

Résumé des caractéristiques du produit

1. Nom du médicament

FLUTINI (Fluconazole Capsules 150 mg + Tinidazole Comprimés 600 mg + Azithromycine Comprimés USP 1000 mg)

2. Composition qualitative et quantitative

Fluconazole Capsules 150 mg

Chaque kit contient

2 Fluconazole Capsule 150mg

Chaque capsule de gélatine dure contient :

Fluconazole BP 150mg

Comprimés de Tinidazole 600 mg

Chaque kit comprend :

2 comprimés de Tinidazole 600mg

Chaque comprimé pelliculé contient :

Tinidazole USP..... 600mg

Azithromycine en comprimés USP 1000 mg

Chaque kit comprend :

2 comprimés d'azithromycine 1 000mg

Chaque comprimé pelliculé contient : Dihydrate d'azithromycine USP

Eq. à Azithromycine anhydre ... 1000mg

3. Forme pharmaceutique

Comprimés pelliculés, gélules en gélatine dure

4. Particularités cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Fluconazole :

Le fluconazole en gélule est indiqué chez l'adulte pour le traitement des vaginites à candida, aiguës ou récidivantes. Il doit également être utilisé pour le traitement des partenaires présentant une balanite candidosique associée.

Tinidazole :

Traitement des infections suivantes :

1. Éradication d'*Helicobacter pylori* associé à des ulcères duodénaux, en présence d'un traitement antibiotique et antiacide.
2. Les infections anaérobies telles que :
 - Infections intrapéritonéales : péritonite, abcès.
 - Infections gynécologiques : endométrite, endomyométrite, abcès tubo-ovarien.
 - Septicémie bactérienne.
 - Infections des plaies postopératoires.
 - Infections de la peau et des tissus mous.

- Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures : pneumonie, empyème, abcès pulmonaire.
- 3. Vaginite non spécifique.
- 4. Gingivite ulcéralive aiguë.
- 5. La trichomonose urogénitale chez les hommes et les femmes.
- 6. La giardiase.

Azithromycine :

Les comprimés d'azithromycine peuvent être utilisés pour le traitement des infections suivantes, lorsqu'elles sont causées par des micro-organismes sensibles à l'azithromycine.

- sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de manière adéquate)
- otite moyenne bactérienne aiguë (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
- urétrite et cervicite non compliquées à *Chlamydia trachomatis*

Il faut tenir compte des directives officielles sur l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration : Administration orale, chaque comprimé étant pris à 12 heures d'intervalle.

4.3 Contre-indications

Fluconazole :

L'administration concomitante de terféndine est contre-indiquée chez les patients recevant du fluconazole en gélule à des doses multiples de 400 mg par jour ou plus, d'après les résultats d'une étude d'interaction à doses multiples. La coadministration d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et qui sont métabolisés par le cytochrome P450 (CYP) 3A4 tels que le cisapride, l'astémizole, le pimozide, la quinidine et l'érythromycine est contre-indiquée chez les patients recevant du fluconazole. Le fluconazole ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de porphyrie.

Tinidazole :

Comme d'autres médicaments de structure similaire, le tinidazole est contre-indiqué chez les patients présentant ou ayant des antécédents de dyscrasie sanguine, bien qu'aucune anomalie hématologique persistante n'ait été notée dans les études cliniques ou animales.

Le tinidazole doit être évité chez les patients présentant des troubles neurologiques organiques. Le tinidazole, les autres dérivés du 5-nitro-imidazole ou l'un des composants de ce produit ne doivent pas être administrés aux patients présentant une hypersensibilité connue au médicament.

L'utilisation du tinidazole est contre-indiquée pendant le premier trimestre de la grossesse et chez les femmes qui allaitent.

Azithromycine :

L'utilisation de l'azithromycine est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout antibiotique macrolide ou cétolide, à la lécithine de soja ou à l'un des excipients utilisés.

4.4 Avertissements spéciaux et précautions d'emploi

Fluconazole

Système rénal : Le fluconazole doit être administré avec prudence aux patients souffrant de dysfonctionnement rénal.

Insuffisance surrénale

Le kétoconazole est connu pour provoquer une insuffisance surrénale, et cela pourrait également, bien que rarement observé, s'appliquer au fluconazole.

Système hépatobiliaire

Le fluconazole doit être administré avec prudence aux patients présentant un dysfonctionnement hépatique. Le fluconazole a été associé à de rares cas de toxicité hépatique grave, y compris des décès, principalement chez des patients présentant des pathologies sous-jacentes graves. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, aucune relation évidente avec la dose quotidienne totale, la durée du traitement, le sexe ou l'âge du patient n'a été observée. L'hépatotoxicité associée au fluconazole a généralement été réversible à l'arrêt du traitement.

Les patients qui développent des anomalies des tests de la fonction hépatique pendant le traitement par le fluconazole doivent être surveillés de près afin de détecter l'apparition d'une atteinte hépatique plus grave. Le patient doit être informé des symptômes évocateurs d'un effet hépatique grave (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements et ictère). Le fluconazole doit être arrêté immédiatement en cas d'apparition de signes cliniques ou de symptômes compatibles avec une maladie hépatique qui pourrait être attribuable au fluconazole et le patient doit consulter un médecin.

Système cardio-vasculaire

Certains azoles, dont le fluconazole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Le fluconazole provoque un allongement de l'intervalle QT via l'inhibition du courant du canal potassique redresseur (I_{Kr}). L'allongement de l'intervalle QT provoqué par d'autres médicaments (tels que l'amiodarone) peut être amplifié par l'inhibition du cytochrome P450 (CYP) 3A4. Au cours de la surveillance post-marketing, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été rapportés chez des patients prenant du fluconazole. Ces cas ont été rapportés chez des patients gravement malades présentant de multiples facteurs de risque confondants, tels qu'une cardiopathie structurelle, des anomalies électrolytiques et des médicaments concomitants susceptibles d'y avoir contribué. Les patients souffrant d'hypokaliémie et d'insuffisance cardiaque avancée présentent un risque accru de survenue d'arythmies ventriculaires et de *torsades de pointes* potentiellement mortelles.

Le fluconazole doit être administré avec prudence chez les patients présentant ces pathologies potentiellement pro-arythmiques.

L'administration simultanée d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et qui sont métabolisés par le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est contre-indiquée.

Halofantrine

Il a été démontré que l'halofantrine allonge l'intervalle QTc à la dose thérapeutique recommandée et qu'elle est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine n'est donc pas recommandée.

Réactions dermatologiques

Les patients ont rarement développé des réactions cutanées exfoliatives, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, pendant le traitement par le fluconazole. Les patients atteints du SIDA sont plus enclins à développer des réactions cutanées sévères à de nombreux médicaments. Si une éruption cutanée, considérée comme attribuable au fluconazole, se développe chez un patient traité pour une infection fongique superficielle, la poursuite du traitement avec cet agent doit être interrompue. Si des patients atteints d'infections fongiques invasives/systemiques développent des éruptions cutanées, ils doivent être surveillés de près et le fluconazole doit être arrêté si des lésions bulleuses ou un érythème polymorphe se développent.

Hypersensibilité

Dans de rares cas, comme avec d'autres azoles, une anaphylaxie a été rapportée.

Cytochrome P450

Le fluconazole est un inhibiteur modéré du CYP2C9 et du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur puissant du CYP2C19. Les patients traités par le fluconazole qui sont traités de façon concomitante par des médicaments à fenêtre thérapeutique étroite, métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4, doivent être surveillés.

Terfenadine

La coadministration de fluconazole à des doses inférieures à 400 mg par jour avec la terfénadine doit être soigneusement surveillée.

Excipients

Les gélules de fluconazole contiennent du lactose et ne doivent pas être administrées aux patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose.

Le produit destiné à être mis à disposition en pharmacie sans ordonnance sera accompagné d'une notice d'information destinée au patient.

Tinidazole

Comme pour les composés apparentés, les boissons alcoolisées doivent être évitées pendant le traitement par Tinidazole en raison de la possibilité d'une réaction de type disulfiram (bouffées vasomotrices, crampes abdominales, vomissements, tachycardie). L'alcool doit être évité jusqu'à 72 heures après l'arrêt du Tinidazole.

Des médicaments de structure chimique similaire ont également produit divers troubles neurologiques tels que des étourdissements, des vertiges, une incoordination et une ataxie. Si, au cours du traitement par le Tinidazole, des signes neurologiques anormaux apparaissent, le traitement doit être interrompu.

Une cancérogénicité a été observée chez des souris et des rats traités de façon chronique par le métronidazole, un autre agent nitroimidazole. Bien que les données de cancérogénicité ne soient pas disponibles pour le tinidazole, les deux médicaments sont structurellement apparentés et il existe donc un potentiel d'effets biologiques similaires. Les résultats de la mutagénicité du tinidazole sont mitigés (positifs et négatifs). L'utilisation du tinidazole pour un traitement plus long que celui habituellement requis doit être soigneusement envisagée.

Azithromycine

Hypersensibilité

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves, notamment un œdème angioneurotique et une anaphylaxie (rarement fatale), des réactions dermatologiques, notamment 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 signalées. Certaines de ces réactions à l'azithromycine 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 savoir que les symptômes allergiques peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement symptomatique.

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.

Chez les patients recevant des dérivés de l'ergotamine, 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 de seigle ne doivent pas être administrés conjointement.

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 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 procaïnamide) et de classe III (dofétilide, amiodarone et sotalol), le cisapride et la terfénadine ; 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 troubles électrolytiques, en particulier en cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- En cas de bradycardie cliniquement pertinente, d'arythmie cardiaque ou d'insuffisance cardiaque grave.

Les études épidémiologiques portant sur le risque d'effets cardiovasculaires indésirables associés aux 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.

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 au traitement antimicrobien et 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 antimicrobiens. En cas de DACD, les antipéristaltiques sont contre-indiqués.

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.

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 :

Les comprimés pelliculés d'azithromycine ne sont pas adaptés au traitement des infections sévères pour lesquelles une concentration élevée de l'antibiotique dans le sang est rapidement nécessaire.

L'azithromycine n'est pas le premier choix pour le traitement empirique des infections dans les régions où la prévalence des isolats résistants est de 10 % ou plus.

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.

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.

Brûlures infectées

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

Maladies neurologiques ou psychiatriques

L'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de troubles neurologiques ou psychiatriques.

Comme avec toute préparation antibiotique, il est recommandé d'observer les signes de surinfection par des organismes non sensibles, y compris les champignons.

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

Fluconazole

L'utilisation concomitante des autres médicaments suivants est contre-indiquée :

Cisapride : On a signalé des événements cardiaques, y compris des torsades de pointes, chez des patients auxquels on avait administré conjointement du fluconazole et du cisapride. Une étude contrôlée a révélé que l'administration concomitante de 200 mg de fluconazole une fois par jour et de 20 mg de cisapride quatre fois par jour a entraîné une augmentation significative des concentrations plasmatiques de cisapride et un allongement de l'intervalle QT. Le traitement concomitant par le fluconazole et le cisapride est contre-indiqué.

Terfénadine : En raison de la survenue de dysrythmies cardiaques graves secondaires à un allongement de l'intervalle QTc chez les patients recevant des antifongiques azolés en association avec la terfénadine, des études d'interaction ont été réalisées. Une étude portant sur une dose quotidienne de 200 mg de fluconazole n'a pas permis de mettre en évidence un allongement de l'intervalle QTc. Une autre étude à une dose quotidienne de 400 mg et 800 mg de fluconazole a démontré que le fluconazole pris à des doses de 400 mg par jour ou plus augmente significativement les niveaux plasmatiques de la terfénadine lorsqu'il est pris en concomitance. L'utilisation combinée de fluconazole à des doses de 400mg ou plus et de terfénadine est contre-indiquée. La coadministration n de fluconazole à des doses inférieures à 400mg par jour avec la terfénadine doit être soigneusement surveillée.

Astémizole : L'administration concomitante de fluconazole et d'astémizole peut diminuer la clairance de l'astémizole. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'astémizole qui en résulte peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et de rares cas de torsades de pointes. L'administration conjointe de fluconazole et d'astémizole est contre-indiquée.

Pimozide : Bien que cela n'ait pas été étudié *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de pimozide peut entraîner une inhibition du métabolisme du pimozide. L'augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et de rares cas de torsades de pointes. L'administration conjointe de fluconazole et de pimozide est contre-indiquée.

Quinidine : Bien que cela n'ait pas été étudié *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de quinidine peut entraîner une inhibition du métabolisme de la quinidine. L'utilisation de la quinidine a été associée à un allongement de l'intervalle QT et à de rares cas de *torsades de pointes*. L'administration conjointe de fluconazole et de quinidine est contre-indiquée.

Erythromycine : L'utilisation concomitante de fluconazole et d'érythromycine a le potentiel d'augmenter le risque de cardiotoxicité (intervalle QT prolongé, torsades de pointes) et par conséquent de mort cardiaque subite. L'administration concomitante de fluconazole et d'érythromycine est contre-indiquée.

L'utilisation concomitante des autres médicaments suivants ne peut être recommandée :

Halofantrine : Le fluconazole peut augmenter la concentration plasmatique de l'halofantrine en raison d'un effet inhibiteur sur le CYP3A4. L'utilisation concomitante de Fluconazole et d'halofantrine a le potentiel d'augmenter le risque de cardiotoxicité (intervalle QT prolongé, *torsades de pointes*) et par conséquent de mort cardiaque subite. Cette association doit être évitée.

Utilisation concomitante qui doit être utilisée avec prudence :

Amiodarone : L'administration concomitante de fluconazole et d'amiodarone peut augmenter l'allongement de l'intervalle QT. Il convient donc d'être prudent lors de l'association des deux médicaments, notamment avec du fluconazole à forte dose (800mg).

L'utilisation concomitante des autres médicaments suivants conduit à des précautions et à des ajustements de dose :

L'effet d'autres médicaments sur le fluconazole

Hydrochlorothiazide : Dans une étude d'interaction pharmacocinétique, l'administration simultanée de plusieurs doses d'hydrochlorothiazide à des volontaires sains recevant du fluconazole a augmenté les concentrations plasmatiques de fluconazole de 40 %. Un effet de cette ampleur ne devrait pas nécessiter une modification du schéma posologique du fluconazole chez les sujets recevant des diurétiques de façon concomitante.

Rifampicine : L'administration concomitante de fluconazole et de rifampicine a entraîné une diminution de 25 % de l'ASC et une réduction de 20 % de la demi-vie du fluconazole. Chez les patients recevant de la rifampicine de façon concomitante, une augmentation de la dose de fluconazole doit être envisagée.

Tinidazole

Alcool : L'utilisation concomitante de tinidazole et d'alcool peut produire une réaction de type disulfiram et doit être évitée. Anticoagulants : Il a été démontré que des médicaments de structure chimique similaire potentialisent les effets des anticoagulants oraux. Le temps de prothrombine doit être étroitement surveillé et des ajustements de la dose des anticoagulants doivent être effectués si nécessaire.

Azithromycine

Effets d'autres médicaments sur l'azithromycine :

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.

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 co-administration de fluconazole, cependant, une diminution cliniquement non significative de la C_{max} (18%) de l'azithromycine a été observée.

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.

Rifabutine

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 des 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.

Terfenadine

Les études pharmacocinétiques n'ont rapporté aucune preuve d'une interaction entre l'azithromycine et la terfénadine. De rares cas ont été rapportés où la possibilité d'une telle interaction pourrait

ne peut être entièrement exclue ; cependant, il n'y avait aucune preuve spécifique qu'une telle interaction avait eu lieu.

Cimetidine

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.

4.6 Grossesse et allaitement

Fluconazole

Grossesse

Une étude d'observation a suggéré un risque accru d'avortement spontané chez les femmes traitées par le fluconazole au cours du premier trimestre.

On a signalé de multiples anomalies congénitales (dont la brachycéphalie, la dysplasie des oreilles, la fontanelle antérieure géante, l'arcade fémorale et la synostose radio-humérale) chez des nourrissons dont les mères ont été traitées pendant au moins trois mois par de fortes doses (400-800 mg par jour) de fluconazole pour une coccidioïdomycose. La relation entre l'utilisation du fluconazole et ces événements n'est pas claire."

Le fluconazole aux doses standard et les traitements de courte durée ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Le fluconazole à forte dose et/ou en régime prolongé ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'infection potentiellement mortelle.

Lactation

Le fluconazole passe dans le lait maternel pour atteindre des concentrations inférieures à celles du plasma. L'allaitement peut être maintenu après une utilisation unique d'une dose standard de 200 mg de fluconazole ou moins. L'allaitement n'est pas recommandé après une utilisation répétée ou après une dose élevée de fluconazole. Les avantages de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être pris en compte, ainsi que le besoin clinique de la mère pour le fluconazole et tout effet indésirable potentiel du fluconazole ou de l'affection maternelle sous-jacente sur l'enfant allaité.

Fertilité

Le fluconazole n'a pas affecté la fertilité des rats mâles ou femelles.

La grossesse :

Des études de fertilité chez des rats recevant 100mg et 300mg de tinidazole/kg n'ont eu aucun effet sur la fertilité, le poids des adultes et des petits, la gestation, la viabilité ou la lactation. Une légère augmentation, non significative, du taux de résorption a été observée à la dose de 300mg/kg.

Le tinidazole traverse la barrière placentaire. Les effets des composés de cette classe sur le développement du fœtus étant inconnus, l'utilisation du tinidazole au cours du premier trimestre est contre-indiquée. Il n'y a pas de preuve que le tinidazole soit nocif au cours des derniers stades de la grossesse, mais son utilisation au cours des deuxième et troisième trimestres nécessite que les bénéfices potentiels soient évalués par rapport aux dangers possibles pour la mère ou le fœtus.

Allaitement :

Le tinidazole est excrété dans le lait maternel. Le tinidazole peut continuer à apparaître dans le lait maternel pendant plus de 72 heures après l'administration. Les femmes ne doivent pas allaiter jusqu'à au moins 3 jours après avoir cessé de prendre le Tinidazole.

Azithromycine :

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 des machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets du Fluconazole sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Il convient d'avertir les patients du risque de vertiges ou de crises d'épilepsie pendant le traitement par le Fluconazole et de leur conseiller de ne pas conduire ou utiliser des machines si l'un de ces symptômes se manifeste.

Aucune précaution particulière ne devrait être nécessaire. Cependant, les médicaments de structure chimique similaire, y compris le Tinidazole, ont été associés à divers troubles neurologiques tels que des étourdissements, des vertiges, une ataxie, une neuropathie périphérique (paresthésie, troubles sensitifs, hypoesthésie) et rarement des convulsions. En cas d'apparition de signes neurologiques anormaux pendant le traitement par Fasigyn, le médicament doit être arrêté.

Il n'existe aucune preuve suggérant que l'azithromycine puisse avoir un effet : sur l'aptitude d'un patient à conduire ou à utiliser des machines. Les troubles de la vision et la vision floue peuvent avoir un effet sur l'aptitude du patient à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Fluconazole :

Peu fréquent : Anémie, diminution de l'appétit, insomnie, somnolence, crises d'épilepsie, étourdissements, paresthésie, perversion du goût, vertige, dyspepsie, flatulence, sécheresse de la bouche, constipation, cholestase, ictère, augmentation de la bilirubine, myalgie, fatigue, malaise, asthénie, fièvre.

Fréquents : Maux de tête, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, éruption cutanée, prurit, urticaire, augmentation de la transpiration, éruption médicamenteuse.

Rare- : Agranulocytose, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anaphylaxie, hypertriglycémie, hypercholestérolémie, hypokaliémie, tremblements, insuffisance hépatique, nécrose hépatocellulaire, hépatite, lésions hépatocellulaires.

Population pédiatrique

Le schéma et l'incidence des effets indésirables et des anomalies de laboratoire enregistrés au cours des essais cliniques pédiatriques, à l'exclusion de l'indication candidose génitale, sont comparables à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La notification des effets indésirables suspectés après l'autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Tinidazole :

Communs : Diminution de l'appétit, Maux de tête, Vertiges, Vomissements, Douleurs abdominales, Diarrhée, Nausées, Douleurs abdominales, Dermatite allergique, Prurit.

Azithromycine :

Peu fréquent : Candidose, Infection vaginale, Pneumonie, Infection fongique, Infection bactérienne, Pharyngite, Gastro-entérite, Trouble respiratoire, Rhinite, Candidose buccale, Leucopénie, Neutropénie, Eosinophilie, Angioedème, Hypersensibilité, Anorexie, Nervosité, Insomnie, Vertiges, Somnolence, Dysgueusie, Paresthésie, Troubles visuels, Trouble de l'oreille, Vertige, Palpitations, Bouffées de chaleur, Dyspnée, Épistaxis, Constipation, Flatulence, Dyspepsie, Gastrite, Dysphagie, Distension abdominale, Bouche sèche, Érucation, Aphtes, Hypersécrétion salivaire, Hépatite, Éruption cutanée, Prurit, Urticaire, Dermatite, Peau sèche, Hyperhidrose, Arthrose, Myalgie, Douleurs dorsales, Douleurs cervicales

Communs : Diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, nausées, maux de tête, diminution du nombre de lymphocytes, augmentation du nombre d'éosinophiles, diminution du bicarbonate sanguin, augmentation des basophiles, augmentation des monocytes, augmentation des neutrophiles.

Rare- : Agitation, Dépersonnalisation, Fonction hépatique anormale, Jaunisse cholestatique, Réaction de photosensibilité (Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)).

4,9 Surdose

Fluconazole : En cas de surdosage, un traitement symptomatique (avec des mesures de soutien et un lavage gastrique si nécessaire) peut être suffisant.

Le fluconazole est en grande partie excrété dans l'urine ; une diurèse volumique forcée augmenterait probablement le taux d'élimination. Une séance d'hémodialyse de trois heures diminue les concentrations plasmatiques d'environ 50 %.

Tinidazole : Dans des études animales aiguës sur des souris et des rats, la DL₅₀ pour les souris était >3600mg/kg et >2300mg/kg pour une administration orale et intrapéritonéale respectivement. Pour les rats, la DL₅₀ était >2000mg/kg pour une administration orale et intrapéritonéale.

Traitement du surdosage : Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le traitement du surdosage en tinidazole. Le traitement est symptomatique et de soutien. Un lavage gastrique peut être utile. Le tinidazole est facilement dialysable.

Azithromycine :

Les effets indésirables observés à des doses supérieures à celles recommandées étaient similaires à ceux observés à des doses normales. En cas de surdosage, des mesures générales symptomatiques et de soutien sont indiquées selon les besoins.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Fluconazole

Groupe pharmacothérapeutique : Antimycotiques à usage systémique, dérivés du triazole.

Code ATC : J02AC01

Effets pharmacodynamiques

Le fluconazole est un agent antifongique triazole. Son principal mode d'action est l'inhibition de la déméthylation du 14 alpha-lanostérol médiée par le cytochrome P-450 fongique, une étape essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de 14 alpha-méthyl stérols est corrélée à la perte ultérieure d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et pourrait être responsable de l'activité antifongique du fluconazole. Il a été démontré que le fluconazole est plus sélectif pour les enzymes du cytochrome P-450 fongique que pour divers systèmes enzymatiques du cytochrome P-450 des mammifères.

Mécanisme(s) de résistance

Les *Candida* spp ont développé un certain nombre de mécanismes de résistance aux agents antifongiques azolés. Les souches fongiques qui ont développé un ou plusieurs de ces mécanismes de résistance sont connues pour présenter des concentrations minimales inhibitrices (CMI) élevées pour le fluconazole, ce qui a un impact négatif sur l'efficacité *in vivo* et en clinique.

On a rapporté des cas de surinfection par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*, qui sont souvent intrinsèquement non sensibles au fluconazole (par exemple, *Candida krusei*). De tels cas peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif.

Tinidazole :

Groupe pharmacothérapeutique : Anti-infectieux à usage systémique

Code ATC : J 01XD02

Effets pharmacodynamiques

Le tinidazole est actif à la fois contre les protozoaires et les bactéries anaérobies obligatoires. L'activité contre les protozoaires concerne *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* et *Giardia lamblia*.

Le mode d'action du Tinidazole contre les bactéries anaérobies et les protozoaires implique la pénétration du médicament dans la cellule du micro-organisme et la détérioration ultérieure des brins d'ADN ou l'inhibition de leur synthèse.

Le tinidazole est actif contre *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis* et la plupart des bactéries anaérobies, notamment *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides* spp, *Clostridium* spp, *Eubacterium* spp, *Fusobacterium* spp, *Peptococcus* spp, *Peptostreptococcus* spp et *Veillonella* spp.

Azithromycine :

Groupe pharmacothérapeutique : antibactérien à usage systémique ; macrolides ; azithromycine,

Code ATC : J01FA10

Mode d'action :

L'azithromycine est un azalide, une sous-classe d'antibiotiques macrolides. En se liant à la sous-unité 50S du ribosome, 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 présentant 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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Fluconazole :

Les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole sont similaires après administration par voie intraveineuse ou orale.

Absorption

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé, et les taux plasmatiques (et la biodisponibilité systémique) représentent plus de 90 % des taux obtenus après administration intraveineuse. L'absorption orale n'est pas affectée par la prise concomitante de nourriture. Les concentrations plasmatiques maximales à l'état de jeûne sont atteintes entre 0,5 et 1,5 heure après la dose. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose. Quatre-vingt-dix pour cent des concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes au jour 4-5 avec une administration multiple une fois par jour. L'administration d'une dose de charge (le 1er jour) correspondant à deux fois la dose quotidienne habituelle permet aux concentrations plasmatiques d'approcher les 90 % de l'état d'équilibre au 2e jour.

Distribution

Le volume apparent de distribution correspond approximativement à l'eau corporelle totale. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (11-12 %).

Le fluconazole atteint une bonne pénétration dans tous les fluides corporels étudiés. Les taux de fluconazole dans la salive et les expectorations sont similaires aux taux plasmatiques. Chez les patients atteints de méningite fongique, les taux de fluconazole dans le LCR correspondent à environ 80 % des taux plasmatiques correspondants.

Des concentrations cutanées élevées de fluconazole, supérieures aux concentrations sériques, sont atteintes dans le stratum corneum, l'épiderme-derme et la sueur eccrine. Le fluconazole s'accumule dans le stratum corneum. A la dose de 50 mg une fois par jour, la concentration de fluconazole après 12 jours était de 73 µg/g et 7 jours après l'arrêt du traitement, la concentration était encore de 5,8 µg/g. A la dose de 150 mg une fois par semaine, la concentration de fluconazole dans le stratum corneum au 7ème jour était de 23,4 µg/g et 7 jours après la deuxième dose, elle était encore de 7,1 µg/g.

La concentration de fluconazole dans les ongles après 4 mois d'administration de 150 mg une fois par semaine était de 4,05 µg/g dans les ongles sains et de 1,8 µg/g dans les ongles malades ; et, le fluconazole était encore mesurable dans les échantillons d'ongles 6 mois après la fin du traitement.

Biotransformation

Le fluconazole n'est métabolisé que dans une faible mesure. Sur une dose radioactive, seuls 11% sont excrétés sous une forme modifiée dans l'urine. Le fluconazole est un inhibiteur sélectif des isozymes CYP2C9 et CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur de l'isozyme CYP2C19.

Excrétion

La demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole est d'environ 30 heures. La principale voie d'excrétion est rénale, environ 80 % de la dose administrée apparaissant dans les urines sous forme de médicament inchangé. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Il n'y a pas de preuve de la présence de métabolites circulants.

La longue demi-vie d'élimination plasmatique est à la base d'un traitement à dose unique pour la candidose vaginale, d'une dose quotidienne et d'une dose hebdomadaire pour les autres indications.

Pharmacocinétique en cas d'insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (GFR < 20 ml/min), la demi-vie est passée de 30 à 98 heures. Par conséquent, une réduction de la dose est nécessaire. Le fluconazole est éliminé par hémodialyse et, dans une moindre mesure, par dialyse péritonéale. Après trois heures de séance d'hémodialyse, environ 50 % du fluconazole est éliminé du sang.

Pharmacocinétique chez l'enfant

Les données pharmacocinétiques ont été évaluées pour 113 patients pédiatriques provenant de 5 études : 2 études à dose unique, 2 études à doses multiples et une étude chez des nouveau-nés prématurés. Les données d'une étude n'étaient pas interprétables en raison de changements dans le cheminement de la formulation au cours de l'étude. Des données supplémentaires étaient disponibles dans une étude d'usage compassionnel.

Après administration de 2 à 8 mg/kg de fluconazole à des enfants âgés de 9 mois à 15 ans, une ASC d'environ 38 µg-h/ml a été trouvée pour 1 mg/kg d'unités de dose. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du fluconazole a varié entre 15 et 18 heures et le volume de distribution était d'environ 880 ml/kg après plusieurs doses. Une demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole plus élevée d'environ 24 heures a été trouvée après une dose unique. Ceci est comparable à la demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole après une administration unique de 3 mg/kg par voie i.v. à des enfants âgés de 11 jours à 11 mois. Le volume de distribution dans ce groupe d'âge était d'environ 950 ml/kg.

Tinidazole :

Propriétés pharmacocinétiques :

Le tinidazole est rapidement et complètement absorbé après administration orale. Dans des études menées sur des volontaires sains recevant 2g de tinidazole par voie orale, des concentrations sériques maximales de 40-51 microgrammes/ml ont été atteintes dans les deux heures et ont diminué pour atteindre entre 11 et 19 microgrammes/ml au bout de 24 heures. Des volontaires sains ayant reçu 800 mg et 1,6 g de tinidazole par voie IV en 10 à 15 minutes ont atteint des concentrations plasmatiques maximales comprises entre 14 et 21 mcg/ml pour la dose de 800 mg et une moyenne de 32 mcg/ml pour la dose de 1,6 g. 24 heures après la perfusion, les concentrations plasmatiques de tinidazole ont diminué à 4-5 mcg/ml et 8,6 mcg/ml respectivement, ce qui justifie l'administration d'une dose quotidienne unique. Les taux plasmatiques diminuent lentement et le tinidazole peut être détecté dans le plasma à des concentrations allant jusqu'à 1 microgramme/ml 72 heures après l'administration orale. La demi-vie d'élimination plasmatique du tinidazole est comprise entre 12 et 14 heures.

Le tinidazole est largement distribué dans tous les tissus de l'organisme et traverse également la barrière hémato-encéphalique, obtenant ainsi des concentrations cliniquement efficaces dans tous les tissus. Le volume apparent de distribution est d'environ 50 litres. Environ 12 % du tinidazole plasmatique est lié aux protéines plasmatiques.

Le tinidazole est excrété par le foie et les reins. Des études menées chez des patients sains ont montré que sur 5 jours, 60 à 65 % de la dose administrée sont excrétés par les reins, 20 à 25 % de la dose administrée étant excrétés sous forme de tinidazole inchangé. Jusqu'à 5 % de la dose administrée est excrétée dans les fèces.

Les études menées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <22ml/min) indiquent qu'il n'y a pas de modification statistiquement significative des paramètres pharmacocinétiques du tinidazole chez ces patients.

Azithromycine :

Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption

Après administration orale, la biodisponibilité de l'azithromycine est d'environ 37 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 2 à 3 heures (C_{max} après une dose unique de 500 mg par voie orale était d'environ 0,4 mg/l).

Distribution

Des études cinétiques ont montré des taux d'azithromycine nettement plus élevés dans les tissus que dans le plasma (jusqu'à 50 fois la concentration maximale observée dans le plasma), ce qui indique que la substance active est fortement liée aux tissus (volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 31 l/kg). Les concentrations dans les tissus cibles tels que les poumons, les amygdales et la prostate dépassent la CMI_{90} pour les agents pathogènes probables après une dose unique de 500 mg.

Dans les études expérimentales *in vitro* et *in vivo*, l'azithromycine s'accumule dans les phagocytes, la libération étant stimulée par une phagocytose active. Dans les études animales, ce processus semble contribuer à l'accumulation de l'azithromycine dans les tissus.

Dans le sérum, la liaison protéique de l'azithromycine est variable et selon la concentration sérique, elle varie de 50 % pour 0,05 mg/l à 12 % pour 0,5 mg/l.

Excrétion

La demi-vie d'élimination terminale plasmatique reflète étroitement la demi-vie de déplétion tissulaire de 2 à 4 jours. Environ 12 % d'une dose administrée par voie intraveineuse est excrétée dans l'urine sous forme inchangée sur une période de 3 jours ; la majorité dans les 24 premières heures. L'excrétion biliaire de l'azithromycine, principalement sous forme inchangée, est une voie d'élimination majeure. Les métabolites identifiés (formés par N- et O-déméthylation, par hydroxylation des cycles désosamine et aglycone, et par scission du conjugué cladinose) sont microbiologiquement inactifs.

Après un traitement de 5 jours, des valeurs d'ASC légèrement plus élevées (29%) ont été observées chez les volontaires âgés (>65 ans) par rapport aux volontaires plus jeunes (< 45 ans). Cependant, ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes ; par conséquent, une adaptation de la dose n'est pas recommandée.

Pharmacocinétique dans les populations spéciales

Insuffisance rénale

Après l'administration d'une dose orale unique d'azithromycine 1 g, la $C_{\text{moyenne}_{\text{max}}}$ et l' ASC_{0-120} 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 $C_{\text{moyenne}_{\text{max}}}$ et l' ASC_{0-120} 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.

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.

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. A la dose de 10 mg/kg le jour 1 suivie de 5 mg/kg les jours 2 à 5, la C_{max} atteinte est légèrement inférieure à celle des adultes avec 224 ug/l chez les enfants âgés de 0,6 à 5 ans et après 3 jours de traitement et 383 ug/l chez ceux âgés de 6 à 15 ans. Le $t_{1/2}$ de 36 h chez les enfants plus âgés se situait dans la fourchette attendue pour les adultes.

5.3 Données de sécurité précliniques

Fluconazole :

Les effets dans les études non cliniques n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition humaine, ce qui indique une faible pertinence pour l'utilisation clinique.

Carcinogénèse

Le fluconazole n'a montré aucun signe de potentiel cancérigène chez les souris et les rats traités par voie orale pendant 24 mois à des doses de 2,5, 5 ou 10 mg/kg/jour (environ 27 fois la dose recommandée chez l'homme). Les rats mâles traités par 5 et 10 mg/kg/jour ont présenté une incidence accrue d'adénomes hépatocellulaires.

Mutagenèse

Le fluconazole, avec ou sans activation métabolique, s'est révélé négatif dans les tests de mutagenicité sur 4 souches de *Salmonella typhimurium*, et dans le système du lymphome de souris L5178Y. Les études cytogénétiques in vivo (cellules de moelle osseuse murine, après administration orale de fluconazole) et in vitro (lymphocytes humains exposés au fluconazole à 1000 µg/ml) n'ont montré aucun signe de mutations chromosomiques.

Toxicité pour la reproduction

Le fluconazole n'a pas affecté la fertilité de 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.

Aucun effet sur le fœtus n'a été observé à 5 ou 10 mg/kg ; une augmentation des variantes anatomiques fœtales (côtes surnuméraires, dilatation du bassin rénal) et des retards d'ossification ont été observés à 25 et 50 mg/kg et à des doses plus élevées. Aux doses allant de 80 mg/kg à 320 mg/kg, l'embryolétalité chez les rats a augmenté et les anomalies fœtales comprenaient des côtes ondulées, une fente palatine et une ossification cranio-faciale anormale.

Tinidazole :

Il a été démontré que le tinidazole est mutagène dans certaines souches bactériennes testées *in vitro* (avec et sans activation métabolique). Le tinidazole s'est révélé négatif pour la mutagénicité dans un système de culture de cellules de mammifères utilisant des cellules V79 de poumon de hamster chinois (système de test HGPRT) et négatif pour la génotoxicité dans le test d'échange de chromatides soeurs d'ovaire de hamster chinois (CHO). Le tinidazole s'est révélé positif pour la génotoxicité *in vivo* dans le test du micronoyau chez la souris.

Azithromycine :

Dans des études animales à forte dose, donnant des concentrations de substance active 40 fois supérieures à celles attendues en pratique clinique, on a constaté que l'azithromycine provoquait une phospholipidose réversible, généralement sans conséquences toxicologiques discernables. Il n'y a aucune preuve que cela soit pertinent pour l'utilisation normale de l'azithromycine chez l'homme.

Potentiel cancérigène :

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

Potentiel mutagène :

L'azithromycine n'a montré aucun potentiel mutagène dans les tests de laboratoire standard : test du lymphome de la souris, test clastogène des lymphocytes humains et test clastogène de la moelle osseuse de la souris.

Toxicité pour la reproduction :

Aucun effet tératogène n'a été observé dans les études animales d'embryotoxicité chez la souris et le rat. Chez le rat, des doses d'azithromycine de 100 et 200 mg/kg de poids corporel/jour ont entraîné de légers retards dans l'ossification fœtale et dans le gain de poids maternel. Dans les études péri-/postnatales chez le rat, de légers retards ont été observés après un traitement par 50 mg/kg/jour d'azithromycine et plus.

6. Particularités pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline en poudre, phosphate de calcium dibasique, amidon de maïs, PVPK-30, méthylparabène sodique, propylparabène sodique, talc, stéarate de magnésium, aérosil, povidone croisée, carmellose sodique croisée, Colour Coat FC4SH, Tartrazine Lake, alcool isopropylique, dichlorure de méthylène, talc, capsule de gélatine dure vide, lactose, carboxy méthylcellulose, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane.

6.2 Incompatibilités

Aucun.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières pour le stockage

Stocker en dessous de 30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu du conteneur

6 comprimés (2 + 2 + 2) dans une ampoule {polychlorure de vinyle / feuille d'aluminium};
3 ampoules sont emballées dans une unité de carton avec les instructions à usage médical.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination et les autres manipulations

--- Non applicable ---

7. Titulaire de l'autorisation de fabrication

ALCHEMY MEDICINE PVT. LTD.

Bhawanpur, Roorkee,

Distt. Haridwar, Uttarakhand INDIA.

8. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

--- Non applicable ---