l'azithromycine conformément aux recommandations est inconnue.

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

Potentiel cancérigène:

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients à effet notoire

cellulose microcristalline, amidon de maïs, lactose, povidone K-30, isopropanol, croscarmellose sodique, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, talc purifié, silice colloïdale anhydre, pelliculage tartrazine (hydroxy propyl méthyl cellulose HPMC 15 cps , hydroxy propyl méthyl cellulose HPMC 5 cps, poly éthylène glycol PEG 6000, poly éthylène glycol PEG 400, dioxyde de titane, talc purifié, colorant jaune de tartrazine).

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

36 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 30°C, dans un endroit sec et frais, à l'abri de la lumière.

Ne pas laisser à la portée et à la vue des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 comprimés sous blister dans une boîte.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Aucune instruction particulière pour l'utilisation / la manipulation.

6.7. Mode de délivrance

Liste I : uniquement sur ordonnance

7. FABRIQUANT:

Ratnatris Pharmaceuticals Pvt. Ltd.

(Formerly known as Ratnamani Healthcare Pvt. Ltd.)

Survey No. 416, At.- Indrad, Ta.- Kadi,

Dist.- Mehsana, Pin. 382715 Gujarat, India

8. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Zrenie Healthcare

B 1208, Westgate, S G Highway,

Ahmedabad 380051, India

9. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

10. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Décembre 2020