

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. Nom du médicament

Azithromycine Gelules USP 500 mg [Azithrin 500]

2. Composition

Chaque gelule contient:

Azithromycin dihydrate USP

équivalent à Azithromycin (Anhydre) 500mg

3. Forme Pharmaceutique

Gelules

4. Propriétés Pharmacologiques

4.1. 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 démontrée 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* (gonocoque), *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *Gardnerella vaginalis*, les espèces bactériennes et des espèces *Mobiluncus*.

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

Hemophilus 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).

4.2. 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 $0,5 \text{ mg.l}^{-1}$, à 59% avec $0,05 \text{ mg.l}^{-1}$, 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, $31,1 \text{ kg}^{-1}$, 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 $>2 \text{ mg.l}^{-1}$. 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 $1,0 \text{ mg.l}^{-1}$) 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® 500 mg 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 excrétés 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.

5. Indications Therapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'azithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles dans les:

- Angines à streptocoque A bêta-hémolytique.
- Surinfections des bronchites aiguës.
- Exacerbations des bronchites chroniques.
- Infections stomatologiques.
- Infections non compliquées dues à *Chlamydiae trachomatis*, dans les maladies sexuellement transmissibles de l'appareil génital.

6. Posologie et Administration

Pour les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, de la peau et des tissus mou : 500 mg une fois par jour pendant 3 jours ou 500 mg une fois au jour 1, suivi de 250 mg une fois

par jour pendant les 4 jours suivants. Pour les infections uro-génitales (chlamydia): 1 g en dose unique. La dose suggérée chez les enfants est de 10 mg selon le poids, une fois par jour pendant 3 jours. L'Azithromycine devrait être pris 1 heure avant ou au moins 2 heures après un repas.

7. 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.

8. Mises En Garde Speciales Et Precautions D'utilisation

L'Azithromycine est principalement excrété par le foie. La prudence s'impose lorsque l'Azithromycine est administré 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.

9. Effets Indesirables

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.

10. 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 dans le 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.

11. 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.

12 Particularités Pharmaceutiques

12.1 Incompatibilités

N'est pas applicable

12.2 Liste d'excipients

- Talc purifié (D)
- Capsule vide en gélatine dure « 1 » bleue / blanche

12.3 Durée de conservation

36 mois

12.4 Condition de stockage

Conserver au frais et au sec au dessous de 30°C. Protéger de l'humidité et de la lumière.

Garder tous les médicaments hors de portée des enfants.

12.5 Packs disponibles

1x 3 Gelules dans un carton

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