



ZITHROMAX 200 mg/5 ml, Poudre pour suspension buvable ®
Azithromycine

Date : Juin 2021. Version n°11

Marché de référence : Italie

Afrique de l'Ouest

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZITHROMAX 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flacon de ZITHROMAX poudre pour suspension buvable 600 mg et 900 mg

Après reconstitution, la suspension contient 40 mg d'azithromycine par ml (200 mg pour une dose de 5 ml).

100 grammes de poudre contient :

Principe actif

Dihydrate d'azithromycine	5,01 g	
équivalent d'une base d'azithromycine		4,78 g

Excipients à effet notoire : saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le ZITHROMAX (azithromycine) est indiqué pour le traitement d'une large palette d'infections dues à des germes sensibles, en particulier :

- les infections des voies aériennes supérieures (les sinusites, les amygdalites et les pharyngites) ;
- les infections des voies aériennes inférieures (y compris les bronchites et les pneumonies) ;
- Infections de l'oreille moyenne (otite moyenne aiguë) ;
- les infections de la peau et des tissus mous ;
- les trachomes.

4.2 Posologie et mode d'administration

10 mg/kg/jour pendant 3 jours consécutifs.

Pour l'angine streptococcique de l'enfant, l'administration d'une dose unique de 10 mg/kg ou 20 mg/kg d'azithromycine durant 3 jours s'est révélée efficace ; cependant, il convient de ne pas dépasser une dose quotidienne de 500 mg. Lors des essais cliniques comparant ces deux dosages, l'efficacité clinique a été identique, mais l'éradication bactériologique a été plus importante à la dose de 20 mg/kg/jour. La pénicilline est cependant le produit de référence habituel pour le traitement de l'angine à *Streptococcus pyogenes*, en particulier pour la prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu.

La dose totale maximale recommandée chez l'enfant est de 1 500 mg pour tout traitement.

Le médicament doit toujours être administré en dose quotidienne unique.

Le ZITHROMAX (azithromycine) peut être administré pendant ou en dehors des repas. L'ingestion préalable d'aliments peut améliorer les éventuels effets indésirables digestifs dus à l'administration d'azithromycine.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale minime à modérée (taux de filtration glomérulaire = 10–80 ml/min) ; par contre, procéder avec précaution en cas d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique minime à modérée, on pourra utiliser la même posologie que chez les patients dont la fonction hépatique est normale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'érythromycine, ou aux antibiotiques macrolides ou kétolides ou à l'un des excipients répertoriés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Comme pour l'érythromycine et d'autres macrolides, des réactions allergiques graves rares, parmi lesquelles l'œdème angioneurotique et la réaction anaphylactique (rarement mortelle), des Réactions cutanées telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens Johnson (SJS) et la Nécrolyse Epidermique Toxique (NET) (rarement mortelles) et des Réactions cutanées avec Eosinophilie et Symptômes systémiques (DRESS), ont été signalées. Certaines de ces réactions, associées à Zithromax, ont provoqué des symptômes récurrents, elles ont donc nécessité une surveillance et un traitement prolongés.

En cas de réaction allergique, l'administration du médicament doit être interrompue et un traitement adéquat doit être débuté. Les médecins doivent être conscients du fait que lorsque le traitement symptomatique est arrêté, des symptômes allergiques peuvent apparaître.

Toxicité hépatique

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une maladie hépatique grave.

Des cas d'altération de la fonction hépatique, d'hépatite, d'ictère cholestatique, de nécrose du foie, et d'hépatite fulminante, susceptibles d'être provoqués par une insuffisance hépatique, et dont certains se sont avérés mortels (voir rubrique 4.8) ont été rapportés avec l'azithromycine. Certains patients pouvaient avoir eu une pathologie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

En cas de survenue de signes ou de symptômes d'une altération de la fonction hépatique, tels que le développement rapide d'une asthénie associée à un ictère, des urines foncées, des saignements ou une encéphalopathie hépatique, des examens de la fonction hépatique doivent être réalisés immédiatement. L'administration d'azithromycine doit être arrêtée en cas d'apparition d'un dysfonctionnement hépatique.

Sténose hypertrophique du pylore chez le nourrisson (IHPS)

Suite à l'utilisation de l'azithromycine chez des nouveau-nés (traitement jusqu'à 42 jours de vie), une sténose hypertrophique du pylore chez le nourrisson (IHPS) a été observée. Les parents et le personnel des soins de santé doivent être prévenus de la nécessité de contacter le médecin en cas de vomissements ou d'irritabilité après l'ingestion de nourriture.

Dérivés de l'ergotamine

L'administration conjointe d'antibiotiques macrolides chez des patients traités avec des dérivés de l'ergotamine a déclenché l'ergotisme convulsif. Il n'y a actuellement aucune information disponible concernant l'interaction potentielle entre l'ergotamine et l'azithromycine. Toutefois, en raison du potentiel théorique de l'ergotisme, l'azithromycine et l'ergotamine ne doivent pas être administrés simultanément.

Comme avec toute autre préparation antibiotique, il est recommandé de procéder à une surveillance étroite en cas de survenue d'une surinfection avec des micro-organismes non sensibles, notamment les champignons.

Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

Comme pour quasiment tous les antibiotiques, y compris l'azithromycine, des cas de diarrhées associées à *Clostridium difficile* (CDAD) ont été rapportés, avec des symptômes allant des diarrhées légères à la colite fatale. Le traitement antibiotique modifie la flore intestinale normale et entraîne une prolifération de *C. difficile*.

C. difficile produit des toxines A et B qui contribuent au développement de diarrhées. Les souches de *C. difficile* qui produisent des toxines en excès provoquent une augmentation des taux de morbidité et de mortalité, car ces infections sont généralement résistantes aux thérapies antibactériennes et nécessitent souvent une colectomie. Le risque de diarrhée associé à *C. difficile* doit être pris en compte chez tous les patients sous traitement antibiotique. Il est également nécessaire de prendre en compte les antécédents médicaux du patient, car des cas de diarrhée associée à *C. difficile* ont été rapportés même deux mois après l'administration d'antibiotiques.

Une augmentation de 33 % de l'exposition systémique de l'azithromycine a été observée chez les patients souffrant de troubles rénaux graves (DFG < 10 ml/ min) (voir rubrique 5.2).

Allongement de l'intervalle QT

Un intervalle QT et une repolarisation cardiaque prolongés, qui entraînent un risque de développement d'une arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés dans les traitements avec d'autres macrolides, notamment l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Par conséquent, comme les situations suivantes peuvent conduire à un risque accru d'arythmie ventriculaire (y compris des torsades de pointes), qui peut entraîner un arrêt cardiaque, l'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des troubles pro-arythmiques (en particulier les femmes et les personnes âgées). Lors de l'évaluation des avantages et inconvénients de l'azithromycine, le médecin prescripteur doit tenir compte du risque d'allongement de l'intervalle QT qui peut être fatal pour les groupes à risque, notamment les patients :

- Présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté.
- Recevant actuellement un traitement avec d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT telles que des anti-arythmiques de Classe IA (quinidine et procainamide) et de Classe III (dofétilide, amiodarone et sotalol), le cisapride et la terféndine ; des agents antipsychotiques tels que la pimozide ; des antidépresseurs comme le citalopram ; et des fluoroquinolones telles que la moxifloxacine, la lévofloxacine et la chloroquine.
- Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Présentant une bradycardie, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave cliniquement pertinentes.
- Les femmes et les patients âgés qui peuvent être plus sensibles aux effets du médicament sur l'intervalle QT.

Une exacerbation des symptômes de myasthénie grave et l'apparition du syndrome myasthénique ont été rapportées chez les patients sous azithromycine (voir rubrique 4.8).

Zithromax 200 mg/5 ml en poudre pour suspension buvable

Zithromax 200 mg/5 ml en poudre pour suspension buvable contient 3,87 g de **saccharose** dans 5 ml de suspension.

Il convient d'en tenir compte chez les patients atteints de diabète sucré.

Zitromax 200 mg/5 ml poudre pour suspension buvable contient moins d'1 mmol (23 mg) de sodium dans 5 ml de suspension buvable, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Antiacides

Dans une étude pharmacocinétique portant sur les effets de la coadministration d'antiacides et d'azithromycine, aucun effet n'a été observé sur la biodisponibilité de l'azithromycine, même si une réduction de 25 % des concentrations sériques maximales a été notée. Par conséquent, les patients traités par l'azithromycine et des antiacides ne doivent pas prendre les deux médicaments en même temps.

Cétirizine

La coadministration d'azithromycine et de 20 mg de cétirizine pendant 5 jours à l'état d'équilibre n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique et aucune modification importante de l'intervalle QT chez des volontaires en bonne santé.

Didanosine

Il a été observé que la coadministration de doses quotidiennes de 1 200 mg/jour d'azithromycine et de 400 mg/jour de didanosine à six patients séropositifs n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la didanosine par rapport au placebo.

Digoxine et colchicine (substrats de la P-glycoprotéine)

Il a été rapporté que la prise d'antibiotiques macrolides, notamment l'azithromycine, avec des substrats de la P-glycoprotéine, tels que la digoxine et la colchicine, a provoqué une augmentation des niveaux sériques de P-glycoprotéine. Par conséquent, la possible augmentation des taux sériques de digoxine en cas de coadministration d'azithromycine et de P-glycoprotéine, comme la digoxine, doit être pris en considération. Il est nécessaire de procéder à une surveillance clinique et de surveiller l'éventuelle augmentation des taux de digoxine pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt.

Zidovudine

L'administration de doses uniques de 1 000 mg et de doses multiples de 1 200 mg ou 600 mg d'azithromycine a eu peu d'effet sur la pharmacocinétique plasmatique ou l'excrétion urinaire de la zidovudine ou de son métabolite glucuronide. Toutefois, l'administration d'azithromycine a augmenté les concentrations de zidovudine phosphorylée, son métabolite cliniquement actif, dans les cellules mononucléées du sang périphérique. La portée clinique de ce phénomène n'est pas clairement établie, mais il peut constituer un avantage pour certains patients.

L'azithromycine interagit peu avec le système du cytochrome hépatique P450. Il ne semble pas être impliqué dans les interactions pharmacocinétiques observées avec l'érythromycine et d'autres macrolides. En fait, l'azithromycine n'entraîne ni l'induction ni la désactivation du cytochrome hépatique P450 par le complexe de ses métabolites.

Ergotamine

En raison du risque potentiel d'ergotisme convulsif, l'utilisation simultanée d'azithromycine et de dérivés de l'ergotamine est déconseillée (voir rubrique 4.4).

Des études pharmacocinétiques ont été réalisées sur l'azithromycine et les médicaments suivants qui sont connus pour leur action métabolique importante médiée par le cytochrome P450.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)

La coadministration d'atorvastatine (10 mg/jour) et d'azithromycine (500 mg/jour) n'a pas modifié les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (d'après un test d'inhibition de l'HMG-CoA réductase), par conséquent elle n'a pas provoqué de modification de l'activité de l'HMG-CoA réductase. Toutefois, des cas de rhabdomyolyse observés après la mise sur le marché ont été rapportés chez des patients recevant de l'azithromycine avec des statines.

Carbamazépine

Dans une étude d'interaction réalisée sur des volontaires en bonne santé, aucun effet significatif n'a été observé sur les concentrations plasmatiques en carbamazépine ou de son métabolite actif chez les patients recevant également de l'azithromycine.

Cimétidine

Dans une étude pharmacocinétique concernant les effets d'une dose unique de cimétidine administrée à un intervalle de 2 heures de l'azithromycine, aucune modification de la pharmacocinétique de l'azithromycine n'a été observée.

Ciclosporine

Dans une étude pharmacocinétique portant sur des volontaires en bonne santé ayant reçu une dose orale d'azithromycine de 500 mg/jour pendant 3 jours puis une dose orale unique de 10 mg/kg de ciclosporine, une augmentation significative de la C_{max} et de l' ASC_{0-5} de la ciclosporine a été observée. Par conséquent, toute coadministration des deux médicaments doit se faire avec prudence. Si la coadministration de ces deux médicaments est absolument nécessaire, le taux de ciclosporine doit être étroitement surveillé et son dosage doit être adapté en conséquence.

Éfavirenz

La coadministration d'une dose unique d'azithromycine (600 mg) et d'éfavirenz (400 mg) pendant 7 jours n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.

Fluconazole

La coadministration d'une dose unique d'azithromycine (1 200 mg) n'a pas modifié la pharmacocinétique d'une dose unique de fluconazole (800 mg). L'exposition totale et la demi-vie de l'azithromycine n'ont pas été altérées par la coadministration de fluconazole, même si une diminution cliniquement insignifiante (18 %) de la C_{max} a été observée.

Indinavir

La coadministration d'une dose unique d'azithromycine (1 200 mg) n'a eu aucun effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique de l'indinavir administré en doses de 800 mg trois fois par jour pendant 5 jours.

Méthylprednisolone

Une étude pharmacocinétique menée sur des volontaires en bonne santé a montré que l'azithromycine n'a pas d'influence significative sur la pharmacocinétique de la méthylprednisolone.

Midazolam

La coadministration chez des volontaires en bonne santé de 500 mg/jour d'azithromycine pendant 3 jours n'a entraîné aucun changement cliniquement significatif de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique d'une dose unique de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir

La coadministration d'azithromycine (1 200 mg) et de nelfinavir à l'état d'équilibre (750 mg trois fois par jour) a provoqué une augmentation des concentrations d'azithromycine. Aucun effet indésirable cliniquement significatif n'a été observé et aucun ajustement posologique n'a été nécessaire.

Rifabutine

La coadministration d'azithromycine et de rifabutine n'affecte pas les concentrations sériques de ces deux médicaments.

Des cas de neutropénie ont été observés chez certains patients prenant les deux médicaments en même temps ; même si l'on sait que la rifabutine peut entraîner une neutropénie, il n'a pas été possible d'établir un lien de causalité entre les épisodes de neutropénie et la combinaison rifabutine-azithromycine (voir rubrique 4.8).

Sildénafil

Chez des hommes volontaires en bonne santé, aucun effet de l'azithromycine (dose de 500 mg/jour pendant 3 jours) n'a été observé sur l'ASC et la C_{max} du sildénafil ou de son principal métabolite en circulation.

Théophylline

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre les deux médicaments en cas de coadministration d'azithromycine et de théophylline chez des volontaires en bonne santé.

Terfénadine

Les études pharmacocinétiques n'ont démontré aucune interaction entre l'azithromycine et la terfénadine. Quelques rares cas ont été rapportés dans lesquels l'éventualité d'une telle interaction n'a pas pu être totalement exclue, cependant il n'y a aucune preuve scientifique de l'existence de cette interaction.

Triazolam

Chez 14 volontaires en bonne santé, la coadministration de 500 mg d'azithromycine le Jour 1 et de 250 mg le Jour 2 et de 0,125 mg de triazolam le Jour 2 n'a eu aucun effet significatif sur les variables pharmacocinétiques du triazolam par rapport au triazolam administré simultanément à un placebo.

Triméthoprime/sulfaméthoxazole

Après la coadministration de triméthoprime/sulfaméthoxazole (160 mg/800 mg) et de d'azithromycine (1 200 mg) pendant 7 jours, aucun effet significatif n'a été observé le Jour 7 sur les pics de concentration, le temps d'exposition ou l'excrétion urinaire du triméthoprime et du sulfaméthoxazole. Les concentrations sériques en azithromycine sont similaires à celles observées dans d'autres études.

Anticoagulants de type coumarine

Dans une étude pharmacocinétique réalisée sur des volontaires en bonne santé, l'azithromycine n'a pas modifié l'effet anticoagulant d'une dose unique de 15 mg de warfarine. Après commercialisation, des cas d'augmentation de l'action anticoagulante suite à la coadministration d'azithromycine et d'anticoagulants oraux coumariniques ont été signalés. Bien qu'aucune relation de causalité n'ait été établie, il est conseillé de réévaluer la fréquence de surveillance du temps de Quick lorsque l'azithromycine est administrée à des patients recevant également des anticoagulants coumariniques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'azithromycine chez la femme enceinte. Le caractère sûr de l'azithromycine n'a pas été confirmé en ce qui concerne son utilisation pendant la grossesse. En conséquence, l'azithromycine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice justifie le risque.

Grossesse

Des études de reproduction chez l'animal ont été réalisées en utilisant une escalade de dose jusqu'à atteindre des concentrations maternelles toxiques. Ces études n'ont permis de détecter aucune preuve de danger pour le fœtus lié à l'azithromycine. Des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal ont montré que l'azithromycine peut passer la barrière placentaire, mais aucun effet tératogène n'a été observé. Toutefois, aucune étude pertinente et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Les études sur la reproduction animale ne reflétant pas toujours les effets chez l'homme, l'azithromycine ne doit être administrée à la femme enceinte que si ce médicament est absolument nécessaire.

Allaitement

Les données limitées issues de la littérature publiée indiquent que l'azithromycine est présente dans le lait maternel humain à une dose quotidienne médiane plus élevée estimée entre 0,1 et 0,7 mg/kg/jour. Aucun effet secondaire n'a été observé chez les nourrissons allaités au sein. Il convient de décider s'il y a lieu d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/éviter le traitement à l'azithromycine en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour le bébé et celui du traitement pour la femme.

Fertilité

Des études de fertilité menées sur les rats ont montré une diminution du taux de fertilité après l'administration d'azithromycine. La pertinence de ces résultats chez l'homme n'est pas connue.

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

Il n'existe aucune preuve montrant une incidence éventuelle de l'azithromycine sur la capacité du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente la liste des effets indésirables identifiés au cours des études cliniques et depuis la mise sur le marché, subdivisée selon la classe de système d'organes et la fréquence. Les effets indésirables identifiés après la commercialisation sont inclus en italiques. La fréquence est définie par les paramètres suivants : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$) ; Non déterminée (estimation impossible à partir des données disponibles). Les effets secondaires sont classés par ordre de sévérité décroissante en fonction de la classe de fréquence.

Effets indésirables avec corrélation potentielle ou probable avec l'azithromycine sur la base des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation.

Classe de système d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Candidose, infection vaginale, pneumonie, infection fongique,	Peu fréquent

	infection bactérienne, pharyngite, gastroentérite trouble respiratoire, rhinite, candidose buccale	
	<i>Colites pseudomembraneuses</i> (voir rubrique 4.4)	Non connue
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, neutropénie, éosinophilie	Peu fréquent
	<i>Thrombocytopénie, anémie hémolytique</i>	Non connue
Affections du système immunitaire	Œdème de Quincke, hypersensibilité	Peu fréquent
	<i>Réactions anaphylactiques</i> (voir rubrique 4.4)	Non connue
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	Peu fréquent
Affection psychiatriques	Nervosité, insomnie	Peu fréquent
	Agitation	Rare
	<i>Agressivité, anxiété, délire, hallucinations</i>	Non connue
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Vertiges, somnolence, dysgueusie, paresthésie,	Peu fréquent
	<i>Syncope, convulsions, hypoesthésie, hyperactivité psychomotrice, anosmie, agueusie, parosmie Myasthénie grave</i> (voir rubrique 4.4)	Non connue
Affections oculaires	Baisse de l'acuité visuelle	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Troubles de l'oreille interne, vertiges	Peu fréquent
	Baisse de l'acuité auditive, notamment surdité et/ou acouphènes	Non connue
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent
	<i>Torsades de pointes</i> (voir rubrique 4.4), <i>arythmie</i> (voir rubrique 4.4) <i>notamment tachycardie ventriculaire</i> Allongement de l'intervalle QT avec ECG (voir rubrique 4.4)	Non connue
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Peu fréquent
	<i>Hypotension</i>	Non connue
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée, épistaxis	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent
	Vomissements, douleurs abdominales, nausées	Fréquent
	Constipation, flatulences, dyspepsie, gastrite, dysphagie, distension abdominale, sécheresse de la bouche, éructation, ulcération de la bouche, hypersécrétion salivaire	Peu fréquent
	<i>Pancréatite, décoloration de la langue</i>	Non connue
Affections hépatobiliaires	Fonction hépatique anormale, <i>ictère cholestatique</i>	Rare

	<i>Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort) (voir rubrique 4.4), hépatite fulminante, nécrose hépatique</i>	Non connue
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption, prurit, urticaire, dermatite, peau sèche, hyperhidrose	Peu fréquent
	Réaction de photosensibilité, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) [§] . <i>Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)[§]</i>	Rare
	Syndrome de Stevens-Johnson, <i>nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme</i>	Non connue
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthrose, myalgie, douleurs dorsales, douleurs cervicales	Peu fréquent
	Arthralgie	Non connue
Affections du rein et des voies urinaires	<i>Dysurie, douleurs rénales</i>	Peu fréquent
	<i>Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle</i>	Non connue
Affections des organes de reproduction et du sein	Métrorragie, troubles testiculaires	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème, asthénie, malaise, fatigue, œdème facial, douleurs thoraciques, fièvre, douleurs, œdème périphérique	Peu fréquent
	Douleurs au site d'injection*, inflammation au site d'injection*	Fréquent
Investigations	Diminution de la numération lymphocytaire, augmentation de la numération des éosinophiles, diminution de la concentration en bicarbonate sérique, augmentation des basophiles, augmentation des monocytes, augmentation des neutrophiles	Fréquent
	Augmentation de l'aspartate-aminotransférase, augmentation de l'alanine-aminotransférase, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de l'urémie, augmentation de la créatininémie, concentration anormale de potassium dans le sang, augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang, augmentation des chlorures, augmentation du taux de glucose, augmentation des plaquettes, baisse des hématocrites, augmentation du bicarbonate, sodium anormal	Peu fréquent

Blessures et empoisonnement	Complications postopératoires	Peu fréquent
------------------------------------	-------------------------------	--------------

§ Fréquence des effets indésirables représentée par une estimation de la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %, calculée d'après la « règle de 3 »

* seulement pour la poudre pour solution pour perfusion

Effets indésirables éventuellement ou probablement liés à la prophylaxie du Complexe Mycobacterium avium, et traitement d'après les essais cliniques et la surveillance post-commercialisation. Ces effets indésirables diffèrent de ceux rapportés lors de l'utilisation de formulations à libération immédiate ou à libération progressive, soit en nature, soit en fréquence :

	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	
Affections du système nerveux		Étourdissements, céphalées, paresthésie dysgueusie	Hypoesthésie
Affections oculaires		Troubles de la vision	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Surdité	Baisse de l'acuité auditive Acouphènes
Affections cardiaques			Palpitations
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Douleurs abdominales Nausées Flatulences Gêne abdominale, selles molles		
Affections hépatobiliaires			Hépatite
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		Éruption cutanée Prurit	Syndrome de Stevens-Johnson, réaction de photosensibilité
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Arthralgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Asthénie Malaise

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après l'autorisation de mise sur le marché du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Les événements indésirables observés dans les cas de doses supérieures aux doses recommandées sont similaires à ceux rapportés dans les cas de doses normales. En cas de surdosage, des mesures générales appropriées de traitement symptomatique et d'accompagnement sont indiquées.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotique pour usage systémique – Macrolides, code ATC : J01FA10.

L'azithromycine est le premier antibiotique macrolide de la sous-classe des azalides. Sa composition chimique est différente de celle de l'érythromycine. Chimiquement, elle résulte de l'ajout d'un atome d'azote dans le cycle lactonique de l'érythromycine A.

Sa dénomination chimique est : 9- désoxy- 9a- aza- 9a -méthyl- 9a- homoérythromycine A. Son poids moléculaire est de 749,0.

Mécanisme d'action

L'azithromycine se lie à l'ARNr 23S de la sous-unité ribosomale 50S. L'azithromycine bloque la synthèse de la protéine en inhibant l'étape de transpeptidation/translocation de la synthèse de la protéine, et en inhibant l'assemblage de la sous-unité ribosomale 50S.

Électrophysiologie cardiaque

L'allongement de l'intervalle QTc a été étudié dans le cadre d'une étude parallèle, randomisée et contrôlée contre placebo portant sur 116 sujets en bonne santé ayant reçu de la chloroquine (1 000 mg) seule ou en combinaison avec de l'azithromycine (500 mg, 1 000 mg et 1 500 mg une fois par jour). La coadministration de l'azithromycine allongeait l'intervalle QTc en proportion de la dose et de la concentration. Par rapport à la chloroquine seule, les hausses maximales de la moyenne (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) du QTcF étaient de 5 (10) ms, 7 (12) ms et 9 (14) ms avec la coadministration de 500 mg, 1 000 mg et 1 500 mg d'azithromycine, respectivement.

Mécanisme de résistance

Selon les constatations, les deux mécanismes de résistance les plus fréquents aux macrolides, y compris à l'azithromycine, sont la modification de la cible (très souvent par méthylation de l'ARNr 23S) et l'extrusion active. L'apparition de ces mécanismes de résistance varie d'une espèce à l'autre, et la fréquence de résistance au sein d'une même espèce varie en fonction du lieu géographique.

La principale modification ribosomale qui provoque la réduction de la liaison des macrolides est la déméthylation (N)-6 post-transcriptionnelle de l'adénine au nucléotide A2058 (système de numération de *E. coli*) de l'ARNr 23S réalisé par les méthylases encodées par le gène *erm* (érythromycine ribosome méthylase).

Les modifications ribosomales conduisent souvent à une résistance croisée (phénotype MLS_B) aux autres classes d'antibiotiques dont les sites de liaison ribosomale recouvrent ceux des macrolides : les lincosamides (notamment la clindamycine) et les streptogramines de type B (qui

comprennent par exemple la quinupristine, un composant de la combinaison quinupristine/dalfopristine). Divers gènes *erm* sont présents dans différentes espèces bactériennes, en particulier les *streptocoques* et les *staphylocoques*. La sensibilité aux macrolides peut également être influencée par des changements mutationnels moins fréquents au sein des nucléotides A2058 et A2059, ainsi qu'à certaines autres positions de l'ARNr 23S, ou dans les protéines L4 et L22 de la plus grande sous-unité ribosomale.

Les pompes à extrusion sont présentes chez un certain nombre d'espèces, dont certaines sont Gram-négatif, telles que *Haemophilus influenzae* (où elles peuvent provoquer des concentrations minimales inhibitrices [CMI] intrinsèquement supérieures) et les staphylocoques. Chez les streptocoques et les entérocoques, une pompe à extrusion qui reconnaît les atomes 14- et 15- des macrolides (comprenant respectivement l'érythromycine et l'azithromycine) est codée par les gènes *mef* (A).

Méthodologie pour déterminer la sensibilité *in vitro* des bactéries à l'azithromycine

Réaliser un antibiogramme au moyen de méthodes de laboratoire standard, par exemple celles décrites par le *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Il s'agit notamment de la méthode de la dilution (détermination de la CMI) et de l'antibiogramme par diffusion avec des disques.

Le CLSI et le Comité européen pour les tests d'antibiorésistance (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) fournissent des critères d'interprétation pour ces méthodes.

D'après différentes études, il est recommandé de tester *in vitro* l'azithromycine dans un environnement aérobie afin de garantir le pH physiologique du milieu de croissance. Les pressions élevées de CO₂, souvent utilisées pour les streptocoques et les bactéries anaérobies, et parfois pour d'autres espèces, se traduisent par une réduction de pH du milieu. Cela a un effet négatif significatif sur l'action apparente de l'azithromycine et des autres macrolides.

L'EUCAST a également établi les concentrations critiques pour la sensibilité à l'azithromycine à partir de la détermination des CMI. Les critères de sensibilité de l'EUCAST sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Concentrations critiques pour la sensibilité à l'azithromycine

	CMI (mg/l)	
	Sensible	Résistant
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
Streptocoque β hémolytique ^a	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

^a Inclut les groupes A, B, C, G.

EUCAST = Comité européen pour les tests d'antibiorésistance (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) ; CMI = Concentration minimale inhibitrice.

Spectre antibactérien

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la région géographique et au cours du temps pour une espèce donnée. Il est donc préférable de disposer d'informations locales sur la résistance, en particulier dans le traitement d'infections graves. Au besoin, il convient de demander l'avis d'un spécialiste lorsque la prévalence locale de souches résistantes est telle que l'utilité d'agents antibactériens est remise en cause, dans certains types d'infections.

L'azithromycine a montré une résistance croisée à des bactéries gram-positif résistantes à l'érythromycine. Comme décrit ci-dessus, certaines modifications ribosomales conduisent à une résistance croisée aux autres classes d'antibiotiques dont les sites de liaison ribosomale recouvrent ceux des macrolides : les lincosamides (notamment la clindamycine), et les streptogramines de type B (qui comprennent par exemple la quinupristine, un composant de la combinaison quinupristine/dalfopristine). Au fil du temps, une baisse de la sensibilité aux macrolides a été observée, en particulier avec *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*, mais aussi avec les streptocoques du groupe viridans et *Streptococcus agalactiae*.

Organismes généralement sensibles à l'azithromycine :

Bactéries aérobies facultatives Gram positif (isolats sensibles à l'érythromycine) : *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*^{*}, *S. pneumoniae*^{*}, *Streptococcus pyogenes*^{*}, autres streptocoques hémolytiques β (groupes C, F, G) et streptocoques du groupe *viridans*. Les bactéries résistantes aux macrolides sont isolées relativement fréquemment parmi les bactéries aérobies facultatives Gram positif, en particulier parmi *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline (SPRP).

Bactéries aérobies facultatives Gram négatif : *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi*^{*}, *Haemophilus influenzae*^{*}, *Haemophilus parainfluenzae*^{*}, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*^{*}, and *Neisseria gonorrhoeae*^{*}. Bien que l'azithromycine ait été utilisée pour traiter les infections par *Salmonella enterica*, les espèces *Pseudomonas* et la plupart des *Enterobacteriaceae* présentent une résistance inhérente à l'azithromycine.

Anaérobies : *Clostridium perfringens*, espèces *Peptostreptococcus* et *Prevotella bivia*.

Autres espèces bactériennes : *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*^{*}, *Mycoplasma pneumoniae*^{*}, *Treponema pallidum*, et *Ureaplasma urealyticum*. Pathogènes opportunistes associés à l'infection par le VIH : MAC^{*} et les microorganismes eucaryotes *Pneumocystis jirovecii* et *Toxoplasma gondii*.

* Des études cliniques ont montré l'efficacité de l'azithromycine contre les espèces décrites ci-dessus.

Population pédiatrique

Suite à l'évaluation d'études menées chez les enfants, l'utilisation de l'azithromycine n'est pas recommandée pour le traitement du paludisme, que ce soit en monothérapie ou en association avec des médicaments à base de chloroquine ou d'artémisinine, puisqu'une non-infériorité par rapport aux médicaments antipaludiques, recommandés dans le traitement du paludisme sans complication, n'a pas été démontrée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'azithromycine s'avère plus stable au pH gastrique que l'érythromycine.

Après administration par voie orale chez l'homme, l'azithromycine est largement et rapidement distribuée dans tout l'organisme. Le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures.

Distribution

Chez l'animal, des concentrations élevées d'azithromycine ont été observées dans les phagocytes. De plus, dans les modèles expérimentaux, des concentrations d'azithromycine plus élevées sont libérées par les phagocytes activés comparés à ceux qui ne sont pas activés. Chez l'animal, cela induit la présence de fortes concentrations d'azithromycine sur le site d'infection.

Les études pharmacocinétiques chez l'homme ont montré la présence d'un taux d'azithromycine, dans les tissus, supérieur à celui observé dans le plasma (jusqu'à 50 fois la concentration plasmatique maximale observée dans le plasma). Le médicament est donc fortement distribué au niveau des tissus. La concentration dans les organes cibles tels que les poumons, les amygdales et la prostate, dépasse la CMI₉₀ pour les pathogènes les plus courants, après une administration orale unique de 500 mg.

Élimination

La demi-vie 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 éliminés dans les urines après 3 jours en tant que molécule inchangée, en grande partie dans les 24 premières heures. Après administration orale, la molécule est principalement éliminée par voie biliaire sous sa forme inchangée. Des concentrations très élevées de la substance inchangée ont été observées dans la bile chez l'homme ainsi que 10 métabolites, dont les derniers étaient formés par des processus de N- et O-déméthylation, par l'hydroxylation de la désosamine, par le cycle aglycone et par clivage du conjugué cladinose. Des études réalisées par HPLC et par la méthode microbiologique pour évaluer les concentrations tissulaires de ces métabolites ont montré qu'ils ne jouent aucun rôle dans l'activité antimicrobienne de l'azithromycine.

Pharmacocinétique dans des groupes de patients spécifiques

Sujet âgé

Une étude menée sur des volontaires en bonne santé a montré qu'après une administration thérapeutique sur 5 jours, les valeurs ASC étaient légèrement supérieures chez les sujets âgés (> 65 ans) comparées à celles relevées chez les volontaires plus jeunes (< 40 ans), mais ces résultats ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs et, par conséquent, aucun ajustement posologique n'est requis.

Altération de la fonction rénale

Après une administration unique de 1 gramme d'azithromycine par voie orale, aucun effet pharmacocinétique n'a été observé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée (DFG 10 - 80 ml/min). Des différences statistiquement significatives ont été observées avec les valeurs suivantes : ASC₀₋₁₂₀ (8,8 µg-h/ml vs 11,7 µg-h/ml), C_{max} (1,0 µg/ml vs 1,6 µg/ml) et CL_r (2,3 ml/min/kg vs 0,2 ml/min/kg) entre le groupe souffrant d'insuffisance rénale grave (DFG < 10 ml/min) et celui présentant une fonction rénale normale.

Altération de la fonction hépatique

L'expérience avec l'azithromycine utilisée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère (classe A) à modérée (classe B) n'a révélé aucun signe d'un changement significatif de la pharmacocinétique sérique de l'azithromycine par rapport aux patients présentant une fonction hépatique normale. Chez ces patients, l'élimination urinaire de l'azithromycine semblait augmenter, probablement pour compenser la clairance hépatique réduite.

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans des études réalisées chez l'animal avec de fortes doses, 40 fois supérieures à la dose maximale utilisée dans la pratique clinique, il a été observé que l'azithromycine provoque une phospholipidose réversible, généralement sans conséquences toxicologiques évidentes. Il a été démontré que l'effet était réversible après l'arrêt du traitement à l'azithromycine. La portée de ces résultats chez l'animal et chez l'homme est inconnue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate tribasique de sodium anhydre, hydroxypropylcellulose, gomme de xanthane, arôme de cerise, crème de vanille, arôme de banane, **saccharose**.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Une fois reconstituée, la poudre pour solution buvable peut être conservée à 30 °C pendant 5 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne requiert aucune précaution particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité contenant 600 mg ou 900 mg de principe actif, avec bouchon de protection et doseur.

Après reconstitution, la suspension contient 200 mg/5 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

PREPARATION ET ADMINISTRATION DE LA SUSPENSION

- Remuer le flacon contenant la poudre avant d'ajouter l'eau.
- Remplir le gobelet doseur situé sur le bouchon avec de l'eau jusqu'à atteindre le trait, et ce une seule fois.

La ligne correspond à :

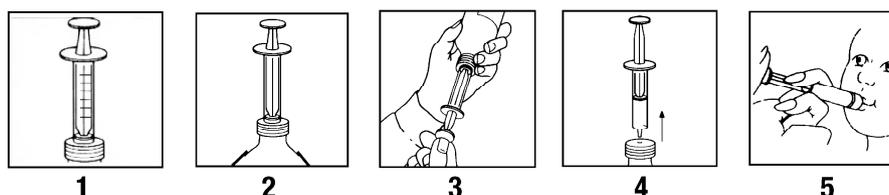
- 9 ml d'eau pour le flacon à 600 mg
- 12 ml d'eau pour le flacon à 900 mg
- Verser dans le flacon l'eau contenue dans le doseur.
- Bien agiter jusqu'à ce que toute la poudre passe en suspension.

Après reconstitution, la suspension contient 40 mg d'azithromycine par ml (correspondant à 200 mg pour une dose de 5 ml).

Toujours bien agiter la suspension avant utilisation.

La suspension reconstituée doit être administrée à l'aide de la seringue doseuse graduée fournie dans la boîte.

MODE D'EMPLOI DE LA SERINGUE DOSEUSE GRADUÉE



1. La seringue est étalonnée en mg et en ml de médicament, et en poids (en kg) de l'enfant.

2. Dévisser le bouchon en plastique et insérer dans le flacon la seringue avec l'adaptateur.
3. Prélever la quantité prescrite de suspension.
4. Retirer la seringue de l'adaptateur.
5. Administrer la suspension directement dans la bouche de l'enfant avec la seringue.

Refermer le flacon avec son bouchon. Rincer la seringue graduée.

N.B.

Pour traiter l'otite moyenne aiguë chez les enfants pesant moins de 15 kg, la dose de 30 mg/kg peut être prise en une seule administration. Pour cela, remplir la seringue graduée autant de fois que nécessaire pour atteindre la dose prescrite.

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Titulaire :

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

Fabricant :

Haupt Pharma Latina S.r.l.
S.S. 156 Km.
47,600 –Borgo San Michele
04100 Latina

Présentations :

Zithromax 200mg/5ml poudre pour suspension buvable en flacon de 22,5 ml en polyéthylène
Zithromax 200mg/5ml poudre pour suspension buvable en flacon de 15 ml en polyéthylène

Représentant local :

Pfizer Afrique de l'Ouest

Adresse administrative :

Pfizer Afrique de l'Ouest
Regus Plateau 3rd Floor
Azur 15 Building
12 Boulevard Djily Mbaye
Dakar Sénégal BP 3857 Dakar RP

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

9. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

14 avril 2021