

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

Azithromycine Poudre pour Suspension buvable USP 200mg/5ml (Azithrin Dry Syrup)

COMPOSITION

Chaque 5ml de la suspension reconstituée
(approx. 1 cuillère à thé) contient:
Azithromycin dihydrate USP
équivalent à Azithromycin (Anhydre) 200mg

FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour Suspension

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Le spectre antibactérien de l’Azithromycine aux concentrations obtenues dans le tissu (mais pas dans le plasma) inclut une grande variété de bactéries à gram-positif, gram-négatif et anaérobies. Il est moins efficace in vitro que l’érythromycine contre les agents à gram-positif mais a une meilleure activité in vitro contre l’*Hemophilus influenzae* (deux fois celle observée avec la Clarithromycine). Il est également actif contre un certain nombre de bactéries à gram-négatif importantes, notamment l’*Escherichia coli*, les espèces Shigelles et les Salmonelles. Les agents tels que la *Klebsiella*, l’*Enterobacter*, le *Citrobacter*, le *Proteus*, le *Providencia*, le *Morganella* et le *Serratia* sont résistants.

L’Azithromycine atteint de fortes concentrations dans les tissus, s’élevant jusqu’à 100 fois plus que les concentrations en sérum. Ses concentrations sont plus élevées dans les tissus des macrophages et des leucocytes polynucléaires. Cette pénétration intracellulaire dans les cellules phagocytaires, par voie passive et active, est essentielle pour l’activité contre les pathogènes intracellulaires. Elle est donc fortement efficace contre les pathogènes intracellulaires tels que les *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* et les espèces *Salmonella*. Elle s’est également démontré active contre les souches intracellulaires du *Mycobacterium avium*, le *Borrelia burgdorferi* et le *Toxoplasma gondii* (toxoplasme); et également efficace in vitro contre

un grand nombre d'agents pathogènes sexuellement transmissibles. Il s'agit des *Neisseria gonorrhoeae* (gonococque), *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *Gardnerella vaginalis*, les espèces bactérioides et des espèces Mobililuncus.

L'action de l'Azithromycine est généralement bactériostatique à l'exception de certains agents pathogènes. Elle est bactéricide pour le streptocoque pyogène, le streptocoque pneumoniae et l'Haemophilus influenzae. Elle n'est pas bactéricide pour des staphylocoques ou pour la plupart des espèces aérobies à gram-négatifs. L'activité de l'Azithromycine semble être réduite à un pH inférieur à 7,0. Les doses recommandées varient de 200 mg à 1 g une fois par jour selon l'âge du patient et le site de l'infection. Les infections à gram-positifs produisent, de façon constitutive ou par induction, une enzyme qui catalyse la méthylation des résidus d'adénosine en ribosomes bactériens. Ce mécanisme est responsable du transfert d'une forte résistance à l'érythromycine cliniquement importante. Cette résistance peut être généralisée à l'Azithromycine incluse, ainsi que d'autres éléments de l'association macrolide et lincosamide streptogramine de groupe B. L'Azithromycine n'est pas actif contre les espèces résistantes de manière inductible de l'érythromycine ou celles de manière constitutive de l'érythromycine, comme d'usage avec le staphylocoque doré et le Staphylocoque epidermidis. Les études effectuées jusqu'à ce jour avec l'Azithromycine suggèrent une absence d'encouragement de la résistance de haut niveau à des agents pathogènes cliniquement importants (tableau 1).

Propriétés pharmacocinétiques

La concentration de l'Azithromycine en sérum et les échantillons de la plupart des tissus peuvent être déterminés par chromatographie liquide à haute performance avec détection électromécanique (HPLC-EC). Un essai biologique de méthode de diffusion en milieu gélosé effectué avec un *Micrococcus luteus* ATCC 9341 en tant qu'organisme indicateur produit des résultats similaires. La nature dibasique de l'Azithromycine a comme conséquence une stabilité acide potentialisée dans l'estomac. Cela se traduit par une biodisponibilité d'environ 37% après une dose orale unique de 500 mg. Le médicament est rapidement absorbé par l'intestin grêle, avec une concentration plasmatique maximale

(C_{max}) de 0,4 mg l⁻¹ atteinte après une dose orale unique de 500 mg. L'absorption est réduite d'environ 50% par la présence d'aliments dans l'estomac et les niveaux sériques les plus élevés, mais elle n'est pas réduite par la présence d'antiacide contenant de l'aluminium ou du magnésium.

Les concentrations en sérum diminuent de manière polyphasique. La baisse initiale des niveaux plasmatiques est provoquée par la distribution rapide et étendue du médicament dans les tissus. Les propriétés amphipathiques dibasiques de l'Azithromycine favorisent la prise rapide et la forte concentration de médicament dans les cellules, y compris des polymorphes et des macrophages. Il est probable que le médicament soit libéré dans les cellules et soit, donc, antibactérien. Le médicament présent dans les phagocytes est transporté vers les sites d'infection par des mécanismes chimiotactiques et est ensuite libérée, ceci constitue un processus qui est amélioré sur l'exposition de la membrane cellulaire aux bactéries. Il y a un deuxième élément de distribution et d'élimination. L'Azithromycine liée aux protéines plasmatiques, probablement à la glycoprotéine acide α_1 , est bas, allant de 12% avec 0,5 mg.l⁻¹, à 59% avec 0,05 mg.l⁻¹, et n'affecte pas de manière significative la quantité de médicament pénétrant le compartiment extravasculaire. Il n'y a aucune interaction significative avec d'autres médicaments au niveau de la protéine liée.

Les concentrations d'Azithromycine dans les tissus sont beaucoup plus importantes que les niveaux de sérum ; et elles demeurent après que les taux en sérum baissent. La concentration de l'Azithromycine dans la plupart des tissus dépasse généralement celle dans le sérum de 10 à 100 fois L'absorption de tissu de l'Azithromycine a comme conséquence un grand volume apparent de distribution, 31,1 kg⁻¹, avec des concentrations relativement faibles en sérum.

L'Azithromycine est largement distribué dans tout le corps. Après une dose orale unique de 500 mg d'Azithromycine, la concentration dans la plupart des tissus, 12 à 24 h après administration est comprise entre 1 et 9 mg.l⁻¹, avec une concentration moyenne de >2 mg.l⁻¹. De fortes concentrations sont visibles dans la prostate, le tissu pulmonaire amygdalien, la muqueuse gastrique, le foie et les tissus gynécologiques, même 4 à 5 jours après une dose unique. Les concentrations faibles (0,2 à 1,0 mg.l⁻¹) sont trouvées dans les échantillons de graisse, les muscles et les os. Plusieurs régimes posologiques (par

exemple 500 mg au jour 1, suivi de 250 mg les jours 2 à 5) donneront des niveaux stables supérieurs à 2 mg.l^{-1} dans une grande variété de tissus pendant 5 jours ou de plus après arrêt du traitement. Ces fortes concentrations tissulaires sont de manière significative au-dessus des valeurs MIC₉₀ pour la plupart des agents pathogènes les plus courants. Cependant, les concentrations dans le cerveau sont basses, même après des doses multiples.

La phase terminale d'élimination de l'Azithromycine du sérum se fait par métabolisme hépatique, excrétion biliaire et passage intestinal. La demi-vie de cette phase est d'environ 40 à 60 H. Cette longue demi-vie autorise/permets une administration quotidienne. La demi-vie moyenne des tissus a lieu entre 2 et 4 jours.

En général, une dose d'Azithromycine reste non métabolisée. La principale voie d'élimination est l'excrétion biliaire. Il y a du métabolisme dans le foie, des métabolites étant excrétés dans la bile. L'excrétion intestinale peut également être une voie d'élimination importante. Une petite quantité du médicament est excrétée sous forme inchangée dans les urines (6% de la dose).

Compte tenu de la mesure dans laquelle le médicament est éliminé par excrétion biliaire, la prudence est de mise lorsqu'il y a une insuffisance hépatique. Ni une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine $> 40 \text{ ml.min}^{-1}$), ni la vieillesse n'ont d'effets cliniquement significatifs sur la cinétique du médicament, de sorte qu'aucun ajustement de dose ne soit nécessaire chez ces patients. Il n'existe aucune donnée sur les effets de l'insuffisance rénale sévère sur la cinétique de l'Azithromycine, bien que la prudence doit être de mise lors de l'utilisation du médicament dans cette situation.

Les conditions dans lesquelles le médicament traverse la barrière placentaire ne sont pas connues. Même s'il est probable que l'Azithromycine est excrétée dans le lait maternel, aucune information spécifique n'est disponible. AZITHRIN[®] 200 mg /5 ml ne doit être utilisé chez les femmes allaitantes que lorsqu'aucun produit de remplacement n'est disponible.

Métabolisme

Une grande partie de la dose absorbée d'Azithromycine reste non métabolisée. La principale voie d'élimination est l'excrétion biliaire du composé inchangé. L'excrétion

intestinale du médicament sous forme inchangé est également une importante voie d'élimination. Une petite partie de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, s'élevant à moins de 6% pendant 7 jours après une dose orale. Le mécanisme principal de métabolisme se produit en N-déméthylation dans le foie. Cependant, plusieurs autres métabolites mineurs sont également produits. La plupart des métabolites sont excrétées par la bile; des 10 métabolites ou la plupart des métabolites trouvés dans la bile, aucun n'a une activité antibactérienne significative. Contrairement aux autres macrolides, il n'existe aucune preuve que l'Azithromycine induit le cytochrome P450.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Infections des voies respiratoires supérieures

Pharyngite

L'infection avec le streptocoque hémolytique β du groupe A est la principale cause de la pharyngite bactérienne. Bien qu'un traitement de 10 jours à la pénicilline soit approprié pour cette infection, des enfants et des adultes ont été traités de manière aussi efficace avec un traitement d'Azithromycine de cinq jours. Il n'y a pourtant aucune évidence que l'Azithromycine est plus efficace que la pénicilline dans l'élimination du transport streptococcique de la gorge ; et ainsi prévenir des complications suppuratives et le rhumatisme articulaire aigu. Il peut être utilisé chez les patients allergiques à la pénicilline.

Sinusite

L'Azithromycine est similaire à l'Amoxicilline dans l'efficacité du traitement des patients atteints de sinusite bactérienne aiguë.

Otite moyenne/antrite

Chez les enfants de plus de 3 ans, l'administration d'Azithromycine pendant 5 jours est aussi efficace que l'amoxicilline et l'acide clavulanique pour le traitement de l'otite moyenne. L'Azithromycine est mieux toléré.

Infections des voies respiratoires inférieures

Il s'agit notamment de bronchite aiguë, d'exacerbation/poussée aiguë de maladies pulmonaires obstructives chroniques, et de pneumonie atypique et bactérienne.

Concernant la pneumonie pneumocoque expérimentale, l’Azithromycine s’est avérée plus efficace dans la prévention et le traitement de la pneumonie que l’érythromycine. L’Azithromycine a donné des résultats cliniques satisfaisants avec l’amoxicilline, l’érythromycine, et l’association amoxicilline/acide clavulanique pour le traitement de la bronchite aiguë, l’exacerbation/poussée aiguë de maladies pulmonaires obstructives chroniques, de bronchite aiguë accompagnée d’asthme ou de toute autre affection pulmonaire, et pneumonie. Un traitement de cinq jours avec l’Azithromycine est aussi efficace dans le traitement de la pneumonie bactérienne qu’un traitement de dix jours avec le cefaclor et également un de dix jours avec la Clarithromycine. L’activité in vitro renforcée de l’Azithromycine contre l’*Hemophilus influenzae* ne se reflétait pas initialement dans l’essai clinique. Cependant, un essai récent a confirmé une bonne activité bactériologique contre la bronchite à *Hemophilus influenza* ou la pneumonie, et l’activité supérieure au cefaclor.

Pneumonie atypique

Dans une étude ouverte sur 101 patients atteints de pneumonie atypique (y compris ceux de *M pneumoniae* et de *Chlamydia psittaci*), l’Azithromycine administrée pendant 5 jours a été aussi efficace que l’érythromycine administrée pendant 10 jours et avait moins d’effets secondaires indésirables. Un traitement de trois jours d’Azithromycine a été également efficace dans le traitement des pneumonies atypiques qui prenaient en compte celles provoquées par le *Coxiella burnetii*. Il s’est également avéré efficace dans le traitement de la maladie du légionnaire chez les spécimens expérimentaux animaux.

Infections de la peau et des tissus mous

L’Azithromycine s’est révélée aussi efficace que des traitements plus longs avec l’érythromycine, la cloxacilline et la céfalexine dans le traitement de plusieurs infections de la peau et des tissus mous. Les principaux agents pathogènes responsables étaient le staphylocoque doré et le streptocoque pyogène.

Maladies sexuellement transmissibles

Une dose orale unique d’Azithromycine produit les niveaux élevés et soutenus dans le tissu gynécologique jusqu’à 96 h après administration. L’Azithromycine en dose unique

s'est révélée très efficace dans le traitement des infections génitales à *C. trachomatis*, ainsi que la plupart des infections génitales à *N. gonorrhée* et *U. urealyticum*. Ce régime pourrait réduire les problèmes de conformité dans l'élimination de l'infection. L'absence d'élimination complète de ces deux derniers agents dans cette étude peut avoir été liée à des rapports sexuels pendant le traitement de suivi. La dose unique est aussi efficace que le doxycycline administré pendant 7 jours pour le traitement des infections génitales à *C. trachomatis*, mais une excellente réponse a été notée lorsque l'*Azithromycine* a été administré en dose de 500 mg, suivi de 250 mg une fois par jour pendant 2 jours. Une dose unique d'*Azithromycine* était également plus efficace que le ciprofloxacine (7 jours) dans le traitement des infections génitales à *C. trachomatis*.

Infections intracellulaires des souches du *Micobactérium avium* (MAI) dans le SIDA

Le MAI est une cause fréquente de l'infection disséminée chez les personnes atteintes du SIDA. Peu d'options thérapeutiques sont à la disposition du clinicien pour le traitement des souches intracellulaires du *Micobactérium avium*. Un essai non comparatif récent a prouvé que l'*Azithromycine* en monothérapie (traitement de 3 semaines à l'*Azithromycine* 500 mg par jour) produisait une réduction consistante de mycobactérie et l'amélioration clinique des personnes infectées du SIDA ayant des infections des souches du *Micobactérium avium*. L'*Azithromycine* ou la *Clarithromycine* fournit une partie importante et relativement non-toxique de la majorité de régimes thérapeutiques.

Autres infections sensibles

L'*Azithromycine* semble du moins aussi efficace que la pénicilline ou la doxycycline dans le traitement de la borréliose de Lyme aiguë. Le traitement à dose unique avec l'*Azithromycine* a été efficace pour l'infection à *C. trachomatis* et peut être utile dans le contrôle de cette cause majeure de cécité.

L'*Azithromycine* est efficace dans le traitement des infections d'origine dentaire.

L'*Azithromycine* a été également étudiée comme antipaludéen et peut jouer un rôle dans la prophylaxie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie :

Enfants:

Plus de 6 mois: 10 mg/kg une fois par jour pendant 3 jours,

15-25 kg : 200 mg une fois par jour pendant 3 jours,

26-35 kg : 300 mg une fois par jour pendant 3 jours,

36-45 kg : 400 mg une fois par jour pendant 3 jours.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité

Théoriquement, les réactions d'hypersensibilité peuvent se produire avec l'Azithromycine lui-même ou d'autres macrolides.

Co-administration avec l'ergot de seigle

Il existe théoriquement, un risque d'ergotisme si l'Azithromycine est co-administré avec de l'ergot de seigle.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'UTILISATION

L'Azithromycine est principalement excrété par le foie. La prudence s'impose lorsque l'Azithromycine est administrée aux patients présentant une insuffisance hépatique.

L'utilisation prolongée ou répétée de l'Azithromycine peut avoir comme conséquence une prolifération des bactéries ou des champignons. En cas de surinfection, le traitement à l'Azithromycine doit être interrompu, et un autre adapté.

Une fois indiquée, l'incision et le drainage ou d'autres opérations chirurgicales devraient être effectués en même temps que le traitement à l'antibiotique.

EFFETS INDESIRABLES

Effets potentiellement mortels

De rares cas d'anaphylaxie et d'œdème de Quincke ont été rapportés et nécessitent un traitement prolongé.

Effets indésirables sévères ou irréversibles

Aucun effet indésirable sévère, voire irréversible n'a été rapporté.

Effets indésirables symptomatiques

Les symptômes de l'appareil gastro-intestinal (9,6% de tous les patients) sont les plus courants et incluent la diarrhée (3,6%), des nausées (2,6%) et des douleurs abdominales (2,5%). On a également observé des cas de flatulence et de vomissements ; ainsi que de maux de tête et de vertiges chez 1,3% de tous les patients.

Autres effets

Des augmentations asymptomatiques réversibles des transaminases de sérum (>3 fois supérieure à la normale) ont été rapportées chez 0,70 - 1,2% de tous les patients. Bien qu'il ait été souvent observé des réductions passagères du nombre de neutrophiles dans les essais cliniques, aucune relation causale avec l'Azithromycine n'a été établie.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Interactions potentiellement dangereuses

Nourriture

L'absorption d'Azithromycine est réduite de 50% par la présence d'aliments dans l'estomac. Il devrait donc être pris 1 h avant ou 2 h après le repas.

Antiacides

Les niveaux maximaux de sérum, mais pas la totalité d'absorption ont été réduits par la présence du magnésium et d'aluminium contenant des antiacides dans l'estomac. L'Azithromycine devrait être pris au moins 1 h avant ou 2 h après ces antiacides.

Dérivés d'ergot de seigle

Chez les patients sous traitement avec des alcaloïdes d'ergot de seigle, l'administration simultanée/concomitante de l'Azithromycine devrait être évitée en raison du risque d'ergotisme résultant de l'interaction de l'Azithromycine avec le système du cytochrome P450. Aucun cas d'une telle interaction n'a été rapporté.

Digoxine et cyclosporine

Des macrolides sont connus pour augmenter les concentrations plasmatiques de la digoxine (en modifiant la flore intestinale) et de la cyclosporine (par inhibition du

métabolisme). Par conséquent, la prudence est de mise, s'il y a lieu de faire une co-administration ; aussi, les taux sériques de la digoxine et la cyclosporine devraient être vérifiés.

Autres médicaments

Il n'y a eu aucune interaction médicamenteuse pharmacocinétique entre l'Azithromycine et le warfarin, la théophylline, le carbamazépine, le méthylprednisolone et la cimetidine.

SURDOSAGE

Il n'existe aucune donnée disponible sur le surdosage par l'Azithromycine. Les symptômes typiques du surdosage avec des antibiotiques macrolides incluent une perte d'audition, des nausées, des vomissements et la diarrhée. Le lavage gastrique et la mesure d'aide générale sont indiqués.

PARTICULARITÉS PHARMACEUTIQUES

Incompatibilités

N'est pas applicable

Liste d'excipients :

- Saccharose (D)
- Hydroxybenzoate de méthyle sodique
- Phosphate de sodium tribasique (anhydre)
- Benzoate de sodium
- Chlorure de sodium
- Gomme xanthane FNCS
- Saccharine sodique
- Silice colloïdale anhydre
- Lac d'érythrosine
- Arôme encapsulé de fraise

Durée de conservation

24 mois

Condition de stockage

La suspension buvable doit être conservée dans un endroit sec en dessous de 25°C.

Packs disponibles

1 bouteille

13.1 Liste de substances toxiques :

Liste-I.

13.2 Name of the Fabricant :

Baroque Pharmaceuticals Pvt. Ltd.
192/2 & 3, Sokhada- 388 620, Tal-Khambhat
Dist-Anand, Gujarat

13.3 Titulaire d'AMM

Strides Pharma Science Limited
Bilekahalli, Bannerghatta Road,
Bangalore-560 076, India