

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AZIX 600 mg (40 mg/ml) poudre pour suspension buvable FI/15 ml
AZIX 900 mg (40 mg/ml) poudre pour suspension buvable FI/22,5 ml
AZIX 1200 mg (40 mg/ml) poudre pour suspension buvable FI/30 ml
AZIX 1500 mg (40 mg/ml) poudre pour suspension buvable FI/37,5 ml

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour 1 ml :

Azithromycine dihydraté41.92 mg
(équivalent à 40 mg d'azithromycine anhydre)

Excipient à effet notoire : Saccharose, glucose, sodium, sulfite

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'azithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêtalactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé, chez l'enfant à partir de 3 ans.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Posologie

Enfant :

20 mg/kg/jour, en une prise unique journalière, sans dépasser la posologie adulte (500 mg/jour), pendant 3 jours.

Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité plusieurs jours après la dernière prise.

Même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Mode d'administration :

Le traitement se déroule sur 3 jours avec une seule prise par jour.

La suspension buvable peut être administrée pendant ou en dehors des repas.

Agiter vigoureusement le flacon afin de détacher la poudre du fond.

Administrer uniquement après reconstitution de la suspension : ajouter à la poudre contenue dans le flacon une quantité suffisante d'eau mesurée à l'aide du godet verseur.

Il est nécessaire d'agiter le flacon avant chaque utilisation.

La dose à administrer doit être prélevée à l'aide de la seringue pour administration orale graduée en kg. Ainsi le poids indiqué correspond à la dose pour une prise.

- Si l'enfant pèse moins de 25 kg : la posologie journalière est variable selon le poids de l'enfant (20 mg/kg/jour). Par exemple, la graduation 15 sur la seringue correspond à la dose à administrer pour un enfant de 15 kg, et la graduation 20 sur la seringue correspond à la dose à administrer pour un enfant de 20 kg.

Si l'enfant pèse 25 kg ou plus : dans tous les cas, la posologie journalière est fixe (500 mg/jour), ce qui correspond à la graduation « 25 kg = dose max/jour » sur la seringue.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- Antécédents de réaction allergique à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout autre macrolide, au kétolide ou à l'un des excipients (cf Composition).
- Association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Interactions).
- Association avec le cisapride (cf Interactions).
- Association avec la colchicine (cf Interactions).
- Insuffisance hépatique sévère

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Prolongation de l'intervalle QT :

Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec les macrolides, dont l'azithromycine (cf Effets indésirables). Dans la mesure où les situations suivantes peuvent amener à un risque accru d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointes) susceptible d'entraîner un décès, la prudence est de rigueur lors du traitement par azithromycine de patients :

- Présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté.
- Recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT (cf Interactions).
- Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave.

Les femmes et les patients âgés peuvent aussi être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT.

Hypersensibilité :

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques (rarement fatales) ont été rapportées. La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement.

Réactions cutanées :

De plus, des réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital telles que des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées. Les patients doivent être prévenus de la surveillance des effets cutanés ainsi que des signes et symptômes évocateurs qui apparaissent généralement dans les premières semaines de traitement. En cas de symptômes évocateurs (par ex. éruption progressive cutanée souvent associée à des lésions ou cloques au niveau des muqueuses), l'azithromycine doit être immédiatement arrêtée. Il est recommandé de ne pas réintroduire ce traitement.

Hépatotoxicité :

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère ni chez les patients atteints de cholestase sévère.

Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine (cf Effets indésirables). Certains patients pouvaient avoir eu une pathologie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

Des examens de la fonction hépatique devront être réalisés immédiatement en cas de survenue de signes ou de symptômes d'une altération de la fonction hépatique, tels que la survenue rapide d'une asthénie associée à un ictère, des urines foncées, une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique. La prise d'azithromycine doit être immédiatement interrompue en cas d'apparition de dysfonction hépatique.

Diarrhées associées à Clostridium difficile :

Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques, y compris l'azithromycine. Leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement par antibiotiques modifie la flore du côlon, conduisant ainsi à une prolifération excessive de *C. difficile*.

C. difficile produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. Ces souches productrices de toxines augmentent la morbidité et la mortalité, les infections pouvant être réfractaires au traitement antibiotique et nécessiter une colectomie. La présence d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients développant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

Myasthénie :

Des exacerbations de symptômes de la myasthénie et de nouvelles poussées du syndrome myasthénique ont été rapportées chez les patients sous azithromycine (cf Effets indésirables).

Surinfection :

Comme avec tous les antibiotiques, la surveillance de signes de surinfection par des organismes non sensibles, incluant les champignons, est recommandée.

Dérivés de l'ergot de seigle :

En cas de traitement par les dérivés de l'ergot de seigle, certains antibiotiques macrolides administrés concomitamment ont précipité l'ergotisme. Il n'y a pas de données quant à une éventuelle interaction entre l'ergot de seigle et l'azithromycine. Cependant, compte tenu du risque théorique d'ergotisme, les dérivés de l'ergot de seigle et l'azithromycine ne doivent pas être administrés conjointement (cf Contre-indications, Interactions).

Sténose hypertrophique du pylore du nourrisson :

Des cas de sténose hypertrophique du pylore du nourrisson ont été rapportés avec l'utilisation d'azithromycine chez le nouveau-né (traitement jusqu'à 42 jours de vie). Les parents et le personnel soignant doivent être informés de contacter le médecin en cas de vomissements ou de survenue d'une hyperréactivité à la nourriture.

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min), une augmentation de 33 % de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée. Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente.

Liés aux excipients :

- Ce médicament contient du saccharose et du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

- Ce médicament contient 775.07 mg de saccharose par 1 ml de suspension reconstituée, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par ml de suspension, c'est-à-dire « sans sodium ».

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

Contre-indiquées :

- Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.
- Dihydroergotamine (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).
- Ergotamine (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergotamine).

Déconseillées :

- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Atorvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.
- Digoxine : élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, notamment antiarythmiques de classe Ia (ex : quinidine), de classe III (ex : amiodarone, sotalol), antipsychotiques (ex : phénothiazines, pimozide), antidépresseurs tricycliques (ex : citalopram), certaines fluoroquinolones (ex : moxifloxacine, lévofloxacine). L'hypokaliémie (médicaments hypokaliémiant) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- Antivitamines K : augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son

traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse :

1^{er} trimestre :

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. En effet, bien que les données animales chez le rongeur ne mettent pas en évidence d'effet malformatif, les données cliniques sont insuffisantes.

A partir du 2^e trimestre :

En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'azithromycine peut être envisagée à partir du 2^e trimestre de la grossesse si besoin. En effet, bien qu'elles soient limitées, les données cliniques sont rassurantes en cas d'utilisation au-delà du 1^{er} trimestre.

Allaitement :

L'azithromycine est excrétée dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre ou de s'abstenir du traitement avec en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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

Il n'y a pas de données suggérant que l'azithromycine pourrait avoir un effet sur l'aptitude des patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter des effets indésirables tels qu'une sensation vertigineuse, une somnolence, certains troubles visuels ou auditifs au cours du traitement par azithromycine. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché par systèmes organes et fréquence. Les fréquences de groupe sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables possiblement ou probablement liés à l'azithromycine selon l'expérience au cours des essais cliniques et la surveillance après la mise sur le marché :

Classe de systèmes organes	
Fréquence	Effets indésirables
<i>Infections et infestations</i>	
Peu fréquent	Candidose, infection vaginale, pneumonie, infection fongique, infection bactérienne, pharyngite, gastroentérite, trouble respiratoire, rhinite, candidose buccale
Fréquence	Colite pseudomembraneuse (cf Mises en garde et Précautions d'emploi)

indéterminée	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Peu fréquent	Leucopénie, neutropénie, éosinophilie
Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie, anémie hémolytique
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Peu fréquent	Angio-œdème, hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Peu fréquent	Anorexie
<i>Affections psychiatriques</i>	
Peu fréquent	Nervosité, insomnie
Rare	Agitation
Fréquence indéterminée	Agressivité, anxiété, délire, hallucination
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Sensation vertigineuse, somnolence, dysgueusie, paresthésie
Fréquence indéterminée	Syncope, convulsion, hypoesthésie, hyperactivité psychomotrice, anosmie, agueusie, parosmie, myasthénie (cf Mises en garde et Précautions d'emploi)
<i>Affections oculaires</i>	

Peu fréquent	Troubles visuels
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	
Peu fréquent	Troubles de l'oreille, vertiges
Fréquence indéterminée	Troubles de l'audition incluant surdité et/ou acouphènes
<i>Affections cardiaques</i>	
Peu fréquent	Palpitations
Fréquence indéterminée	Torsades de pointes, arythmie dont tachycardie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde et Précautions d'emploi)
<i>Affections vasculaires</i>	
Peu fréquent	Bouffée de chaleur
Fréquence indéterminée	Hypotension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Vomissements, douleur abdominale, nausées
Peu fréquent	Constipation, flatulence, dyspepsie, gastrite, dysphagie, distension abdominale, bouche sèche, éructation, ulcération buccale, ptyalisme
Fréquence indéterminée	Pancréatite, décoloration de la langue

<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Rare	Anomalie de la fonction hépatique, ictère cholestatique
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort), hépatite fulminante, nécrose hépatique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Peu fréquent	Rash, prurit, urticaire, dermatite, sécheresse cutanée, hyperhidrose
Rare	Réaction de photosensibilité
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>	
Peu fréquent	Ostéoarthrite, myalgie, dorsalgie, cervicalgie
Fréquence indéterminée	Arthralgie
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Peu fréquent	Dysurie, douleur rénale
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
Peu fréquent	Métrorragie, trouble testiculaire
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Peu fréquent	Œdème, asthénie, malaise, fatigue, œdème du visage, douleur thoracique, fièvre, douleur, œdème périphérique

<i>Investigations</i>	
Fréquent	Diminution de la numération lymphocytaire, augmentation de la numération des éosinophiles, diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang, basophiles augmentés, monocytes augmentés, neutrophiles augmentés
Peu 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 glucose, augmentation des plaquettes, diminution de l'hématocrite, augmentation des bicarbonates, taux de sodium anormal
<i>Lésions et intoxications</i>	
Peu fréquent	Complication post-procédure

4.9. Surdosage

Les effets indésirables observés avec des doses plus importantes que les doses recommandées étaient similaires à ceux observés aux doses recommandées.

Conduite à tenir en cas de surdosage :

Lavage gastrique et traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique (code ATC : J01FA10 ; J : anti-infectieux).

Antibiotique de la famille des macrolides.

L'azithromycine est la première molécule de la classe des antibiotiques des azalides (famille des macrolides).

L'azithromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ et $R > 4 \text{ mg/l}$. La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France ($> 10 \%$; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobie à Gram + : *Bacillus cereus*, *Corynebacterium diphtheriae*, entérocoques (50 - 70 %), *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus méti-S*, *Staphylococcus méti-R**

- (70 - 80 %), streptococcus B, streptococcus non groupable (30 - 40 %), Streptococcus pneumoniae (35 - 70 %), Streptococcus pyogenes (16 - 31 %).
- Aérobie à Gram - : Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter, legionella, moraxella.
 - Anaérobies : actinomyces, bacteroides (30 - 60 %), eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus (30 - 40 %), porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes.
 - Autres : Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella, leptospires, Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum.
- Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :*
- Aérobie à Gram - : haemophilus, Neisseria gonorrhoeae.
 - Anaérobies : Clostridium perfringens.
 - Autres : Ureaplasma urealyticum.
- Espèces résistantes :*
- Aérobie à Gram + : Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides.
 - Aérobie à Gram - : acinetobacter, entérobactéries, pseudomonas.
 - Anaérobies : fusobacterium.
 - Autres : Mycoplasma hominis.

* La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Électrophysiologie cardiaque :

L'allongement de l'intervalle QTc a été étudié dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, menée sur 116 volontaires sains recevant de la chloroquine (1000 mg) seule ou en association avec de l'azithromycine (500 mg, 1000 mg et 1500 mg une fois par jour). L'administration concomitante d'azithromycine a entraîné un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la dose et de la concentration. Lorsque l'on compare les résultats observés entre les volontaires sains recevant de la chloroquine associée à l'azithromycine et ceux recevant de la chloroquine seule, il a été observé que les moyennes maximales (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) de l'intervalle QTcF étaient augmentées respectivement de 5 (10) ms, de 7 (12) ms et de 9 (14) ms avec des doses d'azithromycine de 500 mg, 1000 mg et 1500 mg.

Population pédiatrique :

Suite à l'évaluation des études menées chez l'enfant, 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, car la non-infériorité aux médicaments antipaludiques recommandés dans le traitement du paludisme non compliqué n'a pas été établie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption, distribution :

L'azithromycine est rapidement absorbée après administration orale.

L'absorption de la suspension n'est pas influencée par la prise de nourriture.

Le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures.

Les études cinétiques ont mis en évidence des taux tissulaires d'azithromycine très supérieurs aux taux plasmatiques (pouvant atteindre 50 fois la concentration plasmatique maximale), reflétant la forte affinité tissulaire de la molécule. Il en ressort également que l'exposition globale à 1,5 g d'azithromycine administrée sur 3 jours ou sur 5 jours est similaire.

La demi-vie terminale d'élimination plasmatique, fidèle reflet de la demi-vie de déplétion tissulaire, est de 2 à 4 jours.

L'azithromycine est largement distribuée dans l'organisme : après prise unique de 500 mg, les concentrations observées dans les tissus cibles dépassent les CMI 90 des germes le plus souvent en cause dans les infections pulmonaires, amygdaliennes ou prostatiques.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de l'azithromycine sur les bactéries intracellulaires.

Dans les infections expérimentales, en phase active de phagocytose, les quantités d'azithromycine relarguées sont plus importantes que lors de la phase quiescente.

Chez l'animal, cela conduit à la présence de fortes concentrations d'azithromycine au site de l'infection.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Élimination :

L'azithromycine est retrouvée principalement sous forme inchangée dans la bile et les urines.

Le foie est la principale voie de biotransformation de l'azithromycine, par N-déméthylation.

La voie principale d'élimination est biliaire.

Il existe également une élimination urinaire mineure du produit. Lors d'un traitement d'une durée de 5 jours, le produit a pu être retrouvé dans les urines des 24 heures jusqu'à 3 semaines après la prise.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité à doses répétées conduites chez le rat et le chien, une phospholipidose (accumulation de phospholipides intracellulaires) a été observée dans plusieurs tissus (rétine, foie, ganglion de la racine dorsale, vésicule biliaire, reins, plexus choroïde, rate, pancréas). Une phospholipidose a été observée à un degré similaire dans les tissus de rats et de chiens nouveau-nés. Cet effet était réversible après l'arrêt du traitement. La signification de ces résultats chez l'animal et chez l'homme est inconnue.

L'azithromycine ne s'est pas montrée génotoxique dans une batterie d'études appropriées. Les études de toxicité vis-à-vis des fonctions de reproduction n'ont pas mis en évidence d'effet délétère sur le développement embryofœtal chez la souris et le rat, et sur le développement postnatal chez le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Pour 1 ml :

Hydroxypropyl cellulose, gomme xanthane, phosphate disodique anhydre, arôme banane, arôme cerise, arôme crème de vanille, saccharose.

6.2. Incompatibilités

<Sans objet>

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Après reconstitution, la suspension se conserve au maximum 5 jours à une température ne dépassant pas + 25 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Flacon en PEHD + Capsule sécurité enfant inviolable en PE + insert pipette en LDPE* + Pipette dont le piston est en HDPE et le corps en PP + godet doseur PP.

* : AZIX 1200 mg et AZIX 1500 mg.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoires PHARMAGHREB

Z.I. ARIANA AÉROPORT

BP7 – 1080 CEDEX TUNIS - TUNISIE

TEL : 00 (216) 71.940.300

FAX : 00 (216) 71.940.309

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AZIX 600 mg (40 mg/ml) poudre pour suspension buvable FI/15 ml : 9013602

AZIX 900 mg (40 mg/ml) poudre pour suspension buvable FI/22,5 ml : 9013603

AZIX 1200 mg (40 mg/ml) poudre pour suspension buvable FI/30 ml : 9013604

AZIX 1500 mg (40 mg/ml) poudre pour suspension buvable FI/37,5 ml : 9013605

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

AZIX 600 mg (40 mg/ml) poudre pour suspension buvable FI/15 ml : AMM du 04/12/2014

AZIX 900 mg (40 mg/ml) poudre pour suspension buvable FI/22,5 ml : AMM du 04/12/2014

AZIX 1200 mg (40 mg/ml) poudre pour suspension buvable FI/30 ml : AMM du 26/06/2018

AZIX 1500 mg (40 mg/ml) poudre pour suspension buvable FI/37,5 ml : AMM du 26/06/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

19/11/2019

11. DOSIMETRIE

<Sans objet>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Uniquement sur ordonnance

Tableau A (liste I)