



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

1. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. Nom du médicament : Aza-One (comprimés d'azithromycine USP 250 mg)

2. Composition qualitative et quantitative :

Chaque comprimé pelliculé contient

Azithromycine dihydratée	USP
Équivalent à l'azithromycine	250 mg
Excipients	QS

3. Forme pharmaceutique : Suspension orale

Description visuelle de l'apparence du produit :

Comprimés pelliculés biconvexes de forme ronde de couleur jaune

4. Caractéristiques cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

L'azithromycine est indiquée pour le traitement des infections suivantes, lorsqu'elles sont causées par des micro-organismes sensibles à l'azithromycine :

- sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée adéquatement)
- otite moyenne bactérienne aiguë (correctement diagnostiquée)
- pharyngite/amygdalite
- exacerbation aiguë de bronchite chronique (correctement diagnostiquée)
- pneumonie communautaire légère à modérément sévère
- infections de la peau et des tissus mous de gravité légère à modérée, par exemple folliculite, cellulite, érysipèle
- urétrite et cervicite non compliquées à *Chlamydia trachomatis*

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Enfants et adolescents de plus de 45 kg de poids corporel et adultes

Dans l'urétrite et la cervicite à *Chlamydia trachomatis* non compliquées, la posologie est de 1 000 mg en une seule prise orale.

Pour toutes les autres indications, la dose est de 1 500 mg, à administrer à raison de 500 mg par jour pendant trois jours consécutifs.

Personnes âgées

La même gamme de doses que chez les patients adultes peut être utilisée chez les personnes âgées. Étant donné que les personnes âgées peuvent être des patients présentant des troubles



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

proarythmiques persistants, une prudence particulière est recommandée en raison du risque de développer une arythmie cardiaque et des torsades de pointes.

Population pédiatrique

Les comprimés pelliculés d'azithromycine ne doivent être administrés aux enfants pesant plus de 45 kg que lorsqu'une dose adulte normale doit être utilisée. Pour les enfants de moins de 45 kg, d'autres formes pharmaceutiques d'azithromycine, par exemple des suspensions, peuvent être utilisées.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFG 10-80 ml/min) (voir rubrique 4.4). Des précautions doivent être prises lorsque l'azithromycine est administrée à des patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 10 ml/min).

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Mode d'administration

Azithromycine 250 mg comprimé pelliculé doit être administré en une seule prise quotidienne. Azithromycine 250 mg comprimé pelliculé peut être pris avec de la nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, l'érythromycine, à tout antibiotique macrolide ou kétolide, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

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

En cas de survenue d'une réaction allergique, le médicament doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré. Les médecins doivent être conscients que la réapparition des symptômes allergiques peut se produire lorsque le traitement symptomatique est interrompu.



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

Hépatotoxicité

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

En cas de signes et de symptômes de dysfonctionnement hépatique, tels qu'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 effectués immédiatement. L'administration d'azithromycine doit être interrompue en cas d'apparition d'un dysfonctionnement hépatique.

Une fonction hépatique anormale, une hépatite, un ictère cholestatique, une nécrose hépatique et une insuffisance hépatique ont été signalés, dont certains ont entraîné la mort. Arrêtez immédiatement l'azithromycine si des signes et symptômes d'hépatite apparaissent.

Sténose hypertrophique du pylore infantile (IHPS)

Suite à l'utilisation d'azithromycine chez les nouveau-nés (traitement jusqu'à 42 jours de vie), une sténose hypertrophique du pylore infantile (IHPS) a été rapportée. Les parents et les soignants doivent être informés de la nécessité de contacter leur médecin en cas de vomissements ou d'irritabilité lors de l'alimentation.

Dérivés de l'ergot

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

Surinfection

Comme pour toute préparation antibiotique, l'observation des signes de surinfection par des organismes non sensibles, y compris des champignons, est recommandée.

Résistance croisée

En raison de la résistance croisée existante avec les souches gram-positives résistantes à l'érythromycine et la plupart des souches de staphylocoques résistants à la méthicilline, l'utilisation d'azithromycine n'est pas recommandée.



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

L'épidémiologie locale et les schémas de sensibilité doivent être pris en considération.

Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD) ont été signalées avec l'utilisation de presque tous les agents antibactériens, y compris l'azithromycine, et leur gravité peut varier d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Le traitement avec des agents antibactériens altère la flore normale du côlon entraînant une prolifération de *C. difficile*.

C. difficile produit des toxines A et B qui contribuent au développement de CDAD. Hypertoxine produisant des souches de *C. difficile* entraînent une augmentation de la morbidité et de la mortalité, ces infections peuvent être réfractaires à la thérapie antimicrobienne et peuvent exiger colectomie. CDAD doit être considéré chez tous les patients qui présentent une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. L'histoire médicale prudente est nécessaire, car MACD ont été signalés à se produire plus de deux mois après l'administration d'agents antimicrobiens. En cas de CDAD, sont contre - anti-péristaltiques.

Colite pseudomembraneuse

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés avec l'utilisation d'antibiotiques macrolides. Ce diagnostic doit donc être envisagé chez les patients présentant une diarrhée après le début d'un traitement par l'azithromycine.

Insuffisance rénale

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

Événements cardiovasculaires

Une repolarisation cardiaque et un intervalle QT prolongés, conférant un risque de développer une arythmie cardiaque et des torsades de pointes, ont été observés dans le traitement par des macrolides, dont l'azithromycine. Par conséquent, étant donné que les situations suivantes peuvent entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires (y compris des torsades de pointes) pouvant entraîner un arrêt cardiaque, l'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des troubles proarythmiques persistants (en particulier les femmes et les patients âgés) tels que les patients :

- Avec allongement congénital ou documenté de l'intervalle QT
- recevant actuellement un traitement avec d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT telles que les antiarythmiques de classe IA (quinidine et procainamide) et de classe III (dofétilide, amiodarone et sotalol), le cisapride et la terféndine ; les agents antipsychotiques



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

tels que le pimozide ; les antidépresseurs tels que le citalopram ; et les fluoroquinolones telles que la moxifloxacin et la lévofloxacin

- Avec troubles électrolytiques, en particulier en cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie
- Avec bradycardie cliniquement pertinente, arythmie cardiaque ou insuffisance cardiaque sévère
- Patients âgés : les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets associés au médicament sur l'intervalle QT.

Les études épidémiologiques portant sur le risque d'issues cardiovasculaires indésirables avec les macrolides ont montré des résultats variables. Certaines études observationnelles ont identifié un risque rare à court terme d'arythmie, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire associé aux macrolides, y compris l'azithromycine.

La prise en compte de ces résultats doit être mise en balance avec les avantages du traitement lors de la prescription d'azithromycine.

Myasthénie grave

Des exacerbations des symptômes de la myasthénie grave et l'apparition d'un nouveau syndrome de myasthénie ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par l'azithromycine.

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité pour la prévention ou le traitement du complexe *Mycobacterium Avium* chez les enfants n'ont pas été établies.

Utilisation à long terme

Il n'y a pas d'expérience sur la sécurité et l'efficacité de l'utilisation à long terme de l'azithromycine dans les indications mentionnées précédemment. En cas d'infections récurrentes rapides, un traitement avec d'autres antibiotiques doit être envisagé.

Les éléments suivants doivent être pris en compte avant de prescrire de l'azithromycine :

Infections graves

Les comprimés pelliculés d'azithromycine ne conviennent pas au traitement des infections sévères où une concentration élevée de l'antibiotique dans le sang est rapidement nécessaire.

L'azithromycine n'est pas le premier choix pour le traitement empirique des infections dans les régions où la prévalence des isolats résistants est de 10 % ou plus.

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



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

Comme pour les autres macrolides, des taux élevés de résistance de *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) ont été rapportés pour l'azithromycine dans certains pays européens. Ceci doit être pris en compte lors du traitement des infections causées par *Streptococcus pneumoniae*.

Pharyngite/amygdalite

L'azithromycine n'est pas la substance de premier choix pour le traitement de la pharyngite et de l'amygdalite causées par *Streptococcus pyogenes*. Pour cela et pour la prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu, la pénicilline est le traitement de premier choix.

Sinusite

Souvent, l'azithromycine n'est pas la substance de premier choix pour le traitement de la sinusite.

Otite moyenne aiguë

Souvent, l'azithromycine n'est pas la substance de premier choix pour le traitement de l'otite moyenne aiguë.

Infections de la peau et des tissus mous

Le principal agent causal des infections des tissus mous, *Staphylococcus aureus*, est fréquemment résistant à l'azithromycine. Par conséquent, les tests de sensibilité sont considérés comme une condition préalable au traitement des infections des tissus mous par l'azithromycine.

Brûlures infectées

L'azithromycine n'est pas indiquée pour le traitement des brûlures infectées.

Maladie sexuellement transmissible

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

Maladies neurologiques ou psychiatriques

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

Les comprimés pelliculés d'azithromycine contiennent du lactose.

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

Les comprimés pelliculés d'azithromycine contiennent 0,025 mmol (0,57 mg) de sodium par dose soit moins de 1 mmol de sodium (23 mg), c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

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

Effets d'autres médicaments sur l'azithromycine :

Antiacides

Dans une étude pharmacocinétique examinant les effets de l'administration simultanée d'un antiacide avec l'azithromycine, aucun effet sur la biodisponibilité globale n'a été observé bien que les concentrations sériques maximales aient été réduites d'environ 24 %. Chez les patients recevant à la fois de l'azithromycine et des antiacides, les médicaments ne doivent pas être pris simultanément. L'azithromycine doit être prise au moins 1 heure avant ou 2 heures après les antiacides.

Éfavirenz

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

Fluconazole

La co - administration 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 sont demeurés inchangés par la coadministration de fluconazole, cependant, une diminution cliniquement significative de C_{max} (18%) de l'azithromycine a été observée.

Nelfinavir

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

Rifabutine

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

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

Terfénadine

Les études pharmacocinétiques n'ont rapporté aucun signe d'interaction entre l'azithromycine et la terfénadine. Il y a eu de rares cas rapportés où la possibilité d'une telle interaction n'a pas pu être entièrement exclue ; cependant, il n'y avait aucune preuve spécifique qu'une telle interaction s'était produite.



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

Cimétidine

Dans une étude pharmacocinétique évaluant 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.

Effet de l'azithromycine sur d'autres médicaments :

Dérivés de l'ergot

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

Digoxine et colchicine (substrats de la P-gp)

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

Anticoagulants oraux de type coumarine

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

Cyclosporine

Dans une étude pharmacocinétique avec des volontaires sains qui ont reçu une dose orale de 500 mg/jour d'azithromycine pendant 3 jours, puis une dose orale unique de 10 mg/kg de cyclosporine, la C_{max} et l'ASC₀₋₅ de la cyclosporine résultantes se sont avérées être être considérablement élevé. Par conséquent, il faut être prudent avant d'envisager l'administration concomitante de ces médicaments. Si la co-administration de ces médicaments est nécessaire, les taux de cyclosporine doivent être surveillés et la dose ajustée en conséquence.

Théophylline

Il n'y a aucune preuve d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative lorsque l'azithromycine et la théophylline sont co-administrées à des volontaires sains. Comme des



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

interactions d'autres macrolides avec la théophylline ont été rapportées, il est conseillé d'être attentif aux signes indiquant une augmentation des taux de théophylline.

Triméthoprim/sulfaméthoxazole

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

Zidovudine

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

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

Astémizole, alfentanil

Il n'y a pas de données connues sur les interactions avec l'astémizole ou l'alfentanil. La prudence est recommandée lors de la co-administration de ces médicaments avec l'azithromycine en raison de l'effet d'amélioration connu de ces médicaments lorsqu'ils sont utilisés en même temps que l'érythromycine, un antibiotique macrolide.

Atorvastatine

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

Carbamazépine

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



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

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.

Cétirizine

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante 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 de l'intervalle QT.

Didanosine (Didésoxyinosine)

L'administration concomitante 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.

Éfavirenz

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

Indinavir

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

Méthylprednisolone

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

Midazolam

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

Sildénafil

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



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

Triazolam

Chez 14 volontaires sains, l'administration concomitante 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 d'effet significatif sur aucune des variables pharmacocinétiques du triazolam par rapport au triazolam et au placebo.

Autres antibiotiques

Une co-résistance possible entre les antibiotiques macrolides et l'azithromycine (par exemple l'érythromycine) ainsi que la lincomycine et la clindamycine est à examiner. L'utilisation concomitante de plusieurs médicaments du même groupe de substances n'est pas recommandée.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

L'azithromycine ne doit pas être co-administrée avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement maternel

Il a été rapporté que l'azithromycine est sécrétée dans le lait maternel humain. Les informations limitées disponibles dans la littérature publiée indiquent que l'azithromycine est présente dans le lait maternel à une dose quotidienne médiane la plus élevée estimée de 0,1 à 0,7 mg/kg/jour. Aucun effet indésirable grave de l'azithromycine sur les nourrissons allaités n'a été observé. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par l'azithromycine doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

La fertilité

Dans les études de fertilité menées chez le rat, des taux de grossesse réduits ont été notés après l'administration d'azithromycine. La pertinence de cette découverte pour l'homme est inconnue.

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



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

Il n'y a aucune preuve suggérant que l'azithromycine puisse avoir un effet sur la capacité d'un patient à conduire ou à utiliser des machines. Cependant, certains effets indésirables rapportés avec l'azithromycine peuvent affecter l'aptitude de certains patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation par classe de système d'organe et fréquence.

Le regroupement de fréquences est défini 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 Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Environ 13 % des patients dans les essais cliniques ont signalé des événements indésirables, parmi lesquels les troubles gastro-intestinaux étaient les plus fréquents.

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

Classe de système d'organes	La fréquence	Réaction indésirable
Infections et infestations	Rare	Candidose Infection vaginale Pneumonie Infection fongique Infection bactérienne Pharyngite Gastro-entérite Trouble respiratoire Rhinite Candidose buccale
	Pas connu	Colite pseudomembraneuse
Troubles sanguins et lymphatiques	Rare	Leucopénie Neutropénie Éosinophilie
	Pas connu	Thrombocytopénie Anémie hémolytique



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

Troubles du système immunitaire	Rare	Oedème de Quincke Hypersensibilité
	Pas connu	Grave (partiellement fatal) Réaction anaphylactique, par ex. Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Anorexie
Troubles psychiatriques	Rare	Nervosité Insomnie
	Rare	Agitation Dépersonnalisation
	Pas connu	Agression Anxiété Délire Hallucination
Troubles du système nerveux	Commun	Mal de tête
	Rare	Vertiges Somnolence Dysgueusie Paresthésie
	Pas connu	Syncope, convulsion Hypoesthésie Hyperactivité psychomotrice Anosmie Agueusie Parosmie Myasthénie grave (voir rubrique 4.4).
Troubles oculaires	Rare	Déficiência visuelle
	Pas connu	Vision floue
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Rare	Trouble de l'oreille vertige
	Pas connu	Déficiência auditive, y compris surdité et/ou acouphènes
Troubles cardiaques	Rare	Palpitations
	Pas connu	Torsades de pointes Arythmie dont tachycardie ventriculaire électrocardiogramme QT prolongé
Troubles vasculaires	Rare	Bouffée de chaleur



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

	Pas connu	Hypotension
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Rare	Dyspnée Épistaxis
Problèmes gastro-intestinaux	Très commun	La diarrhée
	Commun	Vomissement Douleur abdominale La nausée
	Rare	Constipation Flatulence Dyspepsie Gastrite Dysphagie Distension de l'abdomen Bouche sèche Éructation Ulcération buccale Hypersécrétion salivaire
	Pas connu	Pancréatite Décoloration de la langue
Troubles hépatobiliaires	Rare	Hépatite
	Rare	Fonction hépatique anormale Jaunisse cholestatique
	Pas connu	Insuffisance hépatique (qui a rarement entraîné la mort) Hépatite fulminante Nécrose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Éruption Prurit Urticaire Dermatite Peau sèche Hyperhidrose
	Rare	Réaction de photosensibilité Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) DRESS (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)
	Pas connu	Syndrome de Steven Johnson



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

		Nécrolyse épidermique toxique Érythème polymorphe
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Rare	Arthrose Myalgie Mal au dos La douleur du cou
	Pas connu	Arthralgie
Troubles rénaux et urinaires	Rare	Dysurie Douleur rénale
	Pas connu	Insuffisance rénale aiguë Néphrite interstitielle
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein	Rare	Métrorragie Trouble testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Cedème Asthénie Malaise Fatigue dème du visage Douleur thoracique pyrexie La douleur dème périphérique
Enquêtes	Commun	Le nombre de lymphocytes a diminué Le nombre d'éosinophiles a augmenté Diminution du bicarbonate sanguin Les basophiles ont augmenté Les monocytes ont augmenté Les neutrophiles ont augmenté
	Rare	Aspartate aminotransférase augmentée Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de la bilirubine sanguine Urée sanguine augmentée Créatinine sanguine augmentée Potassium anormal dans le sang Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine Chlorure augmenté Glycémie augmentée



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

		Plaquettes augmentées L'hématocrite a diminué Augmentation du bicarbonate sodium anormal
Blessures et empoisonnement	Rare	Complication post-opératoire

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue de la balance bénéfique/risque du médicament. Les professionnels de la santé sont priés de signaler tout effet indésirable suspecté via le Yellow Card Scheme (www.mhra.gov.uk/yellowcard) ou de rechercher MHRA Yellow Card sur Google Play ou Apple App Store.

4.9 Surdosage

Les événements indésirables observés à des doses supérieures aux doses recommandées étaient similaires à ceux observés à des doses normales. Les symptômes typiques d'un surdosage d'antibiotiques macrolides comprennent une perte réversible de l'audition, des nausées sévères, des vomissements et des diarrhées.

En cas de surdosage, l'administration de charbon médicinal et un traitement symptomatique général et des mesures de soutien sont indiqués si nécessaire.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Les propriétés générales

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, macrolides, azithromycine,

Code ATC : J01FA10

Mode d'action

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

Relation PK/PD

L'efficacité de l'azithromycine est mieux décrite par la relation AUC/MIC, où AUC décrit l'aire sous la courbe et MIC représente la concentration moyenne inhibitrice du microbe concerné.



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

Suite à l'évaluation des études menées chez l'enfant, l'utilisation de l'azithromycine n'est pas recommandée dans le traitement du paludisme, ni en monothérapie ni en association avec des médicaments à base de chloroquine ou d'artémisinine, en tant que non-infériorité aux antipaludiques recommandés dans le traitement du paludisme simple. n'a pas été établie.

Mécanisme de résistance

La résistance à l'azithromycine peut être inhérente ou acquise. Il existe 3 principaux mécanismes de résistance affectant l'azithromycine :

- Efflux : la résistance peut être due à une augmentation du nombre de pompes d'efflux sur la membrane cellulaire. En particulier, les macrolides à 14 et 15 maillons sont affectés. (M-phénotype)
- Altérations de la structure cellulaire : la méthylation du 23s rRNS peut réduire l'affinité des sites de liaison ribosomique, ce qui peut entraîner une résistance microbienne aux macrolides, aux lincosamides et aux streptogramines du groupe B (S_B) (phénotype MLS_B).
- La désactivation enzymatique des macrolides n'a qu'une signification clinique limitée.

En présence du phénotype M, il existe une résistance croisée complète entre l'azithromycine et la clarithromycine, l'érythromycine et la roxithromycine. Avec le phénotype MLS_B, il existe une résistance croisée supplémentaire avec la clindamycine et la streptogramine B. Une résistance croisée partielle existe avec la spiramycine.

Points d'arrêt

Selon l'EUCAST (Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens), les seuils suivants ont été définis pour l'azithromycine (v. 9.0) :

Espèce	Sensible	Résistant
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 mg/l	> 2mg/l
<i>Streptocoque</i> (Groupe A,B,C,G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 mg/l	> 1mg/l

Susceptibilité

La prévalence de la résistance acquise peut varier géographiquement et dans le temps pour des espèces sélectionnées et des informations locales sur la résistance sont souhaitables, en particulier lors du traitement d'infections graves. Si nécessaire, l'avis d'un expert doit être recherché lorsque



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent dans au moins certains types d'infections est discutable.

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 susceptibilité

<u>Espèces généralement sensibles</u>
Micro-organismes aérobies à Gram positif
<i>Mycobactérie avium</i> [°]
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Micro-organismes aérobies à Gram négatif
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Autres micro-organismes
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Pneumonie mycoplasmaïque</i> [°]
<u>Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème</u>
Micro-organismes aérobies à Gram positif
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)
<i>Staphylococcus aureus</i> (résistant à la méthicilline) ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Organismes intrinsèquement résistants</u>
Micro-organismes aérobies à Gram négatif
<i>Escherichia coli</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

[°] Au moment de la publication, il n'y a pas de données actuelles. Dans la littérature primaire, les travaux standard et les directives de traitement sont supposées susceptibles.



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

⁺ Taux de résistance supérieur à 50 % dans au moins une région de l'UE.

¹ Taux de résistance dans certaines études ≥ 10 %.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité après administration orale est d'environ 37 %. Les pics de concentration plasmatique sont atteints 2 à 3 heures après la prise du médicament. (La C_{max} après une dose unique de 500 mg par voie orale était d'environ 0,4 mg/l).

Distribution

Des études cinétiques ont montré des taux d'azithromycine nettement plus élevés dans les tissus que dans le plasma (jusqu'à 50 fois la concentration plasmatique maximale observée) indiquant que la substance active est fortement liée aux tissus (volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 31 l/kg). Les concentrations dans les tissus cibles tels que les poumons, les amygdales et la prostate dépassent la CMI₉₀ pour les agents pathogènes probables après une dose unique de 500 mg.

Dans des études expérimentales in vitro et in vivo, l'azithromycine s'accumule dans les phagocytes, la libération est stimulée par une phagocytose active. Dans les études animales, ce processus a semblé contribuer à l'accumulation d'azithromycine dans les tissus.

Dans le sérum, la liaison protéique de l'azithromycine est variable et en fonction de la concentration sérique varie de 50 % à 0,05 mg/l à 12 % à 0,5 mg/l.

Élimination

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

Environ 12 % d'une dose d'azithromycine administrée par voie intraveineuse sont excrétés sous forme inchangée dans les urines dans les trois jours suivants; la majorité dans les 24 premières heures. L'excrétion biliaire de l'azithromycine, principalement sous forme inchangée, est une voie d'élimination majeure. Dans la même source, 10 métabolites ont également été détectés, formés par N- et O-déméthylation, hydroxylation des cycles désosamine et aglycone et dégradation du conjugué de cladinose. La comparaison des résultats de la chromatographie liquide et des analyses microbiologiques a montré que les métabolites de l'azithromycine ne sont pas microbiologiquement actifs.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Insuffisance rénale



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

Après une dose orale unique d'azithromycine 1 g, la C_{max} moyenne et l'ASC₀₋₁₂₀ ont augmenté respectivement de 5,1 % et de 4,2 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (taux de filtration glomérulaire de 10 à 80 ml/min) par rapport aux sujets normaux. fonction rénale (DFG > 80 ml/min). Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère, la C_{max} moyenne et l'ASC₀₋₁₂₀ ont augmenté respectivement de 61 % et 33 % par rapport à la normale.

Insuffisance hépatique

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

Âgé

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 plus élevées (augmentées de 30 à 50 %) aient été observées, aucune accumulation significative ne s'est produite.

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. A 10 mg/kg au jour 1 suivi de 5 mg/kg aux jours 2 à 5, la C_{max} atteinte est légèrement inférieure à celle des adultes avec 224 ug/l chez les enfants âgés de 0,6 à 5 ans et après 3 jours de dosage et 383 ug/l chez les 6-15 ans. Le $t_{1/2}$ de 36 h chez les enfants plus âgés était dans la plage attendue pour les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des tests sur animaux dans lesquels les doses utilisées équivalaient à 40 fois les doses thérapeutiques cliniques, l'azithromycine s'est avérée avoir provoqué une phospholipidose réversible, mais en règle générale, aucune véritable conséquence toxicologique n'a été observée qui y était associée. La pertinence de ce résultat pour les humains recevant de l'azithromycine conformément aux recommandations est inconnue.

Potentiel cancérigène :

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène, car le médicament est indiqué pour un traitement à court terme uniquement, et il n'y a eu aucun signe indiquant une activité cancérigène.

Potentiel mutagène :

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



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

Toxicité pour la reproduction:

Dans les études animales des effets embryotoxique de la substance, aucun effet tératogène n'a été observé chez les souris et les rats. Chez les rats, des doses de l'azithromycine 100 et 200 mg / kg de poids corporel / jour conduit à des retards bénins de l'ossification du fœtus et du gain de poids maternel. En études péri- et postnatales chez le rat, un retard mental léger dans le développement physique et retard dans le développement réflexe après le traitement avec 50 mg / kg / jour azithromycine et au-dessus ont été observées.

6. Détails pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

- Croix Carmellose Sodium
- Amidon de maïs
- La cellulose microcristalline
- Pâte d'amidon
- Polyvinylpyrrolidone (PVPK 30)
- Lauryl sulfate de sodium
- Sodium Méthyl Paraben
- Sodium Propyl Paraben
- Talc purifié
- Stéarate de magnésium
- Aerosil (silice colloïdale anhydre)
- Lauryl sulfate de sodium
- Dichlorure de méthylène
- Proacoat WT
- Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Température ne dépassant pas 30 ° C. Protéger la lumière et l'humidité FOM.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Alu Strip de 10 comprimés est conditionné dans un Monocarton. Ces 10 monocartons sont emballés dans un carton primaire avec la notice d'emballage.



Numerone Pharma Pvt. Ltd.

Product Name:

Aza-One (Azithromycin Tablets USP 250 mg)

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

NUMERONE PHARMA PVT.LTD.,

234 ORM Wing B locaux CSL.,

Route de la colonie de lait d'Aarey, Royalpalms,

Goregoan (Est), Mumbai-400 065, Inde

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

--

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

--

10. Date de révision du texte

15/11/2020