

**UTTARANCHAL BIOTECH LTD.****Nagar No 3, Dineshpur Road Rudrapur (États-Unis Nagar) Uttarakhand****1.3 INFORMATIONS SUR LE PRODUIT****1.3.1 Résumé des caractéristiques du produit (informations de prescription)**

1. Nom du produit médical

Produit pharmaceutique : ALRAZ
Nom Générique : Azithromycine Comprimés USP
Force : 500 mg

2. Composition qualitative et quantitative de la formule

Chaque comprimé pelliculé contient :

Azithromycine (sous forme dihydratée) USP

Équivalent à l'Azithromycine anhydre 500 mg

Excipients qsp

Couleur : Oxyde de fer jaune

Taille de lot standard : 1,0 Lakh

SN	Matériaux	Spéc .	Réclama tion /Langue tte.	Standard Quantité (Kg)	O V G	Quantité requis (Kg)	Utilisation des ingrédients
Mélange à sec							
1	Azithromycine (sous forme dihydratée)*	USP	500mg	52.500	3 %	54.075	Actif
2	Cellulose microcristalline - PH 102**	BP		7.590		6.015	Diluant
3	Croscarmellose sodique	BP		1.500		1.500	désintégrant
4	Aérosil (200)	BP		0,200		0,200	Lubrifiant
Classeur							
5	PVPK-30	BP		0,600		0,600	Classeur
6	Alcool isopropylique	BP		12.000		12.000	Solvant
Lubrifiant							
7	Talc purifié	BP		0,800		0,800	Glissant
8	Aérosil (200)	BP		0,200		0,200	Lubrifiant
9	Cellulose microcristalline - PH 102	BP		1.000		1.000	Diluant

**UTTARANCHAL BIOTECH LTD.****Nagar No 3, Dineshpur Road Rudrapur (États-Unis Nagar) Uttarakhand**

dix	Croscarmellose sodique	BP		1.500		1.500	désintégrant
11	Stéarate de	BP		0,500		0,500	Glissant
enrobage							
12	Talc purifié	BP		0,200		0,200	Glissant
13	HPMC-15	USP		1.200		1.200	Classeur
14	Propylène glycol	USP		0,200		0,200	Humectant
15	Alcool isopropylique	BP		20.000		20.000	Solvant
16	Dichlorure de	BP		30.000		30.000	Solvant
17	Oxyde jaune de fer	IHS		0,300		0,300	colorant
18	Phtalate de diéthyle	BP		0,200		0,200	agent plastifiant

* L'API est calculé sur une base de 100 %.

**Quantité de cellulose microcristalline - PH 102 pour compenser la quantité API et compenser la LOD de cellulose microcristalline - PH 102 & Croscarmellose sodique.

3. **Forme pharmaceutique** : Comprimé pelliculé

4. **Données cliniques**

4.1 **Indications thérapeutiques**

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

- sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée adéquatement)
- otite moyenne bactérienne aiguë (diagnostiquée adéquatement)
- pharyngite, amygdalite
- exacerbation aiguë de la bronchite chronique (diagnostiquée de manière adéquate)
- Pneumonie communautaire d'intensité légère à modérément grave
- infections de la peau et des tissus mous
- urétrite et cervicite à *Chlamydia trachomatis non compliquées*

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

4.2 **Posologie et mode d'administration**

Posologie

Adultes



UTTARANCHAL BIOTECH LTD.

Nagar No 3, Dineshpur Road Rudrapur (États-Unis Nagar) Uttarakhand

Dans l'urétrite et la cervicite à *Chlamydia trachomatis non compliquées*, la dose est de 1 000 mg en une dose orale unique.

Pour toutes les autres indications, la dose est de 1 500 mg, à administrer à raison de 500 mg par jour pendant trois jours consécutifs. Comme alternative, la même dose totale (1 500 mg) peut également être administrée sur une période de cinq jours avec 500 mg le premier jour et 250 mg du deuxième au cinquième jour.

Personnes âgées

La même dose que chez les patients adultes est utilisée pour les personnes âgées. Étant donné que les personnes âgées peuvent être des patients présentant des affections proarythmiques persistantes, une prudence particulière est recommandée en raison du risque de développer une arythmie cardiaque et des torsades de pointes (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les comprimés d'azithromycine ne doivent être administrés qu'aux enfants pesant plus de 45 kg lorsque la dose adulte normale doit être utilisée. Pour les enfants de moins de 45 kg, d'autres formes pharmaceutiques d'azithromycine, par exemple des suspensions, peuvent être utilisées.

Chez les patients insuffisants rénaux : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFG 10-80 ml/min) (voir rubrique 4.4).

Chez les patients insuffisants hépatiques : Un ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Les comprimés d'azithromycine doivent être administrés en une seule dose quotidienne. Les comprimés peuvent être pris avec de la nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, à l'érythromycine, à tout antibiotique macrolide ou kétolide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.



4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, rares réactions allergiques graves incluant œdème de Quincke et anaphylaxie (rarement mortelles), réactions dermatologiques incluant pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome de Stevens Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (TEN) (rarement mortelle) et des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été signalées. Certaines de ces réactions avec l'azithromycine ont entraîné des symptômes récurrents et ont nécessité une plus longue période d'observation et de traitement.

En cas de réaction allergique, le médicament doit être arrêté et un traitement approprié doit être institué. Les médecins doivent être conscients que la réapparition des symptômes allergiques peut se produire lorsque le traitement symptomatique est interrompu.

Hépatotoxicité

Étant donné que le foie est 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 importante. Des cas d'hépatite fulminante pouvant entraîner une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Certains patients peuvent avoir eu une maladie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

En cas de signes et de symptômes de dysfonctionnement hépatique, tels qu'une asthénie à évolution rapide associée à un ictère, des urines foncées, une tendance au saignement ou une encéphalopathie hépatique, des tests/investigations de la fonction hépatique doivent être effectués immédiatement. L'administration d'azithromycine doit être arrêtée en cas d'apparition d'un dysfonctionnement hépatique.

Une fonction hépatique anormale, une hépatite, un ictère cholestatique, une nécrose hépatique et une insuffisance hépatique ont été signalés, dont certains ont entraîné la mort. Arrêtez immédiatement l'azithromycine si des signes et des symptômes d'hépatite apparaissent.

Sténose pylorique hypertrophique infantile (IHPS)

Suite à l'utilisation d'azithromycine chez le nouveau-né (traitement jusqu'à 42 jours de vie), une sténose hypertrophique pylorique infantile (SPHI) a été rapportée. Les parents et les



soignants doivent être informés qu'ils doivent contacter leur médecin en cas de vomissements ou d'irritabilité lors de l'alimentation.

Colite pseudomembraneuse

Des colites pseudomembraneuses ont été rapportées avec l'utilisation d'antibiotiques macrolides. Ce diagnostic doit donc être envisagé chez les patients qui présentent une diarrhée après le début du traitement par l'azithromycine.

Dérivés de l'ergot

Chez les patients recevant des dérivés de l'ergotamine, l'ergotisme a été précipité par l'administration concomitante de certains antibiotiques macrolides. Il n'y a pas de données concernant la possibilité d'une interaction entre les dérivés de l'ergotamine et l'azithromycine. Cependant, en raison de la possibilité théorique d'ergotisme, l'azithromycine et les dérivés de l'ergot ne doivent pas être co-administrés (voir rubrique 4.5).

Résistance croisée

Il existe une résistance croisée entre l'azithromycine et les autres macrolides (érythromycine, clarithromycine, roxithromycine), les lincosamides et la streptogramine B (phénotype MLSB). L'utilisation concomitante de plusieurs médicaments du même groupe d'agents antibactériens ou d'un groupe apparenté n'est pas recommandée.

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 de traitements avec d'autres macrolides, y compris l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Par conséquent, comme les situations suivantes peuvent entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires (y compris les torsades de pointes) pouvant entraîner un arrêt cardiaque, l'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des troubles proarythmiques persistants (en particulier les femmes et les patients âgés) tels que les patients :

- Avec allongement QT congénital ou documenté.
- Recevant actuellement un traitement avec 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 terfénadine ; des 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 électrolytique, en particulier en cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie
- En cas de bradycardie cliniquement pertinente, d'arythmie cardiaque ou d'insuffisance cardiaque sévère.

Les études épidémiologiques portant sur le risque d'effets indésirables cardiovasculaires avec les macrolides ont montré des résultats variables. Certaines études observationnelles ont identifié un risque rare 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 mise en balance avec les avantages du traitement lors de la prescription d'azithromycine.

Diarrhée associée à *Clostridoides difficile*

Clostridoides difficile (DACD) ont été signalées avec l'utilisation de presque tous les agents antibactériens, y compris l'azithromycine, et leur gravité peut varier d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Le traitement avec des agents antibactériens altère la flore normale du côlon, entraînant une prolifération de *C. difficile*.

C. difficile produit les toxines A et B qui contribuent au développement de CDAD. Les souches productrices d'hypertoxines de *C. difficile* entraînent une morbidité et une mortalité accrues, car ces infections peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien et peuvent nécessiter une colectomie. La DACD doit être envisagée chez tous les patients qui présentent une diarrhée suite à l'utilisation d'antibiotiques. Des antécédents médicaux minutieux sont nécessaires puisque la DACD a été signalée plus de deux mois après l'administration d'agents antimicrobiens. En cas de CDAD, les anti-péristaltiques sont contre-indiqués.

Myasthénie grave

Des exacerbations des symptômes de myasthénie grave et la survenue d'un nouveau syndrome de myasthénie ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par azithromycine (voir rubrique 4.8).

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

Infections graves

Les comprimés pelliculés d'azithromycine ne conviennent pas au traitement d'infections graves où 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 zones où la prévalence d'isolats résistants est de 10 % ou plus (voir rubrique 5.1).

Dans les zones à forte incidence de résistance à l'érythromycine A, 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 de résistance élevés de *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) ont été rapportés pour l'azithromycine dans certains pays européens (voir rubrique 5.1). 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 de la pharyngite et de l'amygdalite causées par *Streptococcus pyogenes*. Pour cela 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 causal des infections des tissus mous, *Staphylococcus aureus*, est fréquemment résistant à l'azithromycine. Par conséquent, les tests de sensibilité sont considérés comme une condition préalable au traitement des infections des tissus mous par l'azithromycine.



UTTARANCHAL BIOTECH LTD.

Nagar No 3, Dineshpur Road Rudrapur (États-Unis Nagar) Uttarakhand

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 souffrant de troubles neurologiques ou psychiatriques.

Surinfection

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

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 (voir rubrique 5.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur l'azithromycine :

Antiacides

Dans une étude pharmacocinétique portant sur 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 24 %. Chez les patients recevant à la fois de l'azithromycine et des antiacides, les médicaments ne doivent pas être pris simultanément, mais avec un intervalle d'environ 2 heures.

La co-administration de granulés d'azithromycine à libération prolongée pour suspension buvable 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.

Éfavirenz

La co-administration d'une dose unique de 600 mg d'azithromycine et de 400 mg d'efavirenz par jour pendant 7 jours n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.



Fluconazole

La co-administration d'une dose unique de 1 200 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

La co-administration d'azithromycine (1 200 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 aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Rifabutine

La co-administration d'azithromycine et de rifabutine n'a pas affecté les concentrations sériques de l'un ou l'autre de ces 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 causale avec l'association avec l'azithromycine n'a pas été établie (voir rubrique 4.8).

Terfénadine

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

Cimétidine

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

Effet de l'azithromycine sur d'autres médicaments :

Dérivés de l'ergot

En raison de la possibilité théorique d'ergotisme, l'utilisation concomitante d'azithromycine avec des dérivés de l'ergot n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).



Digoxine et colchicine (substrats P-gp)

L'administration concomitante d'antibiotiques macrolides, y compris l'azithromycine, avec des substrats de la glycoprotéine P tels que la digoxine et la colchicine, a entraîné une augmentation des taux sériques du substrat de la glycoprotéine P. Par conséquent, si l'azithromycine et des substrats de la P-gp tels que la digoxine sont administrés simultanément, la possibilité de concentrations sériques élevées du substrat doit être envisagée.

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 la co-administration d'azithromycine et d'anticoagulants oraux de type coumarine ont été signalés après la commercialisation. Bien qu'une relation causale n'ait pas été établie, il faut tenir compte de la fréquence de surveillance du temps de prothrombine lorsque l'azithromycine est utilisée chez des patients recevant des anticoagulants oraux de type coumarine.

Ciclosporine

Dans une étude pharmacocinétique menée auprès de volontaires sains ayant reçu une dose orale de 500 mg/jour d'azithromycine pendant 3 jours, puis une dose orale unique de 10 mg/kg de cyclosporine, la C_{max} et l'ASC 0-5 de la cyclosporine résultantes se sont avérées être significativement élevée. Par conséquent, la prudence s'impose avant d'envisager l'administration concomitante de ces médicaments. Si la co-administration de ces médicaments est nécessaire, les taux de cyclosporine doivent être surveillés et la dose ajustée en conséquence.

Théophylline

Il n'y a aucune preuve d'une interaction pharmacocinétique cliniquement significative lorsque l'azithromycine et la théophylline sont co-administrées 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.

Triméthoprim/sulfaméthoxazole

La co-administration de triméthoprim/sulfaméthoxazole DS (160 mg/800 mg) pendant 7 jours avec de l'azithromycine 1 200 mg le jour 7 n'a eu aucun effet significatif sur les



concentrations maximales d'exposition totale ou sur l'excrétion urinaire du triméthoprime ou du sulfaméthoxazole. Les concentrations sériques d'azithromycine étaient similaires à celles observées dans d'autres études.

Zidovudine

Des doses uniques de 1 000 mg et des doses multiples de 1 200 mg ou 600 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 ce résultat n'est pas claire, mais il peut être bénéfique pour les patients.

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

Astémizole, alfentanil

Il n'y a pas de données connues sur les interactions avec l'astémizole ou l'alfentanil. La prudence est recommandée lors de la co-administration de ces médicaments avec l'azithromycine en raison de l'effet stimulant connu de ces médicaments lorsqu'ils sont utilisés en même temps que l'érythromycine, un antibiotique macrolide.

Atorvastatine

L'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg par jour) et d'azithromycine (500 mg par jour) n'a pas modifié les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (sur la base d'un test d'inhibition de la HMG CoA-réductase).

Cependant, des cas de rhabdomyolyse post-commercialisation chez des patients recevant de l'azithromycine avec des statines ont été rapportés.

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. Comme les macrolides inhibent 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.

Cétirizine

Chez des volontaires sains, la co-administration d'un régime de 5 jours d'azithromycine avec la cétirizine 20 mg à l'état d'équilibre n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique et aucun changement significatif de l'intervalle QT.

Didanosines (Dideoxyinosine)

La co-administration de 1 200 mg/jour d'azithromycine avec 400 mg/jour de didanosine chez 6 sujets séropositifs pour le VIH n'a pas semblé affecter la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la didanosine par rapport au placebo.

Éfavirenz

La co-administration d'une dose unique de 600 mg d'azithromycine et de 400 mg d'efavirenz par jour pendant 7 jours n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.

Indinavir

La co-administration d'une dose unique de 1 200 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 eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la méthylprednisolone.

Midazolam

Chez des volontaires sains, la co-administration 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.

Sildénafil



Chez des volontaires sains de sexe masculin normaux, il n'y avait aucune preuve d'un effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) sur l'ASC et la C_{max} du sildénafil ou de son principal métabolite circulant.

Triazolam

Chez 14 volontaires sains, la co-administration 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.

Hydroxychloroquine

L'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT susceptibles d'induire une arythmie cardiaque, par exemple l'hydroxychloroquine.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

L'azithromycine ne doit pas être utilisée en co-administration avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'utilisation de l'azithromycine chez la femme enceinte. Dans des études de toxicité pour la reproduction chez l'animal, il a été démontré que l'azithromycine traverse le placenta, mais aucun effet tératogène n'a été observé (voir rubrique 5.3). 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 avantages l'emportent sur les risques.

Allaitement maternel

L'azithromycine est excrétée dans le lait maternel. En raison de la longue demi-vie, une accumulation dans le lait est possible. Les informations disponibles dans la littérature publiée indiquent que, lors d'une utilisation à court terme, cela ne conduit pas à des quantités cliniquement pertinentes dans le lait. Aucun effet secondaire grave n'a été observé avec l'azithromycine chez les enfants allaités.



Une décision doit être prise si l'allaitement est interrompu ou si le traitement par azithromycine est interrompu/initié ou non, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

La fertilité

Dans les études de fertilité menées chez le rat, des taux de grossesse réduits ont été notés après l'administration d'azithromycine. La pertinence de cette découverte pour les humains est inconnue.

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

Il n'y a aucune preuve suggérant que l'azithromycine puisse avoir un effet sur la capacité d'un patient à conduire ou à utiliser des machines. Une déficience visuelle et une vision floue peuvent avoir un effet sur la capacité du patient à conduire ou à utiliser des machines (section 4.8).

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables identifiés grâce à l'expérience clinique et à la surveillance post-commercialisation par classe de système d'organe et fréquence. Les effets indésirables identifiés depuis la commercialisation sont indiqués en italique. Le groupe de fréquence est défini selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables éventuellement ou probablement liés à l'azithromycine sur la base de l'expérience des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation :

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Rare	Candidose Infection vaginale Pneumonie Infection fongique Infection bactérienne Pharyngite Gastro-entérite Trouble respiratoire

**UTTARANCHAL BIOTECH LTD.****Nagar No 3, Dineshpur Road Rudrapur (États-Unis Nagar) Uttarakhand**

		rhinite Candidose buccale
	Pas connu	<i>Colite pseudomembraneuse</i> (voir rubrique 4.4)
Troubles du système sanguin et lymphatique	Rare	Leucopénie Neutropénie Éosinophilie
	Pas connu	Thrombocytopénie Anémie hémolytique
Troubles du système immunitaire	Rare	Angioœdème Hypersensibilité
	Pas connu	Réaction anaphylactique sévère (partiellement mortelle), par exemple choc anaphylactique (voir rubrique 4.4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Anorexie
Troubles psychiatriques	Rare	Nervosité Insomnie
	Rare	Agitation Dépersonnalisation
	Pas connu	<i>Agression</i> <i>Anxiété</i> <i>Délire</i> <i>Hallucination</i>
Troubles du système nerveux	Commun	Mal de tête
	Rare	Vertiges Somnolence Dysgueusie Paresthésie
	Pas connu	<i>Syncope, convulsion</i> <i>Hypoesthésie</i> <i>Hyperactivité psychomotrice</i> <i>Anosmie</i> <i>Agueusie</i> <i>Parosmie</i> <i>Myasthénie grave</i> (voir rubrique 4.4).
Troubles oculaires	Rare	Déficiences visuelles
	Pas connu	Vision floue
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Rare	Trouble de l'oreille vertige
	Pas connu	Déficiences auditives, y compris surdités et/ou acouphènes
Troubles cardiaques	Rare	Palpitations

**UTTARANCHAL BIOTECH LTD.****Nagar No 3, Dineshpur Road Rudrapur (États-Unis Nagar) Uttarakhand**

	Pas connu	Torsades de pointes (voir rubrique 4.4) Arythmie (voir rubrique 4.4) dont tachycardie ventriculaire QT prolongé par électrocardiogramme (voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires	Rare	Bouffée de chaleur
	Pas connu	<i>Hypotension</i>
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Rare	Dyspnée Épistaxis
Problèmes gastro-intestinaux	Très commun	Diarrhée
	Commun	Vomissement Douleur abdominale Nausée
	Rare	Constipation Flatulence Dyspepsie Gastrite Dysphagie Distension abdominale Bouche sèche Éructation Ulcération de la bouche Hypersécrétion salivaire
	Pas connu	Pancréatite Décoloration de la langue
Affections hépatobiliaires	Rare	Hépatite
	Rare	Fonction hépatique anormale Jaunisse cholestatique
	Pas connu	<i>Insuffisance hépatique</i> (qui a rarement entraîné la mort) (voir rubrique 4.4) <i>Hépatite fulminante</i> <i>Nécrose hépatique</i>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Éruption Prurit Urticaire Dermatite Peau sèche Hyperhidrose
	Rare	Réaction de photosensibilité Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) DRESS (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)

**UTTARANCHAL BIOTECH LTD.****Nagar No 3, Dineshpur Road Rudrapur (États-Unis Nagar) Uttarakhand**

	Pas connu	Syndrome de Steven Johnson Nécrolyse épidermique toxique Érythème polymorphe
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Rare	Arthrose Myalgie Mal au dos La douleur du cou
	Pas connu	Arthralgie
Troubles rénaux et urinaires	Rare	Dysurie Douleur rénale
	Pas connu	Insuffisance rénale aiguë Néphrite interstitielle
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Rare	Métrorragie Trouble testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Œdème Asthénie Malaise Fatigue Œdème du visage Douleur thoracique Pyrexie Douleur Œdème périphérique
Enquêtes	Commun	Le nombre de lymphocytes a diminué Le nombre d'éosinophiles a augmenté Diminution du bicarbonate sanguin Augmentation des basophiles Les monocytes ont augmenté Augmentation des neutrophiles
	Rare	Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de la bilirubine sanguine L'urée sanguine a augmenté Créatinine sanguine augmentée Potassium sanguin anormal Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine Chlorure augmenté Glycémie augmentée Augmentation des plaquettes Hématocrite diminué Bicarbonate augmenté sodium anormal

**UTTARANCHAL BIOTECH LTD.****Nagar No 3, Dineshpur Road Rudrapur (États-Unis Nagar) Uttarakhand**

Blessure et empoisonnement	Rare	Complication post-opératoire
----------------------------	------	------------------------------

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

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Commun	Anorexie
Troubles du système nerveux	Commun	Vertiges Mal de tête Paresthésie Dysgueusie
	Rare	Hypoesthésie
Troubles oculaires	Commun	Déficiência visuelle
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Commun	Surdité
	Rare	Malentendant Acouphène
Troubles cardiaques	Rare	Palpitations
Problèmes gastro-intestinaux	Très commun	Diarrhée Douleur abdominale Nausée Flatulence Douleur abdominale Selles molles
Affections hépatobiliaires	Rare	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Commun	�ruption Prurit
	Rare	Syndrome de Steven Johnson Réaction de photosensibilité
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Commun	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Commun	Fatigue
	Rare	Asthénie Malaise



4.9 Surdosage

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

Symptômes

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

Traitement

En cas de surdosage, l'administration de charbon médicinal et un traitement symptomatique général et des mesures de soutien sont indiqués selon les besoins.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Les propriétés générales

Groupe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique ; macrolides; azithromycine, code ATC : J01FA10

Mode d'action:

L'azithromycine est un azalide, une sous-classe des antibiotiques macrolides. En se liant à la sous-unité ribosomale 50S, l'azithromycine évite la translocation des chaînes peptidiques d'un côté du ribosome à l'autre. En conséquence, la synthèse des protéines dépendantes de l'ARN dans les organismes sensibles est empêchée.

Relation PK/PD

Pour l'azithromycine, l'ASC/CMI est le principal paramètre PK/PD le mieux corrélé à l'efficacité de l'azithromycine.

Suite à l'évaluation des études menées chez l'enfant, l'utilisation de l'azithromycine n'est pas recommandée dans le traitement du paludisme, ni en monothérapie ni en association avec des médicaments à base de chloroquine ou d'artémisinine, car non-infériorité aux antipaludéens préconisés dans le traitement du paludisme simple n'a pas été établi.

Mécanisme de résistance :

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



Une résistance croisée complète existe entre *Streptococcus pneumoniae*, streptocoque bêta-hémolytique du groupe A, *Enterococcus faecalis* et *Staphylococcus aureus*, y compris *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) à l'érythromycine, à l'azithromycine, à d'autres macrolides et aux lincosamides.

Points d'arrêt

EUCAST (Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens)

Agents pathogènes	sensible (mg/l)	résistant (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Groupe A, B, C, G) ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Remarque ²	Remarque ₂
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Remarque ³	Remarque ₃

1. L'érythromycine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à l'azithromycine.

2. 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 présentant une résistance acquise. L'ECOFF pour l'azithromycine est de 4 mg/L.

3. L'azithromycine est toujours utilisée en association avec un autre agent efficace. A des fins de test dans le but de détecter les mécanismes de résistance acquis, l'ECOFF est de 1 mg/L.

Susceptibilité:

La prévalence de la résistance acquise peut varier géographiquement et avec le temps pour les espèces sélectionnées et des informations locales sur la résistance sont souhaitables, en particulier lors du traitement d'infections graves. Au besoin, un avis d'expert doit être recherché lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent dans au moins certains types d'infections est discutable.

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

**Tableau de susceptibilité**

Espèces couramment sensibles
Micro-organismes Gram-négatifs aérobies
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
Autres micro-organismes
<i>Chlamydomydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobactérie avium</i>
<i>Pneumonie à mycoplasme</i> *
Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème
Micro-organismes aérobies à Gram positif
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Autres micro-organismes
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Organismes intrinsèquement résistants
Micro-organismes aérobies à Gram positif
<i>Staphylococcus aureus</i> - souches résistantes à la méthicilline et à l'érythromycine
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – souches résistantes à la pénicilline
Micro-organismes Gram-négatifs aérobies
<i>Escherichia coli</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
Micro-organismes Gram-négatifs anaérobies
Groupe <i>Bacteroides fragilis</i>



* L'efficacité clinique est démontrée par des organismes isolés sensibles pour des indications cliniques approuvées.

5.2 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 (la 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) indiquant 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 CMI₉₀ pour les agents pathogènes probables après une dose unique de 500 mg.

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

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

Excrétion

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale reflète étroitement la demi-vie de déplétion tissulaire de 2 à 4 jours. Environ 12 % d'une dose administrée par voie intraveineuse sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée sur une période de 3 jours ; la majorité dans les premières 24 heures. L'excrétion biliaire de l'azithromycine, principalement sous forme inchangée, est une voie d'élimination majeure.

Les métabolites identifiés (formés par la N- et O-déméthylation, par l'hydroxylation des cycles désosamine et aglycone et par la 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, un ajustement de la dose n'est pas recommandé.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Insuffisance rénale

Après une dose orale unique d'azithromycine 1 g, la Cmax moyenne et l'ASC₀₋₁₂₀ ont augmenté respectivement de 5,1 % et 4,2 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée (taux de filtration glomérulaire de 10 à 80 ml/min) par rapport à une fonction rénale normale (DFG > 80 ml/min). Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère, la Cmax moyenne et l'ASC₀₋₁₂₀ ont respectivement augmenté de 61 % et 33 % par rapport à la normale.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, il n'y a aucune preuve d'un changement marqué 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 clairance hépatique réduite.

Âgé

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 ne s'est produite.

Nourrissons, tout-petits, 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 10 mg/kg le jour 1 suivi de 5 mg/kg les jours 2 à 5, la Cmax 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 d'administration et 383 ug/l chez les 6-15 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

Dans des études animales à fortes doses, donnant des concentrations de substance active 40 fois supérieures à celles attendues en pratique clinique, il a été noté que l'azithromycine provoque une phospholipidose réversible, généralement sans conséquences toxicologiques perceptibles. 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 chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène.

Potentiel mutagène :

L'azithromycine n'a montré aucun potentiel mutagène dans les tests de laboratoire standard : test du lymphome de souris, test clastogène des lymphocytes humains et test clastogène de la moelle osseuse de 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 de l'ossification fœtale et de la prise de poids maternelle. Dans les études péri-/postnatales chez le rat, de légers retards après un traitement avec 50 mg/kg/jour d'azithromycine et plus ont été observés.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Croscarmellose sodique, Aerosil (200), PVPK- 30, Alcool isopropylique, Talc, Cellulose microcristalline - PH 102, Stéarate de magnésium, HPMC-15, Propylène glycol, Dichlorure de méthylène, Oxyde jaune de fer, Phtalate de diéthyle

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation

36 mois



UTTARANCHAL BIOTECH LTD.

Nagar No 3, Dineshpur Road Rudrapur (États-Unis Nagar) Uttarakhand

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu du récipient

3 comprimés sont emballés dans une plaquette alvéolée et ces plaquettes alvéolées sont emballées dans une seule boîte avec une notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

M/s Uttaranchal Biotech Limited

Terrain No-50 AB, Govt Industrial Estate,

Charkop Naka, Kandivali (W), Mumbai 400 067, INDE

Tél. N° : +91 22 4163 9000

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

N / A

9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

N / A

10. Date de révision du texte

N / A