

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TOP-3 KIT COMPRIMES

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Azithromycine 1 comprimé

chaque comprimé pelliculé contient : Azithromycine 1 g anhydre 1 comprimé ≡ Dihydrate d'azithromycine USP

Fluconazole 1 comprimé

chaque comprimé non enrobé contient: - Fluconazole 150 mg 1 comprimé USP

Secnidazole 2 comprimé

chaque comprimé pelliculé contient: -Secnidazole 1 g 2 comprimés

Boîte de 4 comprimés

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Azithromycine

Azithromycine EG est indiqué pour le traitement des infections dues à des germes sensibles, notamment : - des infections des voies respiratoires inférieures, dont la bronchite, des exacerbations aiguës d'affections pulmonaires chroniques obstructives et la pneumonie légère à modérée extrahospitalière chez des patients ambulants (N.B. On n'utilisera pas l'azithromycine dans les cas de pneumonie non justiciables d'un traitement ambulatoire - voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi); - des infections de la sphère ORL (ex. sinusite aiguë) et des voies respiratoires supérieures, notamment la pharyngite/amygdalite. Comme traitement de deuxième intention de la pharyngite/amygdalite due à *Streptococcus pyogenes*, chez les patients qui ne peuvent utiliser le médicament de première intention. (NB : La pénicilline est habituellement le médicament de premier choix dans la pharyngite due à *Streptococcus pyogenes*, de même que dans la prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu. En général, 1/18Résumé des caractéristiques du produit l'azithromycine assure l'éradication des streptocoques de l'oropharynx; toutefois, il n'existe actuellement aucun élément établissant l'efficacité de l'azithromycine dans la prévention subséquente du rhumatisme articulaire aigu). Azithromycine EG est indiqué dans les infections de la peau et des tissus mous. Dans les maladies sexuellement transmissibles chez l'homme et chez la femme, l'azithromycine est indiqué dans le traitement des infections génitales non compliquées, dues à *Chlamydia trachomatis*. (N.B. : Les infections concomitantes dues à *Treponema pallidum* et à *Neisseria gonorrhoeae* seront exclues du traitement.) Azithromycine EG est indiqué, soit seul soit en association avec la rifabutine, dans la prophylaxie de l'infection du complexe *Mycobacterium avium-intracellulaire*, infection opportuniste prévalente chez les patients atteints du virus d'immunodéficience humaine (VIH) à un stade avancé dont le taux de CD4 est inférieur à 100 / mm³

Secnidazole

- ☐ Urétrites et vaginites à *Trichomonas vaginalis*
- ☐ Amibiase intestinale
- ☐ Amibiase hépatique
- ☐ Giardiase

Fluconazole

Chez l'adulte

· Cryptococcoses neuro-méningées:

o Traitement d'attaque: son efficacité a été démontrée, principalement chez les patients atteints de SIDA. Au cours des autres types d'immunodépression (transplantation d'organes, hémopathies), chez les patients immunocompétents et au cours des formes graves, la place du fluconazole par rapport à l'amphotéricine B n'est pas bien connue. Cette dernière paraît stériliser le LCR plus rapidement.

o Le fluconazole est également indiqué dans le traitement d'entretien des cryptococcoses chez les patients atteints de SIDA. Il doit alors être prescrit indéfiniment.

o L'efficacité du fluconazole dans d'autres localisations cryptococciques pulmonaires ou cutanées est moins bien établie.

· Candidoses systémiques incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), candidoses œsophagiennes et candidoses urinaires. *Candida albicans* représente la majorité des espèces isolées dans les études cliniques. L'efficacité n'est pas établie dans les infections dues à d'autres espèces de *Candida*, notamment à *Candida glabrata* et à *Candida krusei* (espèce habituellement résistante).

· Prévention des infections à *Candida* sensibles chez l'adulte exposé à une neutropénie sévère et prolongée lors du traitement d'induction et de consolidation des leucémies aiguës et subissant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Azithromycine

Mode d'administration Azithromycine EG s'administre en une seule prise quotidienne. Les comprimés peuvent s'administrer avec de la nourriture. L'ingestion préalable de nourriture peut améliorer tout effet indésirable gastro-intestinal causé par l'administration d'azithromycine.

Posologie • Adultes (y compris les patients âgés ne présentant pas d'insuffisance rénale ou hépatique avérées) et grands enfants (poids > 45 kg). - Traitement des maladies sexuellement transmissibles dues à *Chlamydia trachomatis*: 1 g par os en une prise unique. - Traitement prophylactique d'infections du MAC chez des patients infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH): une dose de 1,2 g par semaine. - Dans toutes les autres indications, la dose totale est de 1,5 g, à répartir sur 3 ou 5 jours : Schéma 3 jours : 500 mg par jour pendant 3 jours. Schéma 5 jours : 500 mg le premier jour, puis 250 mg les 4 jours suivants. • Patients présentant une insuffisance rénale Traitement en cas d'insuffisance rénale : aucun ajustement posologique n'est requis en cas d'insuffisance légère à modérée (taux de filtration glomérulaire 10-80 ml/min). La prudence est de mise lorsque l'azithromycine est administrée à des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min) (voir rubrique 4.4 et 5.2). • Patients présentant une insuffisance hépatique Traitement en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée: on peut adopter le même schéma posologique que lorsque la fonction hépatique est normale (voir rubrique 4.4). A ce jour, il n'existe pas de données cliniques pour les patients avec insuffisance hépatique grave. • Patients âgés Chez les patients âgés, on peut administrer la même posologie que chez les adultes. Comme les patients âgés peuvent présenter des affections proarythmiques continues, la prudence est requise en raison du risque de développement d'une arythmie cardiaque

et de torsades de pointes (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). 2/18Résumé des caractéristiques du produit • Population pédiatrique Les comprimés d'Azithromycine EG ne peuvent pas être utilisés chez les enfants pesant moins de 45 kg

Secnidazole

Urétrites et vaginites à *Trichomonas vaginalis*:

- adultes: 2 g en 1 prise unique au début d'un repas.

Amibiase intestinale:

Amibiase aiguë symptomatique (forme histolytica):

- adultes: 2 g en 1 prise unique au début d'un repas,
- enfants: 30 mg/kg/j, en 1 prise unique, dose à prendre 1 seul jour; amibiase asymptomatique (formes minuta et kystique): même dose quotidienne pendant 3 jours.

Amibiase hépatique:

- adultes: 1,5 g par jour, en une ou plusieurs prises au début des repas, pendant 5 jours;
- enfants: 30 mg/kg/j, en une ou plusieurs prises au début des repas, pendant 5 jours.

NB: à la phase suppurative de l'amibiase hépatique, effectuer conjointement le traitement par le secnidazole et l'évacuation du pus ou des abcès.

Giardiase:

- enfants: 30 mg/kg/j, en 1 prise unique, dose à prendre 1 seul jour.

Cette forme fortement dosée n'est pas adaptée à l'enfant, il conviendra d'avoir recours dans ces cas à une forme moins fortement dosée.

Fluconazole

Posologie

Adulte

- angines, infections stomatologiques: 500 mg (2 comprimés) par jour pendant 3 jours. Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité, dans ces indications, plusieurs jours après la dernière prise.
- surinfections des bronchites aiguës, exacerbations des bronchites chroniques: 500 mg (2 comprimés) le premier jour puis 250 mg (1 comprimé) les 4 jours suivants. La durée de traitement sera de 5 jours.
- pas de modification de posologie chez le sujet âgé.
- même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, en une prise unique journalière.

4.3. Contre-indications

Azithromycine

L'usage de ce médicament est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à l'azithromycine, l'érythromycine, aux antibiotiques macrolides ou kétolides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (Liste des excipients).

Secnidazole

- Hypersensibilité aux dérivés imidazolés ou à l'un des constituants du produit.
- Allaitement

Fluconazole

Le fluconazole NE DOIT PAS ETRE ADMINISTRE dans les cas suivants:

- hypersensibilité au fluconazole et/ou à d'autres dérivés azolés
- grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6)
- en association avec:
 - o le cisapride
 - o le pimozide et
 - o l'halofantrine(voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Azithromycine

Réactions allergiques:

Comme avec l'érythromycine et les autres macrolides, de rares réactions allergiques graves, y compris l'angio-œdème et l'anaphylaxie (rarement mortels), ont été rapportées. Certaines de ces réactions à l'azithromycine ont entraîné des symptômes récurrents et ont nécessité une plus longue période d'observation et de traitement.

Insuffisance rénale:

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (TFG de 10-80 ml/min).

Chez des patients présentant une grave insuffisance rénale (TFG < 10 ml/min) une augmentation de 33% de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance hépatique:

Le foie étant la voie principale d'excrétion de l'azithromycine, son utilisation se fera avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique important. Des cas d'hépatite fulminante mettant potentiellement en jeu le pronostic vital par insuffisance hépatique ont été rapportés sous azithromycine (voir rubrique 4.8). Quelques patients auraient pu avoir eu une maladie hépatique préexistante ou auraient pu avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques. En cas de signes et de symptômes de dysfonctionnement hépatique, tels qu'une asthénie se développant rapidement, associée à de la jaunisse, de l'urine foncée, une tendance aux saignements ou de l'encéphalopathie hépatique, des tests/investigations du fonctionnement hépatique doivent être exécutés immédiatement. L'administration d'azithromycine doit être arrêtée lorsqu'un dysfonctionnement hépatique apparaît.

Alcaloïdes de l'ergot et Azithromycin Apotex comprimés pelliculés:

Chez les patients recevant des dérivés de l'ergot, 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 l'ergot et l'azithromycine. Toutefois, en raison de la possibilité théorique d'ergotisme, l'azithromycine et les dérivés de l'ergot ne doivent pas être administrés simultanément (voir rubrique 4.5).

Le Clostridium difficile associé à la diarrhée (CDAD) a été rapporté avec l'utilisation de presque tous les agents antibactériens, y compris l'azithromycine, et peut présenter une intensité de légère diarrhée à colite fatale. Un traitement par agents antibactériens modifie la flore intestinale normale du côlon, ce qui aboutit à la prolifération du C. difficile.

Le *C. difficile* produit les toxines A et B qui contribuent au développement de la CDAD. Les souches de *C. difficile* productrices d'hypertoxine causent une augmentation de la morbidité et de la mortalité étant donné que ces infections peuvent être réfractaires à une thérapie antimicrobienne et peuvent nécessiter une colectomie. La CDAD doit être prise en compte chez tous les patients qui souffrent de diarrhée après l'utilisation d'un antibiotique. Des antécédents médicaux méticuleux sont nécessaires du fait qu'il a été rapporté que la CDAD s'était produite jusqu'à deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Prolongation QT:

La repolarisation cardiaque et l'intervalle QT prolongés, transmettant un risque de développement d'une arythmie cardiaque ou de torsades de pointes, ont été observés lors de l'administration d'un traitement par d'autres macrolides, y compris l'azithromycine (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). En conséquence, du fait que les situations suivantes peuvent conduire à un risque accru d'arythmies ventriculaires (y compris la torsade de pointes) qui peuvent conduire à un arrêt cardiaque, l'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des conditions proarythmogènes (particulièrement les femmes et les personnes âgées), comme les patients:

- Présentant une prolongation QT congénitale ou documentée
 - Recevant actuellement un traitement avec d'autres substances actives qui prolongent l'intervalle QT, tels les antiarythmiques de classes IA (quinidine et procainamide) et III (dofétilide, amiodarone et sotalol), la cisapride et la terfénaire, des agents antipsychotiques comme l'aspémozide, des antidépresseurs comme le citalopram et des fluoroquinolones, comme la moxifloxacine et la lévofloxacine
 - Souffrant de troubles électrolytiques, en particulier en cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie
 - Présentant une bradycardie, une arythmie cardiaque ou une grave insuffisance cardiaque cliniquement significative
- Des exacerbations des symptômes de myasthénie grave et une nouvelle apparition du syndrome de myasthénie ont été rapportées chez les patients recevant la thérapie par azithromycine (voir rubrique 4.8). La sécurité et l'efficacité pour la prévention ou le traitement du complexe *Mycobacterium Avium* chez les enfants n'ont pas été établies.

Pharyngite/amygdalite:

L'azithromycine n'est pas la substance la plus adaptée au traitement de la pharyngite et de l'amygdalite provoquées par le *Streptococcus pyogenes*. Dans ce cas et pour soigner la prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu, la pénicilline est le traitement le plus efficace.

Otite moyenne aiguë:

L'azithromycine n'est généralement pas la substance la plus adaptée au traitement de l'otite moyenne aiguë.

Sinusite:

L'azithromycine n'est généralement pas la substance la plus adaptée au traitement de la sinusite.

L'azithromycine n'est pas indiquée pour le traitement des brûlures infectées. En cas de maladies sexuellement transmissibles, une infection concomitante par le *T. pallidum* doit être exclue.

Infections pneumococciques:

En ce qui concerne les autres macrolides, des taux de résistance élevés du *Streptococcus pneumoniae* (> 30%) ont été observés pour l'azithromycine dans certains pays européens (voir rubrique 5.1). Cette observation doit être prise en compte lors du traitement des infections causées par le *Streptococcus pneumoniae*.

En raison de la résistance croisée qui existe entre les macrolides, dans les zones présentant une incidence élevée de résistance à l'érythromycine, il est particulièrement important de tenir compte de l'évolution du profil de sensibilité de l'azithromycine et des autres antibiotiques (voir rubrique 5.1).

Surinfections:

Une attention doit être portée aux éventuels symptômes d'une surinfection provoquée par des agents étiologiques non sensibles comme les champignons. Une surinfection peut nécessiter une interruption du traitement par azithromycine et la mise en œuvre de mesures adéquates.

Pathologies neurologiques ou psychiatriques:

L'azithromycine doit être administrée avec prudence aux patients souffrant de troubles neurologiques ou psychiatriques.

Colite pseudomembraneuse:

L'apparition d'une colite pseudomembraneuse a été observée après la prise d'antibiotiques macrolides. Ce diagnostic doit donc être pris en compte pour les patients souffrant de diarrhée après le début du traitement par azithromycine. Si l'azithromycine déclenche une colite pseudomembraneuse, les agents antipéristaltiques doivent être contre-indiqués.

Utilisation à long terme:

Nous ne possédons pas de données relatives à l'innocuité et à l'efficacité d'une utilisation à long terme de l'azithromycine pour les indications énumérées. En cas d'infections récurrentes rapides, un traitement avec un autre antibiotique devra être envisagé.

Azithromycin Apotex comprimés pelliculés n'est pas indiqué pour le traitement des infections graves nécessitant une concentration élevée rapide de l'antibiotique dans le sang.

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de mauvaise assimilation du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Secnidazole

- ☐ La consommation de boissons alcoolisées est à éviter au cours du traitement par le secnidazole.
- ☐ Eviter l'administration chez les sujets présentant des antécédents de dyscrasie sanguine.

Fluconazole

Chez les patients présentant des atteintes connues hépatiques et/ou rénales ainsi que lorsqu'une pathologie sévère est associée, une surveillance des tests hépatiques est conseillée; l'arrêt du fluconazole sera envisagé en cas d'aggravation d'une anomalie préalable des tests hépatiques.

Le patient devra être informé qu'en cas de survenue de symptômes évocateurs d'atteinte hépatique grave (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements, ictère) le traitement par fluconazole devra être immédiatement arrêté et qu'il devra consulter un médecin.

Une surveillance clinique particulière s'impose chez les patients ayant préalablement présenté une réaction cutanée associée à la prise de fluconazole ou un autre dérivé azolé. Le patient devra être informé qu'en cas de survenue de lésions bulleuses, le fluconazole devra être immédiatement arrêté et qu'il devra consulter un médecin le plus rapidement possible.

Ce médicament contient 3,57 mg (soit 0,155 mmol) de sodium par ml de solution injectable, en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**Azithromycine****Anti-acides**

Lors d'une étude pharmacocinétique évaluant les effets d'une administration concomitante d'anti-acides et d'azithromycine, on n'a observé aucun effet sur la biodisponibilité totale, même si les concentrations sériques maximales ont diminué d'environ 25 %. Chez les patients recevant de l'azithromycine et des anti-acides, les médicaments ne doivent pas être pris simultanément.

Cétirizine

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante d'un traitement de 5 jours d'azithromycine et de cétirizine 20 mg à l'état d'équilibre n'a pas entraîné d'interaction pharmacocinétique ni de modifications significatives de l'intervalle QT.

Didanosine (didéoxyinosine)

L'administration concomitante de 1200 mg/jour d'azithromycine et de 400 mg/jour de didanosine à 6 sujets positifs au VIH n'a pas semblé modifier la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la didanosine comparativement au placebo.

Digoxine (substrats P-gp)

Des cas d'augmentation des taux de sérum du substrat de la glycoprotéine P ont été rapportés avec l'administration simultanée d'antibiotiques macrolides, y compris l'azithromycine, et de substrats de la glycoprotéine P comme la digoxine. Dès lors, en cas d'administration simultanée d'azithromycine et de substrats P-gp comme la digoxine, il faut tenir compte de la possibilité d'augmentation des concentrations de sérum du substrat.

Zidovudine

L'administration de doses uniques de 1000 mg d'azithromycine et de doses multiples de 1200 mg ou de 600 mg d'azithromycine a peu d'effet sur la pharmacocinétique plasmatique ou l'excrétion urinaire de la zidovudine ou de son métabolite glucuroconjugué. Néanmoins, en cas d'administration d'azithromycine, la concentration de zidovudine phosphorylée, le métabolite cliniquement actif, a augmenté dans les cellules sanguines mononucléaires périphériques. On ignore la signification clinique de cet effet, mais il pourrait constituer un avantage pour les patients.

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

Bromocriptine Il est recommandé de ne pas utiliser l'azithromycine en association avec les médicaments, tels que la bromocriptine dont les interactions avec l'érythromycine sont potentiellement dangereuses et n'ont pas été étudiées avec l'azithromycine.

L'ergotamine

Vu qu'il existe un risque théorique d'ergotisme, il ne faut pas associer l'azithromycine et les dérivés de l'ergotamine (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Des études pharmacocinétiques ont été réalisées entre l'azithromycine et les médicaments suivants, connus pour subir un métabolisme important médié par le cytochrome P450.

Atorvastatine

L'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg par jour) et d'azithromycine (500 mg par jour) n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine (selon un essai sur l'inhibition de l'HMG CoA-réductase). Après la commercialisation, des cas de rhabdomyolyse ont cependant été rapportés chez des patients traités à l'azithromycine avec des statines.

Carbamazépine

Lors d'une étude d'interaction pharmacocinétique réalisée chez des volontaires sains, on n'a observé aucun effet significatif sur les taux plasmatiques de la carbamazépine ou du métabolite actif de la carbamazépine.

Cimétidine

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

Anticoagulants oraux de type coumarinique

Lors d'une recherche pharmacocinétique réalisée chez des volontaires sains, l'azithromycine n'a pas modifié l'effet anticoagulant d'une dose de 15 mg de warfarine. On a rapporté des cas d'augmentation de l'action anticoagulante lors d'une administration concomitante d'azithromycine et d'anticoagulants oraux de type coumarinique. Même si aucun lien causal n'a été établi, il faut être attentif à la fréquence des mesures du temps de prothrombine lorsque l'azithromycine est utilisée chez des patients recevant des anticoagulants oraux de type coumarinique.

Ciclosporine

Lors d'une étude pharmacocinétique réalisée chez des volontaires sains qui ont reçu une dose orale de 500 mg/jour d'azithromycine pendant 3 jours, suivie d'une dose orale unique de 10 mg/kg de ciclosporine, la C_{max} et l'ASC₀₋₅ de la ciclosporine sont apparues significativement élevées. Par conséquent, la prudence est de mise avant d'envisager d'administrer ces deux substances concomitamment. Si l'administration concomitante de ces médicaments s'avère nécessaire, les taux de ciclosporine doivent être surveillés et la posologie doit être adaptée en conséquence.

Efavirenz

L'administration concomitante d'une dose unique de 600 mg d'azithromycine et de 400 mg d'efavirenz par jour pendant 7 jours n'a pas entraîné d'interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives.

Fluconazole

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

Indinavir

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

Méthylprednisolone

Lors d'une étude d'interaction pharmacocinétique réalisée chez des volontaires sains, on n'a observé aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la méthylprednisolone.

Midazolam

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante d'azithromycine à raison de 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.

Nelfinavir

L'administration concomitante d'azithromycine (1200 mg) et de nelfinavir à l'état d'équilibre (750 mg 3 fois par jour) a entraîné une augmentation des concentrations d'azithromycine. Aucun effet indésirable cliniquement significatif n'a été observé et une adaptation de la posologie n'a pas été nécessaire.

Phénytoïne

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

Rifabutine

L'administration concomitante d'azithromycine et de rifabutine n'a eu aucun effet sur les concentrations sériques de l'un ou l'autre de ces médicaments.

Une neutropénie a été observée chez des patients recevant un traitement concomitant d'azithromycine et de rifabutine. Bien que la neutropénie ait été associée à l'utilisation de

rifabutine, un rapport de cause à effet lié à l'administration simultanée d'azithromycine n'a pas été établi (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

Sildénafil

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

Terfénadine

Les études pharmacocinétiques n'ont mis en évidence aucun signe d'interaction entre l'azithromycine et la terfénadine. Quelques rares cas où la possibilité d'une telle interaction n'a pas pu être entièrement exclue ont été rapportés; cependant, il n'y a pas eu de preuve spécifique de la survenue d'une telle interaction.

Théophylline :

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

Triazolam

Chez 14 volontaires sains, l'administration concomitante d'azithromycine à raison de 500 mg le Jour 1 et de 250 mg le Jour 2 et de triazolam à raison de 0,125 mg le Jour 2 n'a pas eu d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du triazolam comparativement à l'administration de triazolam et d'un placebo.

Triméthoprim/sulfaméthoxazole

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

Secnidazole

Associations déconseillées

+ **Disulfirame**: bouffées délirantes, état confusionnel.

+ **Alcool**: effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie).

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Anticoagulants oraux** (décrit pour la warfarine): augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral, et du risque hémorragique par diminution de son catabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le secnidazole et 8 jours après son arrêt.

Fluconazole

Le fluconazole exerce une activité très spécifique sur les enzymes dépendant du cytochrome P₄₅₀ d'origine fongique.

Associations contre-indiquées

+ Cisapride

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

+ Pimozide

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

+ Halofantrine

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Alfentanil

Augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique.

Adapter la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par le fluconazole.

+ Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR: adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le fluconazole et 8 jours après son arrêt.

+ Ciclosporine

Risque d'augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (inhibition de son métabolisme) et de la créatininémie.

Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.

+ Névirapine

Doublement des concentrations de névirapine avec risque d'augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie névirapine.

+ Phénytoïne (et par extrapolation, fosphénytoïne)

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne pouvant atteindre des valeurs toxiques. Mécanisme invoqué: inhibition du métabolisme hépatique de la phénytoïne.

Surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par le fluconazole et après son arrêt.

+ Sulfamides hypoglycémisants

Augmentation du temps de demi-vie du sulfamide avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques.

Prévenir le patient du risque d'hypoglycémie, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter la posologie du sulfamide pendant le traitement par le fluconazole.

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).

Espacer les prises des deux anti-infectieux, surveiller la concentration plasmatique de l'azolé antifongique et adapter éventuellement la posologie.

+ Rifabutine

Risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites): augmentation de ses concentrations plasmatiques et de celles de son métabolite actif.

Surveillance clinique régulière.

+ Théophylline (base et sels) et aminophylline

Augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage (diminution de la clairance de la théophylline).

Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement par le fluconazole et après son arrêt.

+ Triazolam

Augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du triazolam pendant le traitement par le fluconazole.

+ Tacrolimus

Augmentation possible des concentrations circulantes de tacrolimus (inhibition de son métabolisme hépatique) et de la créatininémie.

Contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations circulantes de tacrolimus et adaptation éventuelle de la posologie.

Associations à prendre en compte

+ Losartan

Risque de diminution de l'efficacité du losartan, par inhibition de la formation de son métabolite actif par le fluconazole.

+ Autres

En l'absence d'études cliniques, l'association du fluconazole avec des bases xanthiques et l'INH doit être prudente: un suivi clinique voire biologique est alors nécessaire.

+ Diurétiques: Une augmentation des taux plasmatiques (40%) du fluconazole a été observée chez le sujet volontaire sain, recevant simultanément de l'hydrochlorothiazide. Bien qu'elle ne puisse être exclue, cette augmentation ne nécessite pas d'ajustement posologique du fluconazole chez les patients sous diurétiques.

Les études d'interaction à doses multiples de fluconazole n'ont montré:

- à la posologie de 50 mg/jour, aucune modification de la cinétique des œstrogestatifs chez la femme;

- à la posologie de 200 à 400 mg/jour chez le sujet mâle volontaire sain, aucune conséquence sur le taux d'hormones stéroïdiennes ou sur la réponse du test de stimulation à l'ACTH.

Le fluconazole administré à 50 mg/jour pendant 28 jours n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de testostérone chez le sujet mâle et les concentrations des hormones stéroïdiennes chez la femme en âge de procréer.

Aucune modification de l'absorption du fluconazole pouvant avoir des conséquences cliniques ne s'est produite au cours des études d'interaction avec l'alimentation, la cimetidine, les anti-acides, une irradiation corporelle totale dans les greffes de moelle.

Bien qu'il n'ait pas été conduit d'études d'interaction entre le fluconazole et la zidovudine et/ou la pentamidine, ces médicaments ont été utilisés simultanément chez des patients atteints du SIDA sans qu'aucune différence significative dans l'incidence des effets indésirables n'ait été relevée.

Les études d'interaction avec l'antipyrine indiquent que son métabolisme n'est pas affecté par le fluconazole administré à dose unique ou à doses répétées.

4.6. Grossesse et allaitement

Azithromycine

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'azithromycine chez la femme enceinte. Des études de toxicité pour la reproduction effectuées sur des animaux ont révélé que l'azithromycine passe la barrière placentaire. Elles n'ont cependant révélé aucun effet tératogène (voir rubrique 5.3). La sécurité de l'azithromycine n'a pas été confirmée en ce qui concerne l'utilisation de la substance active en cours de grossesse. Dès lors, l'azithromycine doit être utilisée en cours de grossesse uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques potentiels.

Allaitement

L'azithromycine est excrétée dans le lait maternel, mais il n'existe aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée auprès de femmes allaitantes ayant caractérisé la pharmacocinétique de l'excrétion d'azithromycine dans le lait maternel.

Secnidazole

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du secnidazole lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le secnidazole pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'y a pas de données concernant le passage dans le lait maternel avec ces médicaments. Cependant, le passage dans le lait maternel est documenté avec d'autres dérivés imidazolés, et des cas de candidoses oro-anales et de diarrhées ont été décrits chez des enfants allaités de mère traitée avec d'autres dérivés imidazolés.

En conséquence, il convient d'exercer une surveillance clinique du nouveau-né voire de suspendre l'allaitement pendant le traitement.

Fluconazole

Grossesse

1^{er} trimestre:

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du 1^{er} 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 2^{ème} trimestre:

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

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

Rien n'indique que l'azithromycine puisse influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Rarement, des vertiges ont été signalés suite à l'administration de dérivés de l'imidazole.

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des essais cliniques et de la surveillance après la mise sur le marché, par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les groupes

de fréquences sont définis selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque

groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables possiblement ou probablement liés à l'azithromycine sur la base des essais cliniques et de la surveillance après la mise sur le marché:

Effets indésirables possiblement ou probablement liés à l'azithromycine sur la base des essais cliniques et de la surveillance après la mise sur le marché:

	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Fréquence indéterminée
Infections et Infestations			Candidose, infection vaginale, pneumonie, infection fongique, infection bactérienne, pharyngite, gastroentérite, affection respiratoire, rhinite, candidose buccale		Colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie, neutropénie, éosinophilie		Thrombocytopénie, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire			Angio-œdème, hypersensibilité		Réaction anaphylactique (voir rubrique 4.4)
Troubles du			Anorexie		

métabolisme et de la nutrition					
Affections psychiatriques			Nervosité, insomnie	Agitation	Agressivité, anxiété, délire, hallucination
Affections du système nerveux		Céphalée,	Etourdissements, somnolence, dysgueusie, paresthésie		Syncope, convulsion, hypoesthésie, hyperactivité psychomotrice, anosmie, agueusie, parosmie, myasthénie grave (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			<u>Troubles de la vision</u>		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Affection de l'oreille, vertige		Troubles de l'audition, surdité et/ou acouphènes inclus
Affections cardiaques			Palpitations		Torsades de pointes (voir rubrique 4.4), arythmie (voir rubrique 4.4) incluant tachycardie ventriculaire, intervalle QT allongé de l'électrocardiogramme (voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires			Bouffées de chaleur		Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée, épistaxie		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Vomissements, douleurs abdominales, nausées	Constipation, flatulence dyspepsie, gastrite, dysphagie, distension abdominale, sécheresse buccale,		Pancréatite, décoloration de la langue

			éructation, ulcération de la bouche, hypersécrétion salivaire		
Affections hépatobiliair es				Fonction hépatique anormale, ictère cholestatique	Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort) (voir rubrique 4.4), hépatite fulminante, nécrose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous- cutané			Eruption cutanée, prurit, urticaire, dermatite, peau sèche, hyperhidrose	Réaction de photosensibili té	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe
Affections musculo- squelettiques et systémiques			Ostéoarthrite, myalgie, douleur dorsale, douleur au niveau de la nuque		Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie, douleur rénale		Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein			Métrorragie, affection testiculaire		
Troubles généraux et anomalies au site d'administra tion		Douleurs au site d'injection, inflammation du site d'injection*	œdème, asthénie, malaise, fatigue, œdème facial, douleur thoracique, pyrexie, douleur, œdème périphérique		
Investigation s		Baisse du nombre de lymphocytes, élévation du nombre d'éosinophile s, baisse du bicarbonate sanguin, élévation des	Elévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de la bilirubine sanguine, élévation de l'urée		

		basophiles, élévation des monocytes, élévation des neutrophiles	sanguine, élévation de la créatinine sanguine, taux sanguin anormaux de potassium, élévation de la phosphatase alcaline sanguine, élévation du chlorure, élévation du glucose, élévation des plaquettes, baisse de l'hématocrite, élévation du bicarbonate, taux anormaux de sodium		
Lésions et intoxications			Complication post-interventionnelle		

* uniquement pour la poudre pour solution pour perfusion

Effets indésirables possiblement ou probablement liés à la prophylaxie et au traitement du complexe Mycobacterium Avium sur la base des essais cliniques et de la surveillance après la mise sur marché. Par leur type ou leur fréquence, ces effets indésirables diffèrent de ceux rapportés avec les formulations à libération immédiate ou prolongée;

	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	
Affections du système nerveux		Etourdissements, céphalée, paresthésie, dysgueusie	Hypo-esthésie
Affections oculaires		Altération de la vision	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Surdité	Diminution de l'audition, acouphènes
Affections cardiaques			Palpitations
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, flatulence, gêne abdominale, selles molles		
Affections hépatobiliaires			Hépatite
Affections de la peau		Eruption cutanée,	Syndrome de Stevens-

et du tissu sous-cutané		prurit	Johnson, réaction de photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Asthénie, malaise

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta 40/40, 1060 Bruxelles, ou via le site internet: www.afmps.be ou via e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Secnidazole

Les effets indésirables susceptibles d'être observés sont ceux des dérivés de l'imidazole:

- ☐ les plus fréquents: troubles digestifs avec gastralgies, modification du goût (métallique), glossites, stomatites;
- ☐ leucopénie modérée, réversible à l'arrêt du traitement;
- ☐ rarement: vertiges, phénomènes d'incoordination et d'ataxie, paresthésies, polynévrites sensitivomotrices.

Avec le secnidazole, ont été constatés jusqu'à présent:

- ☐ rares troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies),
- ☐ rares réactions d'hypersensibilité immédiates: fièvre, érythème, urticaire et angio-œdème.

Fluconazole

· Cutanéomuqueux et allergiques: rash, photosensibilité, arthralgies, urticaire, prurit, rarement œdème de Quincke, réactions anaphylactiques. De rares cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés.

· Gastro-intestinaux: nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée (rarement sévère), douleurs abdominales, pancréatite. De rares cas de colites pseudomembraneuses ont été rapportés.

· Hépatiques: augmentation des enzymes hépatiques réversible à l'arrêt du traitement. Rares cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique ayant rarement engagé le pronostic vital. Cependant, aucun lien de causalité n'a pu être établi.

Des cas isolés d'hépatite cholestatique ont été rapportés.

· Neurologiques: sensations vertigineuses; de rares cas de convulsions ont été rapportés.

· Hématologiques: des cas isolés de thrombocytopénie ont été rapportés.

· Psychiatriques: de rares cas de comportement agressif, nervosité, agitation et anxiété ont été rapportés.

· Génitaux: vaginite.

· Auditifs: de rares cas de troubles de l'audition avec acouphène ou surdité ont été rapportés.

· Généraux: candidoses.

4.9. Surdosage

Azithromycin

Les effets indésirables survenus en cas d'administration de doses supérieures à la posologie recommandée étaient similaires aux effets indésirables connus à la posologie normale. En cas de surdosage, des mesures symptomatiques et de soutien générales sont indiquées, si nécessaire.

Secnidazole

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Fluconazole

Il n'existe pas de données à ce sujet.

Conduite à tenir: lavage gastrique et traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

AZITHROMYCINE

La cinétique de bactéricidie de *S. pyogenes* et *S. pneumoniae* exposés aux macrolides et les courbes de croissance de commande respectifs sont présentés dans la figure 5. L'azithromycine produit assassinat rapide de *S. pyogenes* et *S. pneumoniae*, sans repousse pendant au moins 48 h ; les numérations viables ont atteint la limite théorique de détection 8-10 h après l'administration du médicament. Contrairement à l'azithromycine, *S. pyogenes* et *S. pneumoniae* exposés à la roxithromycine ou 26 regrew 6 h, respectivement, après la réduction initiale rapide de l'inoculum de départ. Les différences entre les effets antimicrobiens de l'azithromycine et la roxithromycine peut être vu au cours des 12 premières heures, ce est à dire dans l'intervalle de la roxithromycine de dosage. Utilisation ABBC comme critère d'évaluation de l'effet antimicrobien, l'azithromycine est 22% plus efficace contre *S. pyogenes* et 36% plus efficace contre *S. pneumoniae* à la roxithromycine (ABBC de 78 contre 64, et 72 contre 53 log ufc / mL • h, respectivement). Cependant, les taux d'homicide azithromycin- et induits roxithromycine étaient semblables avec-*S. pyogenes* les kelbs respectives étaient de 1,4 / h et 1,3 / h, et *S. pneumoniae* les kelbs étaient 1,3 / h et 1,5 / h, respectivement.

FLUCONAZOLE

L'activité du fluconazole et de l'amphotéricine B contre trois isolats de *Cryptococcus neoformans* a été évaluée , au fluconazole et l'amphotéricine B CMI de 2,0 à 4,0 mg / L et 1,0 mg / L , respectivement , en utilisant des méthodes de la courbe temps - tuer. Fluconazole était fongistatique contre tous les isolats testés (< diminution de 99,9 % en UFC d' inoculum initial) . L'activité fongistatique du fluconazole n'a pas été amélioré par l'augmentation de la concentration en solution antifongique . En revanche, l'amphotéricine B était nettement fongicide (> ou = diminution de 99,9 % en UFC d' inoculum initial) . Tant le rythme et l'ampleur de l'activité de l'amphotéricine B ont été renforcées lorsque la concentration de médicament a été augmentée.

SECNIDAZOLE

Secnidazole est un dérivé de nitroimidazole dans lequel il est également métronidazole et Tinidazole . Secnidazole a une activité contre les microorganismes anaérobies , et en particulier , contre les germes causes de l'amibiase , la trichomonase , giardiase et la trichomonase vaginale . Après l'administration d'une dose d'un secnidazole élimination de parasites à partir d'environ 92 à 100% est obtenue .

L'action de secnidazole qui a été déterminée par des études in vitro est par la dégradation de l'ADN et l'inhibition de la synthèse d'acide nucléique étant efficace au cours de la mitos

Classe pharmacothérapeutique: ANTIPARASITAIRE - ANTIPROTOZOAIRE.

AMŒBICIDE TISSULAIRE - AMŒBICIDE DE CONTACT.

(P: Parasitologie).

Dérivé synthétique de la série des nitro-imidazolés.

Amœbicide sur *Entamoeba histolytica*.

Il est également actif sur *Giardia lamblia*, et *Trichomonas vaginalis*.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

AZITHROMYCINE

Après administration orale d'environ 40 % d'une dose d'azithromycine est biodisponible . L'absorption est réduite par la nourriture. La concentration plasmatique maximale est atteinte 2 à 3 heures après une dose , mais l'azithromycine est largement distribué dans les tissus et les concentrations tissulaires suite restent beaucoup plus élevés que ceux dans le sang ; contrairement à la plupart des autres antibiotiques , les concentrations plasmatiques sont donc de peu d'utilité en tant que guide pour l'efficacité. Des concentrations élevées sont reprises dans le sang blanc cellules. De petites quantités d'azithromycine sont déméthylés dans le foie , et il est excrété dans la bile sous forme de médicament et métabolites inchangé. Environ 6% d'une dose orale est excrétée dans l'urine . La demi-vie terminale d'élimination est probablement au-delà de 40 heures .

FLUCONAZOLE

Les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole sont semblables suivant l'administration par voie intraveineuse ou par voie orale. Chez des volontaires sains, la biodisponibilité du fluconazole administrée par voie orale est supérieure à 90% par rapport à l'administration intraveineuse. Bioéquivalence a été établie entre le comprimé de 100 mg et les deux points forts de suspension lorsqu'il est administré en une dose unique de 200 mg.

g / ml) et après des doses orales uniques de 50 à 400 mg, les concentrations plasmatiques de fluconazole et l'ASC (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques-temps) sont proportionnels à la dose. µg / ml (plage: 04.12 à 08.08 µL Les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) chez des volontaires sains à jeun se produisent entre 1 et 2 heures avec une demi-vie d'élimination plasmatique terminale d'environ 30 heures (extrêmes: 20-50 heures) après administration. In orale jeûné volontaires sains, l'administration orale d'un seul dose de 400 mg de fluconazole (fluconazole) conduit à une Cmax moyenne de 6,72

g / ml). µg / ml (plage: de 1,57 à 3,65 µL l'administration d'un comprimé unique par voie orale de 150 mg de (fluconazole) à dix femmes qui allaitent entraîné une Cmax moyenne de 2,61

Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 10 jours après administration de doses orales de 50 à 400 mg une fois par jour. L'administration d'une dose de charge (le jour 1) de deux fois les résultats habituels quotidiens de dose à des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre de la deuxième journée. Le volume apparent de distribution du fluconazole se rapproche de celle de l'eau totale du corps. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (11-12%). Après administration de doses soit seul ou plusieurs oraux jusqu'à 14 jours, le fluconazole pénètre dans tout le corps fluides étudiés (voir tableau ci-dessous). Chez des volontaires sains, les concentrations de salive de fluconazole étaient égales ou légèrement supérieures aux concentrations plasmatiques indépendamment de la dose, la voie, ou la durée de dosage. Chez les patients atteints de bronchectasie, les concentrations de fluconazole de crachats après une dose orale unique de 150 mg étaient égales aux concentrations plasmatiques à 4 et 24 heures après l'administration. Chez les patients atteints de méningite fongique, les concentrations de fluconazole dans le LCR sont environ 80% des concentrations plasmatiques correspondant.

SECNIDAZOLE

Secnidazole est un dérivé de nitroimidazole dans lequel il est également métronidazole et tinidazole . Secnidazole a une activité contre les microorganismes anaérobies , et en particulier , contre les germes causes de l'amibiase , la trichomonase , giardiase et la trichomonase vaginale . Après l'administration d'une dose d'un secnidazole élimination de parasites à partir d'environ 92 à 100% est obtenue .

L'action de secnidazole qui a été déterminée par des études in vitro est par la dégradation de l'ADN et l'inhibition de la synthèse d'acide nucléique étant efficace au cours de la mitose.

5.3. Données de sécurité préclinique

AZITHROMYCINE

Dans les études animales à forte dose, donnant des concentrations de substances actives 40 fois plus élevées que celles attendues dans la pratique clinique, l'azithromycine a été noté pour provoquer phospholipidose réversible, généralement sans conséquences toxicologiques discernables. Il ne existe aucune preuve que ce est de l'intérêt pour l'utilisation normale de l'azithromycine chez les humains.

Le potentiel carcinogène:

Des études à long terme chez l'animal ne ont pas été exécutées pour évaluer le potentiel cancérigène.

Potentiel mutagène:

L'azithromycine n'a montré aucun potentiel mutagène dans les essais normaux de laboratoire: test du lymphome de la souris, lymphocyte test clastogène humaine, et moelle osseuse de souris dosage clastogène.

Toxicité pour la reproduction:

Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études animales de l'embryon chez la souris et le rat. Chez le rat, les doses d'azithromycine de 100 et 200 mg / kg de poids corporel / jour ont conduit à retards légers dans l'ossification fœtale et gain de poids maternel. Dans les études post-natale chez le rat / péri, retards doux après traitement avec 50 mg / kg / jour de l'azithromycine et au-dessus ont été observées.

FLUCONAZOLE

Toxicité reproducteur: Augmente de variantes anatomiques fœtales (côtes surnuméraires, bassin dilataion) et des retards de l'ossification ont été observés à 25 et 50 mg / kg et des doses plus élevées. À des doses de 80 mg / kg à 320 mg / kg chez les rats embryolethality a été augmenté et des anomalies fœtales inclus côtes ondulées, fente palatine et l'ossification cranio-faciale anormale.

Carcinogenesis: Le fluconazole n'a montré aucun signe de potentiel carcinogène chez la souris et les rats traités par voie orale pendant 24 mois à des doses de 2,5, 5 ou 10 mg / kg / jour. Les rats mâles traités avec 5 et 10 mg / kg / jour eu une incidence accrue des adénomes hépatocellulaires.

Mutagenèse: Fluconazole, avec ou sans activation métabolique, a été négative dans les tests de mutagénicité dans quatre souches de *S. typhimurium* et dans le système lymphome de souris L5178Y. Les études cytogénétiques in vivo (cellules de moelle osseuse murine, après une administration orale de fluconazole) et in vitro (lymphocytes humains exposés au fluconazole à 1000 pg / ml) ne ont montré aucune preuve de mutations chromosomiques.

Altération de la fertilité: Le fluconazole n'a pas affecté la fertilité des rats mâles ou femelles traités par voie orale avec des doses quotidiennes de 5, 10 ou 20 mg / kg ou avec des doses parentérales de 5, 25 ou 75 mg / kg, même si le début de la parturition était légèrement retardé à 20 mg / kg par voie orale. Dans une étude périnatale par voie intraveineuse chez le rat à 5, 20 et 40 mg / kg, la dystocie et la prolongation de la parturition ont été observés dans quelques barrages à 20 mg / kg et 40 mg / kg, mais pas à 5 mg / kg. Les perturbations dans la parturition ont été reflétées par une légère

augmentation du nombre de petits morts-nés et une diminution de la survie néonatale à ces doses. L'effets sur la parturition chez les rats sont compatibles avec l'espèce de propriété d'oestrogène-abaisant spécifiques produits par des doses élevées de fluconazole. Un tel changement de l'hormone n'a pas été observé chez les femmes traitées avec le fluconazole.

SECNIDAZOLE

Non renseigné.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sans objet.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

6.6. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 Combikit of 4 comprimé contenant Azithromycine, Fluconazole et Secnidazole

6.7. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ALICE PHARMA PVT. LTD.,
SHOP NO.1, YASHWANT TOWER
SANPADA, SECTOR - 1
NAVI MUMBAI,
DIST- THANE - 400704
Taluka: SANPADA.
District: THANE-ZONE7

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

· Sans objet.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12.INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.