

## **1-7 Résumé des caractéristiques du produit**

### **1.7 Résumé des caractéristiques du produit (RCP)**

#### **1. Dénomination de la spécialité pharmaceutique générique**

ACCETHRO 500 boîte de 03 comprimés

##### **1.1 Dénomination Commune Internationale**

AZITHROMYCINE COMPRIMÉS USP

##### **1.2 Composition en principe actif et excipients**

###### **Principe actif**

Chaque plaquette pelliculée contient :

Azithromycine Dihydrate USP      500 mg

Equivalent à Azithromycine anhydre

###### **Excipients**

Cellulose microcristalline, Amidon de maïs, Povidone, Acide stéarique, Méthylparaben de sodium, Sodium propyl paraben, Talc purifié, stéarate de magnésium, Silice anhydre colloïdal, Crospovidone, Glycolate d'amidon sodique, Croscarmellose sodique, Stéarate de calcium et eau purifiée.

**Enrobage** : Mélange blanc pré-préparé, Polysorbate 80 et Eau purifiée.

**Couleur** : Dioxyde de titane BP

##### **1.3 Voie d'administration**

Voie orale

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### **2.1 Composition qualitative**

AZITHROMYCINE COMPRIMÉS USP

Chaque comprimé pelliculé contient :

Azithromycine Dihydrate USP      500 mg

Eq. à Azithromycine Anhydre

Excipients    Q.S.

Couleur : Dioxyde de titane BP

2.2 Composition quantitative par lot :

Taille du lot : 1, 00,000 comprimés

N°	Ingrédients	Pharm	Role	Dosage sur l'étiquette	Au cours des années	Quantité/unité (mg)	Quantité é/ Lot (Kg)
<b>Mélange à sec</b>							
1.	Dihydrate d'azithromycine	USP	Actif	500 mg	-----	524.00	5.24
2.	Cellulose microcristalline	BP	Diluant	-----	-----	40.00	0.40
3.	Amidon de maïs	BP	Diluant	-----	-----	70.00	0.70
4.	Povidone	BP	Liant	-----	-----	15.00	0.15
<b>Liant</b>							
5.	Amidon de maïs	BP	Liant	-----	-----	20.00	0.20
6.	Acide stéarique	BP	Retardateurs de dissolution	-----	-----	2.50	0.025
7.	Méthylparaben de sodium	BP	Conservateur	-----	-----	0.250	0.0025
8.	Sodium Propyl paraben	BP	Conservateur	-- -- -	-----	0.100	0.001
9.	Eau purifiée	BP	Solvant	-- -- -	-----	150.00	1.50
<b>Lubrification</b>							
10.	Talc purifié	BP	Lubrifiant	-- -- -	-----	8.00	0.80
11.	Stéarate de magnésium	BP	Lubrifiant	-- -- -	-----	12.20	1.220
12.	Silice colloidal anhydre	BP	Glissant	-- -- -	-----	2.00	0.20

13.	Crospovidone (XL- 10)	BP	Désintégrant	-- -- -	-----	4.00	0.40
14.	Glycolate d'amidon sodique	BP	Désintégrant	-- -- -	-----	10.00	1.0
15.	Croscarmellose sodique	BP	Désintégrant	-- -- -	-----	15.00	1.5
16.	Stéarate de calcium	BP	Désintégrant	-- -- -	-----	7.00	0.70
<b>Ingrédients pour pelliculage</b>							
17.	Mélange blanc pré-préparé	IH	Agent de revêtement	-----	-----	14.60	1.46
18.	Polysorbate 80	BP	Tensioactif	-----	-----	1.00	0.10
19.	Eau purifiée	BP	Solvant	-----	-----	146.00	14.6

#### ❖ Classe Pharmacologique

L'azithromicine appartient à la famille des azalides, c'est un macrolide

#### ❖ Classe thérapeutique

Groupe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, macrolides. Code ATC : J01FA10.

### 3. Voie d'administration

Voie orale

### 4. Particularités cliniques

#### 4.1 Indications thérapeutiques

L'azithromycine est indiquée pour les infections bactériennes suivantes, induites par des micro-organismes sensibles à l'azithromycine :

- Sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de manière adéquate)
- Otite moyenne aiguë bactérienne (diagnostiquée de manière adéquate)
- Pharyngite, amygdalite
- Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique (diagnostiquée de manière adéquate)
- Pneumonie communautaire légère à modérément grave
- Infections de la peau et des tissus mous de gravité légère à modérée, par exemple folliculite, cellulite, érysipèle.
- Urétrite et cervicite non compliquées à Chlamydia trachomatis

Il convient de prendre en considération les directives officielles sur l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

#### **4.2 Posologie et mode d'administration Posologie**

L'azithromycine doit être administrée en une seule dose quotidienne. La durée du traitement pour les différentes maladies infectieuses est indiquée ci-dessous.

Enfants et adolescents dont le poids corporel est supérieur à 45 kg, adultes et personnes âgées.

La dose totale est de 1500 mg, administrée à raison de 500 mg une fois par jour pendant 3 jours. Il est également possible d'administrer la même dose totale (1500 mg) sur une période de 5 jours, 500 mg le premier jour et 250 mg les jours 2 à 5.

En cas d'urétrite et de cervicite à *Chlamydia trachomatis* non compliquées, la dose est de 1000 mg en une seule prise orale.

#### **Enfants et adolescents ayant un poids corporel inférieur à 45 kg**

Les comprimés d'azithromycine ne conviennent pas aux patients dont le poids corporel est inférieur à 45 kg. D'autres formes galéniques sont disponibles pour ce groupe de patients.

#### **Patients âgés**

Pour les patients âgés, la même dose que pour les adultes peut être appliquée. Comme les patients âgés peuvent être des patients présentant des conditions pro-arythmiques en cours, une prudence particulière est recommandée en raison du risque de développer une arythmie cardiaque et des torsades de pointes.

#### **Patients souffrant d'insuffisance rénale**

L'ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (GFR 10-80 ml/min) La prudence est de mise lorsque l'azithromycine est administrée à des patients présentant une insuffisance rénale sévère (GFR < 10 ml/min).

#### **Patients souffrant d'insuffisance hépatique**

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique léger à modéré.

#### **Mode d'administration**

L'azithromycine doit être administrée en une seule dose quotidienne. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être pris avec ½ verre d'eau.

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, l'érythromycine, à tout antibiotique macrolide ou cétolide, ou à l'un des excipients.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Hypersensibilité**

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves, y compris un oedème angioneurotique et une anaphylaxie (rarement fatale), des réactions dermatologiques comprenant une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), un syndrome de Stevens Johnson (SJS), une nécrolyse

épidermique toxique (NET) (rarement fatale) et une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportées. Certaines de ces réactions avec <nom du produit> ont entraîné des symptômes récurrents et ont nécessité une période d'observation et de traitement plus longue.

Si une réaction allergique se produit, le médicament doit être interrompu et un traitement approprié doit être instauré. Les médecins doivent être conscients que la réapparition des symptômes allergiques peut se produire lorsque le traitement symptomatique est interrompu.

### **Insuffisance hépatique :**

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, l'utilisation de l'azithromycine doit être entreprise avec prudence chez les patients présentant une maladie hépatique significative. Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique potentiellement mortelle ont été rapportés avec l'azithromycine. Certains patients peuvent avoir eu une maladie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

En cas de signes et symptômes de dysfonctionnement hépatique, tels qu'une asthénie d'évolution rapide associée à un ictère, des urines foncées, une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique, des tests/examens de la fonction hépatique doivent être immédiatement effectués. L'administration d'azithromycine doit être arrêtée si un dysfonctionnement hépatique est apparu. Alcaloïdes de l'ergot de seigle et azithromycine

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

### **Les surinfections :**

Comme avec toute préparation antibiotique, il est recommandé d'être attentif aux signes de surinfection par des micro-organismes non sensibles comme les champignons. Une surinfection peut nécessiter une interruption du traitement par l'azithromycine et la mise en place de mesures adéquates.

La diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) a été signalée lors de l'utilisation de presque tous les agents antibactériens, y compris l'azithromycine, et sa gravité peut aller d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Le traitement par des agents antibactériens modifie la flore normale du côlon, ce qui entraîne une prolifération de *C. difficile*.

*C. difficile* produit des toxines A et B qui contribuent au développement de la DACD. Les souches de *C. difficile* produisant des hypoxines entraînent une morbidité et une mortalité accrues, car ces infections peuvent être réfractaires à la thérapie antimicrobienne et peuvent nécessiter une colectomie. La DACD doit être envisagée chez tous les patients qui présentent une diarrhée après avoir pris des antibiotiques. Une anamnèse minutieuse est nécessaire, car la DACD a été signalée comme pouvant survenir plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens. En cas de DACD, les antipéristaltiques sont contre-indiqués.

## **Insuffisance rénale**

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

## **Événements cardiovasculaires**

Une repolarisation cardiaque et un intervalle QT prolongés, entraînant un risque de développer une arythmie cardiaque et des torsades de pointes, ont été observés lors d'un traitement par d'autres macrolides, y compris l'azithromycine. Par conséquent, étant donné que les situations suivantes peuvent entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires (y compris de torsades de pointes) pouvant conduire à un arrêt cardiaque, l'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des conditions pro-arythmiques en cours (en particulier les femmes et les personnes âgées) tels que les patients :

- Avec un allongement congénital ou acquis documenté de l'intervalle QT.
- Traitement actuel par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT, telles que les antiarythmiques de classe IA (quinidine et procainamide) et de classe III (dofétilide, amiodarone et sotalol), le cisapride et la terfénaire ; les agents antipsychotiques tels que le pimozide ; les antidépresseurs tels que le citalopram ; et les fluoroquinolones telles que la moxifloxacine et la lévofloxacine.
- En cas de perturbation des électrolytes, en particulier en cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie - En cas de bradycardie, d'arythmie cardiaque ou d'insuffisance cardiaque grave cliniquement pertinente. Les études épidémiologiques portant sur le risque d'effets cardiovasculaires indésirables avec les macrolides ont donné des résultats variables. Certaines études d'observation ont identifié un rare risque à court terme d'arythmie, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire associé aux macrolides, y compris l'azithromycine. La prise en compte de ces résultats doit être équilibrée par rapport aux bénéfices du traitement lors de la prescription de l'azithromycine.

## **Myasthénie grave**

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

## **Population pédiatrique**

La sécurité et l'efficacité pour la prévention ou le traitement du complexe *Mycobacterium avium* chez les enfants n'ont pas été établies.

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

L'azithromycine n'est pas adaptée au traitement des infections graves pour lesquelles une concentration élevée de l'antibiotique dans le sang est rapidement nécessaire.

Le choix de l'azithromycine pour traiter un patient individuel doit tenir compte de la pertinence de l'utilisation d'un agent antibactérien macrolide sur la base d'un diagnostic adéquat permettant de déterminer l'étiologie bactérienne de l'infection dans les indications approuvées et la prévalence de la résistance à l'azithromycine ou aux autres macrolides.

Dans les régions où l'incidence de la résistance à l'érythromycine A est élevée, il est particulièrement important de prendre en considération l'évolution du profil de sensibilité à l'azithromycine et à d'autres antibiotiques. Comme pour les autres macrolides, des taux élevés de résistance de *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) ont été rapportés pour l'azithromycine dans certains pays européens. Ceci doit être pris en compte lors du traitement des infections causées par *Streptococcus pneumoniae*.

### **Pharyngite/amygdalite**

L'azithromycine n'est pas la substance de premier choix pour le traitement des pharyngites et des amygdalites causées par *Streptococcus pyogenes*. Pour ce traitement et pour la prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu, la pénicilline est le traitement de premier choix.

### **Sinusite**

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

### **Otite moyenne aiguë**

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

### **Infections de la peau et des tissus mous**

Le principal agent responsable des infections des tissus mous, *Staphylococcus aureus*, est fréquemment résistant à l'azithromycine. Par conséquent, l'antibiogramme est considéré comme une condition préalable au traitement des infections des tissus mous par l'azithromycine.

### **Blessures de brûlures infectées :**

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

Maladie sexuellement transmissible :

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

### **Maladies neurologiques ou psychiatriques :**

L'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des troubles neurologiques ou psychiatriques. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

### **Sodium**

L'azithromycine contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'elle est essentiellement "sans sodium".

## **4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

### **Antiacides :**

Dans une étude pharmacocinétique étudiant les effets de l'administration simultanée d'antiacides et d'azithromycine, aucun effet sur la biodisponibilité globale n'a été observé, bien que les concentrations sériques maximales aient été réduites d'environ 25 %. Chez les patients recevant à la fois de l'azithromycine et des antiacides, les médicaments ne doivent pas être pris simultanément. L'azithromycine doit être prise au moins 1 heure avant ou 2 heures après les antiacides.

L'administration simultanée de granulés d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale avec une dose unique de 20 ml de co-magaldrox (hydroxyde d'aluminium et hydroxyde de magnésium) n'a pas affecté la vitesse et l'étendue de l'absorption de l'azithromycine.

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

**Cetirizine :**

Chez des volontaires sains, la coadministration d'un régime de 5 jours d'azithromycine avec 20 mg de cétirizine à l'état d'équilibre n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique et aucune modification significative de l'intervalle QT.

*Didanosines (didésoxyinosine)* : L'administration conjointe de 1200 mg/jour d'azithromycine et de 400 mg/jour de didanosine chez 6 sujets séropositifs n'a pas semblé affecter la pharmacocinétique de la didanosine à l'état d'équilibre par rapport au placebo.

*Digoxine* (substrats de la P-gp) et colchicine :

L'administration concomitante d'antibiotiques macrolides, dont l'azithromycine, avec des substrats de la P-glycoprotéine tels que la digoxine, a été rapportée comme entraînant une augmentation des concentrations sériques du substrat de la P-glycoprotéine. Par conséquent, en cas d'administration concomitante d'azithromycine et de substrats de la P-gp tels que la digoxine, la possibilité d'une augmentation des concentrations sériques du substrat doit être envisagée.

**Zidovudine :**

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

L'azithromycine n'interagit pas de manière significative avec le système hépatique du cytochrome P450. Elle ne semble pas subir les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques observées avec l'érythromycine et d'autres macrolides. L'azithromycine ne provoque pas d'induction ou d'inactivation du cytochrome P450 hépatique par le biais d'un complexe de métabolites du cytochrome.

**Dérivés de l'ergotamine :**

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

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

*Astemizole, alfentanil*

Il n'existe pas de données connues sur les interactions avec l'astémizole ou l'alfentanil. La prudence est recommandée lors de la coadministration de ces médicaments avec l'azithromycine en raison de l'effet connu de renforcement de ces médicaments lorsqu'ils sont utilisés simultanément avec l'antibiotique macrolide érythromycine.

**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 (d'après un test d'inhibition de l'HMG CoA-réductase). Cependant, des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés après commercialisation chez des patients recevant de l'azithromycine avec des statines.

### **Carbamazépine :**

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

### **Cisapride**

Le cisapride est métabolisé dans le foie par l'enzyme CYP 3A4. Les macrolides inhibant cette enzyme, l'administration concomitante de cisapride peut entraîner une augmentation de l'allongement de l'intervalle QT, des arythmies ventriculaires et des torsades de pointes.

Cimétidine : Dans une étude pharmacocinétique étudiant 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 coumarine :**

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

### **Cyclosporine :**

Dans une étude pharmacocinétique menée chez des volontaires sains qui ont reçu une dose orale de 500 mg/jour d'azithromycine pendant 3 jours et qui ont ensuite reçu une dose orale unique de 10 mg/kg de ciclosporine, la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>0-5</sub> de la ciclosporine résultantes se sont avérées significativement élevées. Par conséquent, la prudence s'impose avant d'envisager l'administration simultanée de ces médicaments. Si l'administration simultanée de ces médicaments est nécessaire, les taux de ciclosporine doivent être surveillés et la dose ajustée en conséquence.

### **Efavirenz :**

L'administration conjointe 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 :**

La co-administration d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine n'a pas modifié la pharmacocinétique d'une dose unique de 800 mg de fluconazole. L'exposition totale et la demi-vie de l'azithromycine n'ont pas été modifiées par la coadministration de fluconazole, cependant, une diminution cliniquement non significative de la C<sub>max</sub> (18 %) de l'azithromycine a été observée. Indinavir :

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

### **Méthylprednisolone :**

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

**Midazolam :**

Chez des volontaires sains, l'administration simultanée d'azithromycine 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 conjointe d'azithromycine (1200 mg) et de nelfinavir à l'état d'équilibre (750 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation des concentrations d'azithromycine. Aucun effet indésirable cliniquement significatif n'a été observé et aucune adaptation de la dose n'est nécessaire.

**Rifabutin :**

L'administration concomitante d'azithromycine et de rifabutine n'a pas modifié les concentrations sériques de ces deux médicaments. Une neutropénie a été observée chez les sujets recevant un traitement concomitant d'azithromycine et de rifabutine. Bien que la neutropénie ait été associée à l'utilisation de la rifabutine, une relation de cause à effet avec l'association à l'azithromycine n'a pas été établie.

**Sildenafil :**

Chez des volontaires sains de sexe masculin, aucun 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 n'a été mis en évidence.

**Terfenadine :**

Les études pharmacocinétiques n'ont rapporté aucune preuve d'une interaction entre l'azithromycine et la terfenadine. De rares cas ont été rapportés où la possibilité d'une telle interaction ne pouvait pas être entièrement exclue ; cependant, il n'y avait aucune preuve spécifique qu'une telle interaction s'était produite.

**Théophylline :** Il n'y a pas de preuve d'une interaction pharmacocinétique cliniquement significative lorsque l'azithromycine et la théophylline sont administrées conjointement à des volontaires sains. Comme des interactions d'autres macrolides avec la théophylline ont été rapportées, il est conseillé d'être attentif aux signes indiquant une augmentation des taux de théophylline.

**Triazolam :**

Chez 14 volontaires sains, la coadministration d'azithromycine 500 mg le jour 1 et 250 mg le jour 2 avec 0,125 mg de triazolam le jour 2 n'a eu aucun effet significatif sur les variables pharmacocinétiques du triazolam par rapport au triazolam et au placebo. Triméthoprime/sulfaméthoxazole :

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

**4.6 Fertilité, grossesse et allaitement****Grossesse**

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de l'azithromycine chez la femme enceinte. Dans les études de toxicité sur la reproduction chez l'animal, il a été montré que l'azithromycine passe le placenta, mais aucun effet tératogène n'a été observé. La sécurité de l'azithromycine n'a pas été confirmée en ce qui concerne

l'utilisation de la substance active pendant la grossesse. Par conséquent, l'azithromycine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices l'emportent sur les risques.

### Allaitement maternel

Il a été rapporté que l'azithromycine est sécrétée dans le lait maternel humain, mais il n'existe pas d'études cliniques adéquates et bien contrôlées chez les femmes allaitantes ayant caractérisé la pharmacocinétique de l'excrétion de l'azithromycine dans le lait maternel humain.

Comme on ne sait pas si l'azithromycine peut avoir des effets indésirables sur le nourrisson allaité, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement à l'azithromycine. Entre autres, des diarrhées, des infections fongiques des muqueuses ainsi qu'une sensibilisation sont possibles chez le nourrisson allaité. Il est recommandé de jeter le lait pendant le traitement et jusqu'à 2 jours après l'arrêt du traitement. L'allaitement peut être repris par la suite.

### Fertilité

Dans les études de fertilité menées chez le rat, une réduction des taux de grossesse a été observée après l'administration d'azithromycine. La pertinence de cette observation pour l'homme est inconnue.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser la machine

Aucune donnée n'est disponible concernant l'influence de l'azithromycine sur l'aptitude du patient à conduire ou à utiliser des machines. Cependant, la possibilité d'effets indésirables tels que des vertiges et des convulsions doit être prise en compte lors de la réalisation de ces activités. Les troubles visuels et la vision floue peuvent avoir un effet sur l'aptitude d'un patient à conduire ou à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les effets indésirables identifiés à partir de l'expérience de post-commercialisation sont inclus en italique.

Le groupe de fréquence est défini selon la convention suivante : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ).

Commun ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); Peu commun ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ).

Très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; et Non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Effets indésirables possiblement ou probablement liés à l'azithromycine sur la base de l'expérience des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation :

Très fréquent $\geq 1/10$	Common $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Uncommon $\geq 1/1,000$ à $< 1/100$	Rare $\geq 1/10,000$ $< 1/1,000$	à	Très rare $< 1/10,000$	Fréquence non connue ne peut être estimée à partir de données disponibles
<b>Infections et infestations</b>						

		La candidose, Candidose buccale Infection vaginale Pneumonie Infection fongique Infection bactérienne Pharyngite Gastro-entérite Trouble respiratoire, Rhinite.			Pseudo-membraneux colite
--	--	--	--	--	--------------------------

#### Troubles du système sanguin et lymphatique

		Leucopénie Neutropénie Eosinophilie			Thrombocytopénie, anémie hémolytique
--	--	---	--	--	---

#### Troubles du système immunitaire

		Angioedème Hypersensibilité			Réaction anaphylactique
--	--	--------------------------------	--	--	-------------------------

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

	Anorexie				
--	----------	--	--	--	--

#### Troubles psychiatriques

		Nervosité, insomnie	Agitation,		Agressivité Anxiété Delirium Hallucination
--	--	---------------------	------------	--	---

#### Troubles du système nerveux

	Maux de tête Vertiges Dysgueusie Paresthésie	Hypoesthésie Somnolence			Syncope Convulsion Hyperactivité psychomotrice Anosmie Ageusia Parosmie Myasthénie grave
--	---	----------------------------	--	--	--

#### Troubles oculaires

	Déficience visuelle				Vision floue	
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>						
	Surdité	Trouble de l'oreille Vertigo Malentendants, acouphènes				
<b>Troubles cardiaques</b>						
		Palpitations			Torsades de Arythmie, y tachycardie ventriculaire cardiogramme prolongé	pointes compris Electro- QT
<b>Troubles vasculaires</b>						
		Bouffée de chaleur			Hypotension	
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>						
		Dyspnée Epistaxis				
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Diarrhée abdominale la douleur, Nausées, flatulences	Vomissements dyspepsie	Constipation Dysphagie Gastrite dysphagie Distension abdominale			Pancréatite, Langue et décoloration	dents
		S�cheresse buccale Eructation Ulcération buccale Salivaire Hypersécrétion				
<b>Troubles hépatobiliaires</b>						
		Hépatite	Fonction hépatique anormale Jaunisse cholestatique		Insuffisance hépatique (qui a rarement donné lieu à une mort) Hépatite fulminante Nécrose hépatique	

<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
	Prurit Rash	Stevens- Johnson, syndrome de photosensibilité, reaction d'urticaire, Dermatite, Peau sèche, Hyperhydrose,	Réactions allergiques incluant l'oedème angioneurotique	Nécrolyse épidermique toxique, Erythème multiforme DRESS (reaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptoms systémique)
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>				
	Arthralgie	Arthrose Myalgie Mal de dos Douleur au cou		
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>				
		Dysurie ,Douleur rénale	Insuffisance rénale, Néphrite interstitielle aiguë	
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et du sein</b>				
		Métrorragie Trouble du testicule		
<b>Troubles généraux et conditions du site d'administration</b>				
	Fatigue	Œdème Asthénie Malaise		

**Effets indésirables possiblement ou probablement liés à la prophylaxie et au traitement par le complexe Mycobacterium Avium sur la base de l'expérience des essais cliniques et de la surveillance post-marketing. Ces effets indésirables diffèrent de ceux rapportés avec les formulations à libération immédiate ou à libération prolongée, soit en nature, soit en fréquence:**

Classe de système organe	Effet indésirable	Fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	Souvent
Troubles du système nerveux	Vertiges Maux de tête Paresthésie Dysgueusie	Souvent
	Hypoesthésie	Rare
Troubles oculaires	Déficiences visuelles	Souvent
Trouble au niveau de l'Oreille et du labyrinthe	Surdité	Souvent
	Troubles de l'audition Acouphènes	Rare
Troubles cardiaques	Palpitations	Rare
Troubles gastro- intestinaux	Diarrhée Douleur abdominale Nausées Flatulences Malaise abdominal Selles molles	Très fréquent
Troubles hépatobiliaires	Hépatite	Rare
Peau et sous-cutané Tissu Troubles	Éruption cutanée Prurit	Souvent
	Syndrome de Steven-Johnson Réaction de photosensibilité	Rare
Musculo-squelettique et Connective Troubles tissulaires	Arthralgie	Souvent
Troubles généraux et ceux dus aux conditions du site d'administration	Fatigue	Souvent
	Asthénie Malaise	Rare

#### **4.9 Surdosage**

Les effets indésirables observés à des doses supérieures à celles recommandées étaient similaires à ceux observés à des doses normales.

#### **Symptômes**

Les symptômes typiques d'un surdosage en antibiotiques macrolides sont une perte réversible de l'audition, des nausées sévères, des vomissements et des diarrhées.

## Traitement

En cas de surdosage, des mesures générales symptomatiques et de soutien sont indiquées selon les besoins.

### 5. Propriétés pharmacologiques

#### 5.1 Propriété pharmacodynamique

**Groupe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, macrolides. Code ATC : J01FA10.**

**L'azithromycine est un antibiotique macrolide appartenant au groupe des azalides.**

La molécule est construite en ajoutant un atome d'azote au cycle lactone de l'érythromycine A. Le nom chimique de l'azithromycine est 9-désoxy-9a-aza-9a-méthyl-9a-homoérythromycine A. Le poids moléculaire est de 749,0.

#### Mécanisme d'action

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

#### Relation PK/PD :

Pour l'azithromycine, l'ASC/MIC est le principal paramètre PK/PD qui présente la meilleure corrélation avec l'efficacité de l'azithromycine. Mécanisme de résistance :

La résistance à l'azithromycine peut être inhérente ou acquise. Il existe trois principaux mécanismes de résistance chez les bactéries : la modification du site cible, la modification du transport de l'antibiotique et la modification de l'antibiotique.

Suite à l'évaluation des études menées chez l'enfant, l'utilisation de l'azithromycine n'est pas recommandée pour le traitement du paludisme, ni en monothérapie ni en association avec la chloroquine ou les médicaments à base d'artémisinine, car la non-infériorité par rapport aux antipaludéens recommandés dans le traitement du paludisme non compliqué n'a pas été établie.

Il existe une résistance croisée complète entre *Streptococcus pneumoniae*, les streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A, *Enterococcus faecalis* et *Staphylococcus aureus*, y compris le *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) à l'érythromycine, à l'azithromycine, aux autres macrolides et aux lincosamides.

## Quelques données

EUCAST (Comité européen pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens)

Pathogènes	CMI (mg/L)	
	Susceptible (mg/L)	Résistant (mg/L)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (Groupe A, B, C, G)	≤ 0.25	> 0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Note 1	Note 1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.25	> 0.5

Note 1 : Les preuves cliniques de l'efficacité des macrolides dans les infections respiratoires à *H. influenzae* sont contradictoires en raison des taux élevés de guérison spontanée. S'il s'avère nécessaire de tester un macrolide contre cette espèce, les seuils épidémiologiques (ECOFF) doivent être utilisés pour détecter les souches à sensibilité acquise :

La prévalence de la résistance acquise peut varier géographiquement et dans le temps pour certaines espèces et des informations locales sur la résistance sont souhaitables, en particulier lors du traitement d'infections graves. Si nécessaire, il faut demander l'avis d'un expert lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent dans au moins certains types d'infections est discutable.

Agents pathogènes pour lesquels la résistance peut être un problème : la prévalence de la résistance est égale ou supérieure à 10 % dans au moins un pays de l'Union européenne.

### Tableau de susceptibilité

**Espèces communément sensibles.**

**Micro-organismes aérobies Gram-négatifs**

*Haemophilus influenzae*\*

*Moraxella catarrhalis*\*

Autres micro-organismes

*Chlamydomphila*

*pneumoniae*

*Chlamydia*

*trachomatis*

*Legionella*

*pneumophila*

*Mycobacterium*

*avium*

*Mycoplasma pneumoniae*\*

**Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème**

Micro-organismes aérobies à Gram positif

*Staphylococcus aureus*\*

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus*

*pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes*\*

Autres micro-organismes

*Ureaplasma urealyticum*

**Organismes intrinsèquement résistants**

Micro-organismes aérobies à Gram positif

*Staphylococcus aureus* - souches résistantes à la méthicilline et à l'érythromycine

*Streptococcus pneumoniae* - souches résistantes à la pénicilline

Micro-organismes aérobies à

Gram négatif *Escherichia coli*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Klebsiella spp.*

Micro-organismes anaérobies Gram-négatifs

*Bacteroides fragilis*-groupe

\* L'efficacité clinique est démontrée par des organismes sensibles isolés pour des essais cliniques approuvés.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption :

La biodisponibilité de l'azithromycine après administration orale est d'environ 37 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 2 à 3 heures. La concentration maximale moyenne observée (Cmax) après une dose unique de 500 mg est d'environ 0,4 µg/ml.

### Distribution :

L'azithromycine administrée par voie orale est largement distribuée dans l'organisme.

Des études pharmacocinétiques ont démontré que les concentrations d'azithromycine mesurées dans les tissus sont sensiblement plus élevées (jusqu'à 50 fois la concentration maximale observée dans le plasma) que celles mesurées dans le plasma. Cela indique que l'agent se lie fortement aux tissus (volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 3 l/kg).

A la dose recommandée, aucune accumulation n'apparaît dans le sérum. L'accumulation apparaît dans les tissus où les concentrations sont beaucoup plus élevées que dans le sérum. Trois jours après l'administration de 500 mg en dose unique ou en doses partielles, des concentrations de 1,3- 4,8 µg/g, 0,6-2,3 µg/g, 2,0-2,8 µg/g et 0,3 µg/ml ont été mesurées dans les poumons, la prostate, l'amygdale et le sérum resp.

Dans les études expérimentales in vitro et in vivo, l'azithromycine s'accumule dans les phagocytes. La libération est stimulée par une phagocytose active. Dans les modèles animaux, ce processus contribue à l'accumulation d'azithromycine dans les tissus.

La liaison de l'azithromycine aux protéines sériques est variable et varie de 50 % à 0,05 mg/l à 18% à 0,5 mg/l, selon la concentration sérique.

## **Élimination :**

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

Environ 12 % d'une dose administrée par voie intraveineuse est excrétée sous forme inchangée avec l'urine sur une période de 3 jours ; la majeure partie dans les 24 premières heures. Des concentrations allant jusqu'à 237 µg/ml d'azithromycine, 2 jours après un traitement de 5 jours, ont été trouvées dans la bile humaine. Dix métabolites ont été identifiés (formés par N et O déméthylation, par hydroxylation des cycles désosamine et aglycone, et par scission du conjugué cladinose). Des études suggèrent que les métabolites ne jouent pas de rôle dans l'activité microbiologique de l'azithromycine.

## **Pharmacocinétique dans les populations spéciales :**

### **Insuffisance rénale :**

Après l'administration d'une dose orale unique d'azithromycine 1 g, la C<sub>max</sub> moyenne et l'ASC<sub>0-120</sub> ont augmenté de 5,1 % et 4,2 % respectivement, chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire de 10 à 80 ml/min) par rapport à une fonction rénale normale (DFG > 80 ml/min). Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère, la C<sub>max</sub> moyenne et l'ASC<sub>0-120</sub> ont augmenté respectivement de 61% et 33% par rapport à la normale.

### **Insuffisance hépatique :**

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

### **Les personnes âgées :**

La pharmacocinétique de l'azithromycine chez les hommes âgés était similaire à celle des jeunes adultes ; cependant, chez les femmes âgées, bien que des concentrations maximales plus élevées (augmentées de 30 à 50 %) aient été observées, aucune accumulation significative n'a eu lieu.

Chez les volontaires âgés (> 65 ans), des valeurs d'ASC plus élevées (29%) ont été mesurées après un traitement de 5 jours que chez les volontaires plus jeunes (< 45 ans). Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes ; une adaptation de la dose n'est donc pas recommandée.

### **Nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents :**

La pharmacocinétique a été étudiée chez des enfants âgés de 4 mois à 15 ans prenant des gélules, des granulés ou une suspension. À la dose de 10 mg/kg au jour 1 suivie de 5 mg/kg aux jours 25, la

La C<sub>max</sub> atteinte est légèrement inférieure à celle des adultes, avec 224 µg/l chez les enfants âgés de 0,6 à 5 ans et après 3 jours de traitement, et 383 µg/l chez ceux âgés de 6 à 15 ans. La demi-vie de 36 h chez les enfants les plus âgés se situe dans la fourchette attendue chez les adultes.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

Dans des études animales utilisant des expositions 40 fois supérieures à celles obtenues aux doses thérapeutiques cliniques, on a constaté que l'azithromycine avait provoqué une phospholipidose réversible, mais en règle générale, il n'y a pas eu de conséquences toxicologiques associées. La pertinence de ce résultat pour les humains recevant de l'azithromycine conformément aux recommandations est inconnue.

Des études électrophysiologiques ont montré que l'azithromycine prolonge l'intervalle QT.

**Potentiel cancérigène :**

Aucune étude à long terme n'a été réalisée sur des animaux pour évaluer le potentiel cancérigène.

**Potentiel mutagène :**

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

**Toxicité pour la reproduction :**

Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études de toxicité pour la reproduction chez le rat. Chez le rat, des doses d'azithromycine de 100 et 200 mg/kg de poids corporel/jour ont entraîné un léger retard dans l'ossification fœtale et dans le gain de poids maternel. Dans les études péri et postnatales chez le rat, de légers retards dans le développement physique et réflexe ont été notés après un traitement par 50 mg/kg/jour d'azithromycine et plus.

**6. Particularités pharmaceutiques**

**6.1 Incompatibilités**

Non applicable

**6.2 Durée de vie**

36 mois à compter de la date de fabrication.

**6.3 Précautions particulières de stockage Pas de conditions particulières de stockage.**

**6.4 Nature et contenu du conteneur**

3 comprimés emballés dans un blister ALU/PVC, qui est emballé dans un carton de 10 dans une boîte en carton ondulé.

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

ISM CORPORATION (P) LTD. M.C.H. No.6-3-1090/1/1, Unités No. A, B, C & D, 5th. Floor, UMA Hyderabad, House, Rajbhavan road, Somajiguda, Hyderabad- 500082, INDIA.

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

**9. Date de la première autorisation/du renouvellement de l'autorisation**

**10. Date de révision du texte**