

ZITMYC

(Azithromycine)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZITMYC, comprimé pelliculé 500 mg.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ingrédient actif:

Azithromycine 500 mg

Excipients:

Hyprolose 42,3 mg

Amidon 90,8 mg

Pâte d'amidon 30,3 mg

Stéarate de magnésium 10,2 mg

Talc (sur une base anhydre) 6,79 mg

Poudre de revêtement gastrique 7,317mg

3. DONNEES CLINIQUES

Classification thérapeutique

Ce médicament est un antibiotique antibactérien de la famille des macrolides.

Indications thérapeutiques

Il est indiqué dans le traitement de certaines infections bactériennes à germes sensibles.

- sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de manière adéquate)
- otite moyenne bactérienne aiguë (diagnostiquée de manière adéquate)
- pharyngite, amygdalite
- exacerbation aiguë de bronchite chronique (diagnostiquée de manière adéquate)
- pneumonie communautaire légère à modérément sévère
- infections de la peau et des tissus mous
- urétrite et cervicite non compliquées à Chlamydia trachomatis

Il faut tenir compte des directives officielles relatives à l'utilisation adéquate des agents antibactériens.

Contre-indications

Ne pas prendre ce médicament

En cas d'allergies à ce médicament, à l'érythromycine, à tout autre antibiotique macrolide, au kétolide ou à tout excipient mentionné dans cette notice,

En cas d'association avec la dihydroergotamine et l'ergotamine (médicaments antimigraineux),

En cas d'association avec le cisapride (médicament anti-reflux),

En cas d'association avec la colchicine (traitement de la goutte),

En cas d'insuffisance hépatique sévère.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques (rarement fatales) ont été rapportées. La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement.

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère ni chez les patients atteints de cholestase sévère. Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine. Certains patients pouvaient avoir eu une pathologie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

Des examens de la fonction hépatique devront être réalisés en cas de survenue de signes ou de symptômes d'une altération de la fonction hépatique, tels qu'un développement rapide d'une asthénie

associée à un ictère, des urines foncées, des saignements ou une encéphalopathie hépatique. La prise d'azithromycine doit être arrêtée en cas d'apparition d'une dysfonction hépatique.

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.

Comme avec tous les antibiotiques, la surveillance de signes de surinfection par des organismes non-sensibles, incluant les champignons, est recommandée.

Des cas de diarrhées associées à *Clostridium difficile* sont rapportés avec l'utilisation de nombreux antibiotiques, dont l'azithromycine. La sévérité de ces diarrhées peut aller jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital.

Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

En cas d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min), une augmentation de 33% de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée.

Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/mn). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/mn, la prescription d'azithromycine doit être prudente.

Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec d'autres macrolides.

Un effet similaire ne peut pas être totalement exclu avec l'azithromycine chez les patients présentant un risque accru de prolongement de la repolarisation cardiaque; par conséquent, la prudence est de rigueur lors du traitement de patients :

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

Recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT telles que des antiarythmiques de classes IA et III, le cisapride et la terfénadine.

Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.

Présentant une bradycardie, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave.

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

Interactions avec d'autres médicaments

Associations contre-indiquées

+ Cisapride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Colchicine

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales

+ Dihydroergotamine

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

+ Ergotamine

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergotamine).

Associations déconseillées

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques

(Bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide)

Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Atorvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

+ Ciclosporine

Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.

Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.

+ Digoxine

Élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine

Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Simvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

Grossesse et allaitement

Grossesse

1er trimestre:

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du 1er trimestre de la grossesse. En effet, bien que les données animales chez le rongeur ne mettent pas en évidence d'effet malformatif, les données cliniques sont insuffisantes.

A partir du 2ème trimestre:

En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'azithromycine peut être envisagée à partir du 2ème trimestre de la grossesse si besoin. En effet, bien que limitées, les données cliniques sont rassurantes en cas d'utilisation au delà du 1er trimestre.

Allaitement

Absence de données sur le passage dans le lait maternel.

L'innocuité de l'azithromycine chez la femme allaitante n'ayant pas été établie, la prescription ne sera effectuée que si les bénéfices attendus apparaissent supérieurs aux risques encourus.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Sans objet

Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Dans l'urétrite et la cervicite non compliquées à *Chlamydia trachomatis*, la posologie est de 1000 mg en une dose orale unique.

Pour toutes les autres indications, la posologie est de 1500 mg, sous forme d'une administration de 500 mg par jour pendant trois jours consécutifs. De manière alternative, on peut également administrer la même posologie totale (1500 mg) sur une période de 5 jours, avec la prise de 500 mg le premier jour suivie de la prise d'une dose de 250 mg durant les jours 2 à 5.

Patients âgés

Chez les patients âgés, on peut administrer la même posologie que chez les adultes.

Comme les patients âgés sont plus sujets aux états pro-arythmiques continus, la prudence est de mise en raison du risque de développement d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes.

Population pédiatrique (pesant jusqu'à 45 kg)

Chez les enfants, la dose totale maximale recommandée pour n'importe quel traitement est de 1500 mg.

Pour traiter ces patients, d'autres formes pharmaceutiques sont également disponibles.

Enfants à partir de 3 ans

Poids et âge	Dose et durée
15-25 kg (3-7 ans)	200 mg, par jour pendant 3 jours
26-35 kg (8-11 ans)	300 mg, par jour pendant 3 jours
36-45 kg (12-14 ans)	400 mg, par jour pendant 3 jours

Effets indésirables éventuels

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

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

Diarrhée

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 à 10 patients sur 100)

Maux de tête, vomissements, douleurs abdominales, nausées, diminution des lymphocytes (globules blancs) dans le sang, augmentation du taux sanguin des éosinophiles, des basophiles, des monocytes, neutrophiles (globules blancs), diminution du bicarbonate dans le sang.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 à 10 patients sur 1000)

Infection due à des champignons microscopiques notamment dans la bouche, pneumonie, infection due à des bactéries, pharyngite, gastroentérite, trouble de la respiration, rhinite, baisse du nombre de globules blancs dans le sang (leucocytes, neutrophiles, éosinophiles), allergie, nervosité, insomnie, sensation vertigineuse, somnolence, trouble du goût, sensation de fourmillement, trouble de la vue, trouble auditif, vertige, perte de l'appétit, palpitations, bouffée de chaleur, difficulté respiratoire, saignements de nez, constipation, flatulence, gêne abdominale, digestion difficile, difficulté à avaler, distension abdominale, bouche sèche, rot, ulcération de la bouche, hypersécrétion salivaire, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, inflammation de la peau, sécheresse de la peau, transpiration excessive, ostéoarthrite, douleur musculaire, douleur au dos, douleur au cou, difficulté pour uriner, douleur aux reins, saignements vaginaux (entre les règles), problème aux testicules, fatigue, malaise, gonflement (œdème notamment au niveau du visage œdème de Quincke), douleur à la poitrine, fièvre, douleur, gonflement des membres et extrémités, augmentation du taux sanguin des enzymes du foie (aspartateaminotransférases, alanine aminotransférases), de la bilirubine, de l'urée, de la créatinine, de la phosphatase alcaline, des chlorures, du glucose, des plaquettes, des bicarbonates, diminution du taux sanguin des globules rouges, taux sanguin anormal du potassium, du sodium, complication post-procédure.

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 à 10 patients sur 10000)

Agitation, trouble du foie, hépatite cholestatique (affection du foie caractérisée par de la fièvre et des douleurs), photosensibilité (réaction cutanée lors d'une exposition au soleil ou aux UV).

Effets indésirables dont la fréquence n'est pas connue

Diarrhée sévère (colite pseudomembraneuse), diminution du taux de plaquettes dans le sang (éléments importants de la coagulation), anémie hémolytique (destruction des globules rouges dans le sang), réaction allergique généralisée, comportement agressif, anxiété, délire, hallucination, syncope, convulsion, diminution de la sensibilité cutanée, hyperactivité, perte de l'odorat ou du goût, affection des gencives, myasthénie (maladie auto-immune musculaire), trouble de l'audition incluant surdité et/ou bourdonnements, troubles du rythme du cœur (torsades de pointe, arythmie, prolongation de l'intervalle QT visible à l'électrocardiogramme), baisse de la tension, inflammation du pancréas, décoloration de la langue, atteintes hépatiques pouvant rarement mettre en jeu la vie du patient, hépatite fulminante (hépatite aigue grave), nécrose hépatique, décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps notamment les muqueuses (syndrome de Stevens-Johnson et

nécrose épidermique toxique), érythème multiforme, douleur aux articulations, insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle (inflammation du rein).

4. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Pharmacodynamie

Classe pharmacothérapeutique: ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, Code ATC: J01FA10.

(J: Anti-infectieux)

Antibiotique de la famille des macrolides.

L'azithromycine est la première molécule de la classe des antibiotiques des azalides (famille des macrolides).

L'azithromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ et $R > 4 \text{ mg/l}$

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique

Pharmacocinétique

Absorption - Distribution

L'azithromycine est rapidement absorbée après administration orale.

L'absorption du comprimé n'est pas influencée par la prise de nourriture.

Le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures.

Les études cinétiques ont mis en évidence des taux tissulaires d'azithromycine très supérieurs aux taux plasmatiques (pouvant atteindre 50 fois la concentration plasmatique maximale) reflétant la forte affinité tissulaire de la molécule. Il en ressort également que l'exposition globale à 1,5 g d'azithromycine administrée sur 3 jours ou sur 5 jours est similaire.

La demi-vie terminale d'élimination plasmatique, fidèle reflet de la demi-vie de déplétion tissulaire, est de 2 à 4 jours.

L'azithromycine est largement distribuée dans l'organisme: après prise unique de 500 mg, les concentrations observées dans les tissus cibles dépassent les CMI₉₀ des germes les plus souvent en cause dans les infections pulmonaires, amygdaliennes ou prostatiques.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de l'azithromycine sur les bactéries intracellulaires.

Dans les infections expérimentales, en phase active de phagocytose, les quantités d'azithromycine relarguées sont plus importantes que lors de la phase quiescente. Chez l'animal, cela conduit à la présence de fortes concentrations d'azithromycine au site de l'infection.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20%.

Elimination

L'azithromycine est retrouvée principalement sous forme inchangée dans la bile et les urines.

Le foie est la principale voie de bio-transformation de l'azithromycine, par N-déméthylation.

La voie principale d'élimination est biliaire.

Il existe également une élimination urinaire mineure du produit. Lors d'un traitement d'une durée de 5 jours, le produit a pu être retrouvé dans les urines dès 24 heures jusqu'à 3 semaines après la prise.

Données de sécurité préclinique

Dans les études toxicologiques à fortes doses, chez l'animal, une phospholipidose réversible a été observée.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Conditions de prescription et de délivrance : Liste I. Médicament soumis à prescription médicale. Respecter les doses prescrites

Titulaire de l'AMM: B&O PHARM

ZAC de la Masquère - 500 rue de l'Hers - 31750 ESCALQUENS France

FABRICANT

CSPC Ouyi Pharmaceutical Co., Ltd.

No.88 Yangzi Road, Economic and Technological Development Zone, Shijiazhuang, Hebei, China

Date de mise à jour du texte

Mars 2021.

ZITMYC

(Azithromycin)

1. NAME OF DRUG

ZITMYC, film-coated tablet, 500 mg

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Active ingredient:

Azithromycin.....500 mg

Excipients:

Hypromellose.....42.3 mg

Starch.....90.8 mg

Starch paste.....30.3 mg

Magnesium stearate.....10.2 mg

Talc (on anhydrous basis.....6.79 mg

Gastric-coated powder.....7.317mg

3. CLINICAL DATA

Therapeutic Classification

This drug is an antibacterial, which is one of a group of antibiotics called macrolides.

Therapeutic indications

It is indicated for the treatment of certain bacterial and other micro-organisms which include:

- Acute bacterial sinusitis (adequately diagnosed)
- Acute bacterial otitis media (adequately diagnosed)
- Pharyngitis, tonsillitis
- Acute exacerbation of chronic bronchitis (adequately diagnosed)
- Mild to moderately severe community acquired pneumonia
- Skin and soft tissue infections
- Urethritis and cervicitis uncomplicated Chlamydia trachomatis

Consideration must be given to official guidance on the appropriate use of agents antibacterials.

Contraindications

Do not take this medicine

In case of allergies to this medication, erythromycin, to any other macrolide antibiotic such the ketolide or to any excipients listed in this leaflet,

When used in combination with dihydroergotamine and ergotamine (migraine drugs)

When used in combination with cisapride (anti-reflux drug)

When combined with colchicine (gout treatment)

In patients with severe hepatic impairment.

Precautions; special warnings

As with erythromycin and other macrolides, rare serious allergic reactions such angioedema and anaphylaxis (rarely fatal) have been reported. The possibility of a recurrence of events after stopping the symptomatic treatment requires the extension of the monitoring and possibly treatment.

The liver is the major route of elimination for azithromycin, the prescription of azithromycin is not recommended in patients with severe hepatic impairment or in patients with severe cholestasis. Cases of fulminant hepatitis can lead to liver failure threatening have been reported with azithromycin. Some patients may have had pre-existing liver disease or taking other hepatotoxic drugs.

Liver function tests should be performed in patients who develop signs or symptoms of impaired liver function, such as a rapidly developing asthenia associated with jaundice, dark urine, bleeding or hepatic encephalopathy. The azithromycin taken must be stopped in case of occurrence of liver dysfunction.

If some treatment with derivatives of ergot is administered concomitantly with macrolide antibiotics they can precipitated ergotism. There are no data on a possible interaction between ergot and azithromycin. However, because of the theoretical risk of ergotism, derivatives of ergot and azithromycin should not be administered together.

As with all antibiotics, monitoring for signs of superinfection with non-susceptible organisms, including fungi is recommended.

Cases of diarrhea associated with *Clostridium difficile* have been reported with the use of many antibiotics, including azithromycin. The severity of diarrhea up to pseudomembranous colitis-life-threatening.

It is important that this diagnosis is suspected in patients who present with diarrhea during or after taking an antibiotic since cases were observed for 2 months after stopping treatment.

In patients with severe renal impairment (GFR <10 ml / min), a 33% increase in systemic exposure to azithromycin was observed.

There is no need for dose adjustment in patients with mild renal impairment (creatinine clearance greater than 40 mL / min). In patients with a creatinine clearance below 40 ml / min, azithromycin prescription must be cautious.

Case prolongation of cardiac repolarization and prolongation of the QT interval, involving a risk of developing cardiac arrhythmia and torsades de pointes, have been observed during treatment with other macrolides.

A similar effect cannot be ruled out with azithromycin in patients with an increased risk of prolongation of cardiac repolarization; therefore, caution should be exercised when treating patients:

With a prolonged QT interval, congenital or documented.

Currently receiving treatment with other active substances known to prolong the QT interval such as antiarrhythmics of classes IA and III, cisapride and terfenadine.

With electrolyte disturbance, particularly in cases of hypokalemia and hypomagnesemia.

With bradycardia, cardiac arrhythmia or severe heart failure.

Exacerbation of symptoms of myasthenia gravis and new outbreaks of myasthenic syndrome have been reported in patients taking azithromycin.

Interactions with other drugs

Contraindicated associations

+ cisapride

Increased risk of ventricular arrhythmias, including torsades de pointes.

Colchicine +

Increased side effects of colchicine with potentially fatal consequences

+ Dihydroergotamine

Ergotism with possibility of necrosis of the extremities (inhibition of hepatic elimination alkaloids of ergot).

+ Ergotamine

Ergotism with possibility of necrosis of the extremities (decreased hepatic removal of alkaloids ergotamine).

combinations not recommended

+ Dopaminergic alkaloids of ergot

(Bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide)

Increased plasma concentrations of dopamine with possible increase of its activity or appearance of signs of overdose.

Combinations requiring precautions for use

+ Atorvastatin

Increased risk of adverse effects (concentration-dependent) type of rhabdomyolysis with decreased hepatic metabolism of cholesterol.

Use lower doses of cholesterol or other non-statin concerned by this type of interaction.

+Cyclosporin

Risk of increased blood levels of cyclosporine and creatinine.

Determination of blood levels of cyclosporine, monitoring of renal function and dosage adjustment during the association and after stopping the macrolide.

+Digoxin

Elevation of digoxin by increasing the absorption of digoxin

Clinical monitoring during treatment with azithromycin and after stopping

+ Drugs that may give Torsade de pointe

Increased risk of ventricular arrhythmias, including torsades de pointes.

Clinical and electrocardiographic monitoring for the association is necessary.

+Simvastatin

Increased risk of adverse effects (concentration-dependent) type of rhabdomyolysis with decreased hepatic metabolism of cholesterol.

Special problems of INR imbalance

Many cases of increased activity of oral anticoagulants have been reported in patients receiving antibiotics. Infectious or inflammatory context, age and general condition of the patient appear to be risk factors. In these circumstances, it is difficult to distinguish between infectious disease and its treatment in the occurrence of the unbalance the INR. However, some classes of antibiotics are more involved: these include fluoroquinolones, macrolides, tetracyclines, cotrimoxazole and some cephalosporins.

Pregnancy and breast feeding

Pregnancy

First trimester:

It is preferable, as a precaution, not to use azithromycin during the 1st trimester of pregnancy. Indeed, although animal studies in rodents did not demonstrate a teratogen, clinical data are lacking.

From the 2nd trimester:

Due to the expected benefit, the use of azithromycin may be considered from the second trimester of pregnancy if needed. Indeed, although limited, clinical data are reassuring if used beyond the first trimester.

Breastfeeding

Lack of data on excretion in breast milk.

The safety of azithromycin in lactating women have not been established, the prescription will be done only if the expected benefits appear to outweigh the risks.

Effects on ability to drive and use machines

Not applicable

Dosage and administration

Dosage

Adults

In urethritis and uncomplicated Chlamydia trachomatis cervicitis, the dosage is 1000 mg in a single oral dose.

For all other indications the dosage is 1500 mg as an administration of 500 mg per day for three consecutive days. Alternatively, they may also be administered the same total dose (1500 mg) over a period of 5 days, with the outlet of 500 mg on the first day followed by the ingestion of a dose of 250 mg on days 2 to 5.

Elderly

Elderly patients can be received the same dose as adults.

Because elderly patients are more prone to pro-arrhythmic conditions, this drug must be given with a high caution because of the risk of developing cardiac arrhythmia and torsades de pointes.

Paediatric population (weighing up to 45 kg)

In children, the maximum recommended total dose for any treatment is 1500 mg.

To treat these patients, other dosage forms are also available.

Children from 3 years

Body weight and age	Dose and duration
15-25 kg bodyweight (3-7 years): (Between 2½ and 4 stones)	200 mg, once daily for 3 days
26-35 kg bodyweight (8-11 years): (Between 4 and 5½ stones)	300 mg, once daily for 3 days
36-45 kg bodyweight (12-14 years): (Between 5½ and 7 stones)	400 mg, once daily for 3 days

Possible side effects

Like all medicines, ZITMYC can cause side effects, although everyone there is no subject.

Very common side effects (may affect more than 1 in 10)

Diarrhea

Common side effects (may affect up to 1 to 10 patients in 100)

headache, vomiting, abdominal pain, nausea, decreased lymphocytes (white blood cells) in the blood, increased blood levels of eosinophils, basophils, monocytes, neutrophils (white blood cells), decreased bicarbonate in the blood.

Uncommon side effects (may affect up to 1 to 10 patients in 1000)

Infection by fungi especially in the mouth, pneumonia, infection due to bacteria, pharyngitis, gastroenteritis, breathing disorder, rhinitis, decreased number of white blood cells (leukocytes, neutrophils, eosinophils), allergy, nervousness, insomnia, dizziness, sleepiness, taste disturbance, tingling sensation, blurred vision, hearing impairment, dizziness, loss of appetite, palpitations, flushing, difficulty breathing, nose bleeds, constipation, flatulence, discomfort abdominal, indigestion, difficulty swallowing, abdominal distension, dry mouth, rot, mouth ulceration, salivary hypersecretion, rash, itching, hives, skin inflammation, dry skin, excessive sweating, osteoarthritis, muscle pain, back pain, neck pain, difficulty urinating, pain in the kidneys, vaginal bleeding (between periods), issue to the testicles, fatigue, malaise, swelling (edema especially in terms of edema facial angioedema), chest pain, fever, pain, swelling of limbs and extremities, increased blood levels of liver enzymes (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase), bilirubin, urea, creatinine, alkaline phosphatase, chloride, glucose, platelets, bicarbonates, decreased blood levels of red blood cells, abnormal blood levels of potassium, sodium, post-procedure complications.

Rare side effects (may affect up to 1 to 10 patients in 10000)

Agitation, liver disorder, cholestatic hepatitis (liver disease characterized by fever and pain), photosensitivity (skin reaction upon exposure to sunlight or UV).

adverse events, the frequency is not known

Severe diarrhea (pseudomembranous colitis), decreased levels of platelets in the blood (important for clotting), hemolytic anemia (destruction of red blood cells in the blood), allergic reaction, aggression, anxiety, delirium, hallucination, syncope, convulsion, decreased skin sensitivity, hyperactivity, loss of smell or taste, gum disease,

myasthenia (muscle autoimmune disease), hearing disorders, including deafness and / or tinnitus, heart rhythm disorders (torsades de pointes, arrhythmia, prolongation of the QT interval on the electrocardiogram visible), low blood pressure, inflammation of the pancreas, tongue discoloration, liver damage can rarely jeopardize the patient's life, fulminant hepatitis (acute hepatitis severe), hepatic necrosis, skin peeling can quickly spread throughout the body including the mucous membranes (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis), erythema multiforme, pain in the joints, acute renal failure, interstitial nephritis (inflammation of the kidney).

4. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamics

Pharmacotherapeutic: ANTIBACTERIAL for systemic use, ATC code: J01FA10.

(J: Anti-infectious)

Antibiotic macrolides.

Azithromycin is the first molecule of the class of antibiotic azalide (macrolide).

Azithromycin acts by inhibiting bacterial protein synthesis by binding to the 50S part of the ribosome and inhibiting peptide translocation.

SPECTRUM ANTIBACTERIAL

Breakpoints separate susceptible strains of intermediate sensitivity of strains and the latter from resistant:

$S \leq 0.5 \text{ mg / l}$ and $R > 4 \text{ mg / l}$

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species. It is therefore useful to have information on the prevalence of local resistance, particularly when treating severe infections. These data can only provide guidance on probabilities that the sensitivity of a bacterial strain to this antibiotic.

Pharmacokinetics

Absorption - Distribution

Azithromycin is rapidly absorbed after oral administration.

The absorption of the tablet is not influenced by food intake.

Peak plasma concentrations are reached within 2 to 3 hours.

Kinetic studies showed tissue levels of azithromycin to much higher plasma levels (up to 50 times the maximum plasma concentration) reflecting the high tissue affinity of the molecule. It also shows that the global exposure to 1.5 g of azithromycin administered over 3 days or 5 days is similar.

The terminal half-life of plasma elimination, true reflection of the tissue depletion half-life is 2 to 4 days.

Azithromycin is widely distributed in the body: after a single dose of 500 mg, the observed concentrations in target tissues exceed the MIC 90 of the most common causative organisms in pulmonary infections, tonsil or prostate.

Macrolides penetrate and accumulate in phagocytes (neutrophils, monocytes, peritoneal and alveolar macrophages).

The intraphagocytaires high concentrations in humans. These properties explain the activity of azithromycin on intracellular bacteria.

In experimental infections, the active phase of phagocytosis, the amounts of azithromycin leached are greater than during the quiescent phase. In animals, this leads to the presence of high concentrations of azithromycin to the infection site.

The plasma protein binding is about 20%.

Elimination

Azithromycin is found mainly unchanged in bile and urine.

The liver is the main route of biotransformation of azithromycin, by N-demethylation.

The primary route of elimination is biliary.

There is also a minor urinary disposal. During a treatment period of 5 days, the product could be recovered in urine from 24 hours to 3 weeks after administration.

Preclinical safety data

In toxicological studies in high doses in animals, reversible phospholipidosis was observed.

6. FURTHER INFORMATION

Terms of prescribing and dispensing: List I. Medicinal product under medical prescription.

Respect the prescribed doses

MA holder

B&O PHARM

ZAC de la Masquère - 500 rue de l'Hers - 31750 ESCALQUENS France

MANUFACTURER

CSPC Ouyi Pharmaceutical Co., Ltd.

No.88 Yangzi Road, Economic and Technological Development Zone, Shijiazhuang, Hebei, China

Text updating

March 2021.