

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Macrolyn®

Azithromycine

1.1 Dosage 500 mg

1.2 Forme pharmaceutique comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg d'azytromycine sous forme de d'azithromycine dihydratée.

Excipient(s) à effet notoire :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Comprimés pelliculés

Comprimé blanc oblongue pelliculé avec Azitro gravé d'un côté et une ligne de sécabilité sur l'autre côté.

Boîte de 3 comprimés.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Macrolyn est indiqué dans le traitement des infections légères à modérées causées par des micro-organismes sensibles impliquées dans les affections suivantes :

- sinusite bactérienne aiguë (diagnostiqué adéquate),
- otite moyenne bactérienne aiguë (diagnostiqué adéquate),
- pharyngite, tonsillite,
- exacerbation aiguë de bronchite chronique (diagnostiqué adéquate),

- bronchite bactérienne aiguë,
- pneumonie acquise en communauté (PAC) moyenne à modérée,
- infections non compliquées de la peau et tissu sous-cutané,
- urétrite et cervicite non compliquées dues à *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*

Il est conseillé de tenir compte des directives officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Urétrite et cervicite non compliquées dues à *Chlamydia trachomatis* : 1000 mg en prise orale unique.

Pour les souches sensibles de *Neisseria gonorrhoeae*, la dose recommandée est de 1000 ou 2000 mg d'azithromycine en association avec 250 ou 500 mg de ceftriaxone, conformément aux directives locales de traitement clinique. Pour les patients allergiques à la pénicilline et / ou aux céphalosporines, les prescripteurs doivent consulter les directives de traitement locales.

Pour toutes les autres indications, la dose est de 1500 mg, à administrer à raison de 500 mg par jour pendant trois jours consécutifs.

Patients âgés

Le même dosage que chez les patients adultes est utilisé chez les patients âgés.

Étant donné que les personnes âgées peuvent être atteintes de troubles proarythmiques persistants, une prudence particulière est recommandée en raison du risque d'apparition d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients avec un taux de filtration glomérulaire à 10-80 ml/min. La prudence est de mise lorsque l'azithromycine est administrée à des patients avec un taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min.

Insuffisance hépatique

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Étant donné que l'azithromycine est

métabolisée dans le foie et excrétée dans la bile, le médicament ne doit pas être administré aux patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave. Aucune étude n'a été menée concernant le traitement de tels patients par l'azithromycine.

Population pédiatrique

Les comprimés de Macrolyn ne devraient pas être utilisés chez les enfants pesant moins de 45 kg.

Mode d'administration

Les comprimés de Macrolyn sont à utiliser par voie orale et doivent être pris en une seule dose quotidienne.

Les comprimés Macrolyn peuvent être pris 1 heure avant ou 2 heures après les repas avec un demi verre d'eau.

4.3 Contre-indications

L'azithromycine est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité à l'azithromycine, 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, des réactions allergiques graves, notamment l'œdème angioneurotique et de l'anaphylaxie (rarement mortels), et des réactions dermatologiques incluant un syndrome de Stevens Johnson et une nécrolyse épidermique toxique (rarement fatales) ont été décrits dans de rares cas. Certaines de ces réactions à l'azithromycine ont provoqué des symptômes récurrents, nécessitant un prolongement de la période de surveillance et de la durée du traitement.

Hépatotoxicité

Le foie étant la voie principale d'élimination de l'azithromycine, son utilisation se fera avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique important. Des cas d'hépatite fulminante mettant potentiellement en jeu le pronostic

vital par insuffisance hépatique ont été rapportés sous azithromycine. Quelques patients pourraient avoir eu une maladie hépatique préexistante ou pourraient avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques. En cas de signes et symptômes de dysfonctionnement hépatique, tels qu'une asthénie se développant rapidement, associée à de la jaunisse, de l'urine foncée, une tendance aux saignements ou de l'encéphalopathie hépatique, des tests/investigations du fonctionnement hépatique doivent être exécutés immédiatement. L'administration d'azithromycine doit être arrêtée lorsqu'un dysfonctionnement hépatique apparaît.

Les 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.

Allongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT

Un allongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT, en relation avec le risque de développement d'une arythmie cardiaque et de torsades de pointes, a été observé dans le traitement avec des macrolides. Un effet similaire ne peut pas être exclu pour l'azithromycine chez des patients présentant un risque élevé d'allongement de la repolarisation cardiaque.

L'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des troubles du rythme cardiaque tels que:

- Allongement congénital ou documenté de l'intervalle QT.
- Actuellement sous traitement par d'autres substances actives connues pour prolonger l'intervalle QT comme les antiarythmiques des classes IA et III, la cisapride et la terfénaire.
- Perturbation de l'équilibre électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Bradycardie cliniquement significative, arythmie cardiaque ou insuffisance cardiaque grave.

Surinfection

Comme pour toute préparation antibiotique, il est recommandé de rester attentif à d'éventuels signes de surinfection par des germes non sensibles, y compris des champignons.

Diarrhée associée au *Clostridium difficile* (DACD)

Des cas de diarrhée associée au *Clostridium difficile* ont été rapportés avec l'utilisation de presque tous les agents antibactériens, y compris l'azithromycine, et leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Un traitement aux agents antibactériens modifie la flore habituelle du côlon, ce qui entraîne une prolifération de *C. difficile*. Les toxines A et B produites par *C. difficile* contribuent au développement de la diarrhée. Les souches productrices d'hypertoxines de *C. difficile* sont responsables de morbidité et de mortalité accrues, étant donné que ces infections peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien et nécessiter une colectomie. Le diagnostic d'une DACD doit être envisagé chez tous les patients souffrant de diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Une anamnèse médicale minutieuse doit être réalisée car il a été rapporté que la DACD peut se développer plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Infections à streptocoques

La pénicilline est généralement le premier choix pour le traitement de la pharyngite / amygdalite due à *Streptococcus pyogenes* ainsi que pour la prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu. L'azithromycine est généralement efficace contre *Streptococcus* dans l'oropharynx, mais il n'existe pas de données permettant de démontrer l'efficacité de l'azithromycine dans la prévention du rhumatisme articulaire aigu.

Insuffisance rénale

Chez les patients avec un taux de filtration glomérulaire de moins de 10 ml/min, une augmentation de 33 % de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée.

Myasthénie grave

Des exacerbations des symptômes de myasthénie grave et de nouvelles poussées du syndrome de myasthénie ont été rapportées chez les patients sous azithromycine.

Diabète

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Une étude pharmacocinétique investiguant les effets de l'administration simultanée d'antiacides et d'azithromycine n'a mis en évidence aucune incidence sur la biodisponibilité générale, bien que les pics sériques aient diminué d'environ 24 %. Chez des patients recevant conjointement de l'azithromycine et des antiacides, la prise de ces deux types de médicaments ne peut pas être faite simultanément.

Cétirizine

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante d'un schéma de 5 jours d'azithromycine et de cétirizine 20 mg n'a pas entraîné, à l'état d'équilibre, d'interactions pharmacocinétiques ni de modifications significatives de l'intervalle QT.

Didanosine (Didéoxyinosine)

L'administration concomitante de 1200 mg/jour d'azithromycine avec 400 mg/jour de didanosine chez 6 sujets VIH-positifs n'a pas modifié la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la didanosine, comparativement au placebo.

Digoxine et la colchicine

Il a été rapporté que l'administration concomitante de macrolides, notamment d'azithromycine, et de substrats de la glycoprotéine P, tels que la digoxine et la colchicine, entraîne une augmentation des concentrations sériques des substrats de la

glycoprotéine-P. En cas d'administration concomitante d'azithromycine et d'un substrat de la P-gp, tel que la digoxine, la possibilité d'une augmentation des concentrations sériques du substrat doit donc être prise en compte. Une surveillance clinique et un contrôle éventuel des taux sériques de digoxine doivent être exercés durant le traitement par azithromycine et après l'interruption de ce dernier.

Zidovudine

Des doses uniques de 1000 mg et des doses multiples de 1200 mg ou 600 mg d'azithromycine ont eu peu d'effets sur la pharmacocinétique plasmatique ou sur l'excrétion urinaire de la zidovudine ou de son métabolite glycuconjugué. Toutefois, l'administration de l'azithromycine a augmenté les concentrations de la zidovudine phosphorylée, le métabolite cliniquement actif, dans les cellules mononucléaires du sang périphérique. Même si la signification clinique de cette constatation n'est pas claire, elle pourrait s'avérer bénéfique pour les patients.

L'azithromycine n'interagit pas de manière significative avec le système du cytochrome hépatique P450. Il est improbable qu'elle subisse les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques observées avec l'érythromycine et les autres macrolides.

L'induction ou l'inactivation du cytochrome hépatique P450 via un complexe de métabolites cytochromes ne se produit pas avec l'azithromycine. Des études pharmacocinétiques ont été réalisées entre l'azithromycine et les médicaments suivants connus pour subir une métabolisation importante médiée par le cytochrome P450.

Atorvastatine

L'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg par jour) et d'azithromycine (500 mg par jour) n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de l'atorvastatine (selon une analyse d'inhibition de l'HMG CoA-réductase). Toutefois, des cas de rhabdomyolyse ont été observés post-commercialisation chez des patients recevant l'azithromycine en association avec des statines.

Carbamazépine

Dans une étude d'interactions pharmacocinétiques chez des volontaires en bonne santé, aucun effet significatif n'a été observé sur les taux plasmatiques de la carbamazépine ni de son métabolite actif en cas de traitement concomitant par l'azithromycine.

Cimétidine

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

Anticoagulants oraux coumariniques

Dans une étude d'interactions pharmacocinétiques, l'azithromycine n'a pas eu d'influence sur l'effet anticoagulant d'une dose unique de 15 mg de warfarine administrée à des volontaires en bonne santé. Depuis la mise sur le marché, il y a eu des rapports indiquant une potentialisation de l'effet anticoagulant suite à l'administration concomitante d'azithromycine et d'anticoagulants oraux coumariniques. Bien qu'un rapport de cause à effet n'ait pas été établi, une surveillance régulière du temps de prothrombine doit être envisagée lorsque l'azithromycine est utilisée chez des patients recevant des anticoagulants oraux coumariniques.

Cyclosporine

Dans une étude pharmacocinétique chez des volontaires en bonne santé ayant reçu 500 mg/jour d'azithromycine par voie orale pendant 3 jours puis une dose unique de 10 mg/kg de cyclosporine par voie orale, la C_{max} et l'ASC₀₋₅ consécutives de cyclosporine se sont révélées significativement élevées. En conséquence, la prudence s'impose avant d'envisager l'administration concomitante de ces médicaments. Si l'administration concomitante de ces médicaments s'impose, les taux de cyclosporine doivent être surveillés et la posologie doit être adaptée en conséquence.

Efavirenz

L'administration simultanée d'une dose unique de 600 mg d'azithromycine et de 400 mg d'éfavirenz pendant 7 jours n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.

Fluconazole

L'administration concomitante d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine n'a pas modifié la pharmacocinétique d'une dose unique de 800 mg de fluconazole.

L'exposition totale et la demi-vie de l'azithromycine étaient inchangées par l'administration simultanée de fluconazole, quoiqu'une baisse cliniquement non significative (18 %) de la C_{max} de l'azithromycine ait été observée.

Indinavir

L'administration simultanée d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine s'est avérée sans 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'interactions pharmacocinétiques chez des volontaires en bonne santé, l'azithromycine n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la méthylprednisolone.

Midazolam

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante d'azithromycine 500 mg/jour pendant 3 jours n'a pas produit de changements cliniquement significatifs de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique d'une dose unique de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir

L'administration concomitante d'azithromycine (1200 mg) et de nelfinavir à l'état d'équilibre (750 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation des

concentrations d'azithromycine. Aucun effet indésirable cliniquement significatif n'a été observé et une adaptation de la posologie n'a pas été nécessaire.

Rifabutine

L'administration simultanée d'azithromycine et de rifabutine n'a pas affecté les concentrations sériques des deux médicaments. Une neutropénie a été observée chez des patients recevant un traitement concomitant d'azithromycine et de rifabutine. Bien que la neutropénie ait été associée à l'utilisation de rifabutine, un rapport de cause à effet lié à l'administration simultanée d'azithromycine n'a pas été établi.

Sildénafil

Chez des volontaires masculins normaux en bonne santé, un effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) sur l'ASC et la Cmax, du sildénafil ou de son principal métabolite circulant n'a pas été constaté.

Terfénadine

Les études pharmacocinétiques n'ont démontré aucune interaction entre l'azithromycine et la terfénadine. De rares cas ont été rapportés pour lesquels la possibilité d'une telle interaction ne pouvait être entièrement exclue ; toutefois, aucune preuve spécifique d'une telle interaction n'a été apportée.

Théophylline

Il n'existe pas de données concernant une interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre l'azithromycine et la théophylline lors de l'administration conjointe de ces substances à des volontaires en bonne santé.

Triazolam

Chez 14 volontaires en bonne santé, l'administration concomitante d'azithromycine 500 mg au Jour 1 et de 250 mg au Jour 2 avec 0,125 mg de triazolam au Jour 2 n'a pas eu d'effets significatifs sur les variables pharmacocinétiques du triazolam, comparativement au triazolam associé au placebo.

Triméthoprim/sulfaméthoxazole

L'administration concomitante de triméthoprim/sulfaméthoxazole DS (160 mg/800 mg) pendant 7 jours avec 1200 mg d'azithromycine au Jour 7 n'a pas eu d'effet significatif sur les concentrations maximales, l'exposition totale ou l'excrétion urinaire du triméthoprim ou du sulfaméthoxazole. Les concentrations sériques de l'azithromycine étaient semblables à celles observées dans d'autres études.

4.6 Grossesse, allaitement et fertilité**Grossesse**

Aucune donnée adéquate sur l'utilisation de l'azithromycine chez la femme enceinte n'est disponible. Les études de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal ont démontré que l'azithromycine traverse la barrière placentaire, mais aucun effet tératogène n'a été observé. La sécurité de l'azithromycine n'a pas été confirmée en ce qui concerne l'utilisation de la substance active pendant la grossesse. C'est pourquoi l'azithromycine ne doit être utilisée durant la grossesse que si les bénéfices sont supérieurs aux risques.

Allaitement

Il n'existe aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée auprès de femmes allaitantes ayant caractérisé la pharmacocinétique de l'excrétion d'azithromycine dans le lait maternel. Comme le risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par l'azithromycine.

Fertilité

Au cours des études de fécondité conduites chez le rat, une diminution du nombre de gestations a été observée après l'administration d'azithromycine. La pertinence de cette observation chez l'être humain est inconnue.

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

Il n'y a pas d'évidence que l'azithromycine puisse influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'azithromycine est bien tolérée et le risque d'effets indésirables est faible.

Les effets indésirables rapportés avec l'azithromycine sont définies comme suit :

- très fréquent ($\geq 1/10$),
- fréquent (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$),
- peu fréquent (de $\geq 1/1000$ à $< 1/100$),
- rare (de $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$),
- très rare ($< 1/10000$),
- fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

| Infections et infestations | |
|--|---|
| Peu fréquent | Candidose, infection vaginale, pneumonie, infection fongique, infection bactérienne, pharyngite, gastroentérite, affection respiratoire, rhinite, candidose buccale |
| Indéterminée | Colite pseudomembraneuse |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | |
| Peu fréquent | Leucopénie, neutropénie, éosinophilie |
| Fréquence indéterminée | Thrombocytopénie, anémie hémolytique |
| Affections du système immunitaire | |
| Peu fréquent | Angio-œdème, hypersensibilité |
| Fréquence indéterminée | Réaction anaphylactique |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | |
| Peu fréquent | Anorexie |
| Affections psychiatriques | |
| Peu fréquent | Nervosité, insomnie |
| Rare | Agitation |
| Fréquence indéterminée | Agressivité, anxiété, délire, hallucination |
| Affections du système nerveux | |
| Fréquent | Maux de tête |
| Peu fréquent | Etourdissements, somnolence, dysgueusie, paresthésie |
| Fréquence indéterminée | Syncope, convulsion, hypoesthésie, hyperactivité psychomotrice, anosmie, agueusie, parosmie, myasthénie grave |
| Affections oculaires | |
| Peu fréquent | Troubles de la vision |

| Affections de l'oreille et du labyrinthe | |
|---|---|
| Peu fréquent | Affection de l'oreille, vertige |
| Fréquence indéterminée | Troubles de l'audition, surdité et/ou acouphènes inclus |
| Affections cardiaques | |
| Peu fréquent | Palpitations |
| Fréquence indéterminée | Torsades de pointes, arythmie incluant tachycardie ventriculaire, intervalle QT allongé de l'électrocardiogramme |
| Affections vasculaires | |
| Peu fréquent | Bouffées de chaleur |
| Fréquence indéterminée | Hypotension |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | |
| Peu fréquent | Dyspnée, épistaxie |
| Affections gastro-intestinales | |
| Très fréquent | Diarrhée |
| Fréquent | Vomissements, douleurs abdominales, nausées |
| Peu fréquent | Constipation, flatulence dyspepsie, gastrite, dysphagie, distension abdominale, sécheresse buccale, éructation, ulcération de la bouche, hypersécrétion salivaire |
| Fréquence indéterminée | Pancréatite, décoloration de la langue |
| Affections hépatobiliaires | |
| Peu fréquent | Hépatites |
| Rare | Fonction hépatique anormale, ictère cholestatique |
| Fréquence indéterminée | Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné le décès), hépatite fulminante, nécrose hépatique |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| Peu fréquent | Eruption cutanée, prurit, urticaire, dermatite, peau sèche, hyperhidrose |
| Rare | Réaction de photosensibilité, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) |
| Fréquence indéterminée | Syndrome de StevensJohnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe |
| Affections musculosquelettiques et systémiques | |
| Peu fréquent | Ostéoarthrite, myalgie, douleur dorsale, douleur au niveau de la nuque |
| Fréquence indéterminée | Arthralgie |
| Affections du rein et des voies urinaires | |
| Peu fréquent | Dysurie, douleur rénale |
| Fréquence indéterminée | Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle |
| Affections des organes de reproduction et du sein | |
| Peu fréquent | Métrorragie, affection testiculaire |

| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | |
|--|---|
| Peu fréquent | œdème, asthénie, malaise, fatigue, œdème facial, douleur thoracique, pyrexie, douleur, œdème périphérique |
| Investigations | |
| Fréquent | Diminution du nombre de lymphocytes, élévation du nombre d'éosinophiles, baisse du bicarbonate sanguin, élévation des basophiles, élévation des monocytes, élévation des neutrophiles |
| Peu fréquent | Elévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de la bilirubine sanguine, élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatinine sanguine, taux sanguin anormaux de potassium, élévation de la phosphatase alcaline sanguine, élévation du chlorure, élévation du glucose, élévation du nombre de plaquettes, baisse de l'hématocrite, élévation du bicarbonate, taux anormaux de sodium |
| Lésions et intoxications | |
| Peu fréquent | Complication post-interventionnelle |

4.9 Surdosage

Les effets indésirables survenus en cas d'administration de doses supérieures à la posologie recommandée étaient similaires aux effets indésirables connus à la posologie normale. En cas de surdosage, des mesures symptomatiques et de soutien général sont indiquées, si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques systémiques, macrolides

Code ATC : J01FA10

L'azithromycine appartient à la classe chimique des azalides, une sous-classe des antibiotiques qui font partie du groupe des macrolides.

Mécanisme d'action

L'action de l'azithromycine consiste dans l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes, en se liant à la sous-unité 50 S des ribosomes et en empêchant la translocation peptidique.

Mécanisme de résistance

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

L'azithromycine présente une résistance croisée avec les bactéries à Gram positif résistants à l'érythromycine.

Une diminution de la sensibilité aux macrolides dans le temps a été observée, en particulier chez *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*.

De même, une sensibilité réduite a été observée chez les streptocoques *Streptococcus viridans* et *Streptococcus agalactiae* (groupe B) vis-à-vis des autres macrolides et les lincosamides.

Concentrations critiques (breakpoints)

Les concentrations critiques déterminées par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

| organisme | Concentrations critiques (mg/ml) | |
|---|----------------------------------|-----------|
| | Sensible | Résistant |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | ≤ 1 | > 2 |
| <i>Streptococcus</i> spp. (Groupe A, B, C, G) | ≤ 0.25 | > 0.5 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ≤ 0.25 | > 0.5 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | ≤ 0.12 | > 4 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | ≤ 0.5 | > 0.5 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | ≤ 0.25 | > 0.5 |

Souches fréquemment sensibles

- Aérobie à Gram positif
 - *Staphylococcus aureus* (méthicillino-sensibles)
 - *Streptococcus pneumoniae* (méthicillino-sensibles)
 - *Streptococcus pyogenes* (groupe A)
- Aérobie à Gram négatif
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

- *Pasteurella multocida*
- *Legionella pneumophila*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- Anaérobies
 - *Clostridium perfringens*
 - *Fusobacterium* spp.
 - *Porphyromonas* spp.
 - *Prevotella* spp.
- Autres micro-organismes
 - *Chlamydia trachomatis*

Souches pour lesquelles une résistance acquise peut être un problème

- Aérobie à Gram positif
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - pénicillino-intermédiaire
 - pénicillino-résistant

Souches pour lesquelles une résistance acquise peut être un problème

- Aérobie à Gram positif
 - *Enterococcus faecalis*
 - Staphylococci MRSA, MRSE
- Anaérobies
 - Bactéroïdes fragilis groupe

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité d'azithromycine administrée par voie orale est d'environ 37 %.
Le temps nécessaire pour atteindre des pics plasmatiques est de 2 à 3 heures.

Distribution

L'azithromycine administrée par voie orale est largement distribuée dans tout le corps. Des études pharmacocinétiques ont montré que les concentrations d'azithromycine mesurées dans les tissus étaient plus élevées (jusqu'à 50 fois) par rapport à celles mesurées dans le plasma, ce qui indique une forte liaison aux tissus cellulaires.

La liaison aux protéines sériques varie en fonction de la concentration plasmatique et va de 12% à 0,5 µg / ml à 52% à 0,05 µg d'azithromycine / ml de sérum. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (VVss) a été calculé à 31,1 l / kg.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique reflète étroitement la demi-vie d'élimination des tissus de 2 à 4 jours. Environ 12% d'une dose d'azithromycine administrée par voie intraveineuse sont excrétés inchangés dans l'urine au cours des trois jours suivants. Des concentrations particulièrement élevées d'azithromycine inchangé ont été trouvées dans la bile humaine. Également dans la bile, dix métabolites d'azithromycine sans activité microbiologique ont été détectés.

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

- ***Insuffisance rénale***

Après une dose orale unique d'azithromycine 1 g, la C_{max} moyenne et l'ASC₀₋₁₂₀ ont augmenté de 5,1% et 4,2% respectivement 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 présentant une insuffisance rénale sévère, la C_{max} moyenne et l'ASC₀₋₁₂₀ ont augmenté de 61% et 33% respectivement par rapport à la normale.

- ***Insuffisance hépatique***

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

- ***Personnes âgées***

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

- **Population pédiatrique**

La pharmacocinétique a été étudiée chez des enfants âgés de 4 mois à 15 ans prenant des gélules, des granules ou une suspension. À 10 mg / kg au jour 1, puis à 5 mg / kg aux jours 2 à 5, la Cmax obtenue est légèrement inférieure à celle des adultes avec 224 µg / l chez les enfants âgés de 0,6 à 5 ans et après 3 jours de traitement et 383 µg / l chez les 6-15 ans. La t1 / 2 de 36 h chez les enfants plus âgés se situait dans la plage attendue pour les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Phospholipidose

Une phospholipidose (accumulation intracellulaire de phospholipides) a été observée dans différents tissus (par exemple œil, ganglions de la racine dorsale, foie, vésicule biliaire, rein, rate et/ou 16/19 résumé des caractéristiques du produit BEL 18F15 pancréas) de souris, de rats et de chiens ayant reçu des doses multiples d'azithromycine. Une phospholipidose a été observée dans des proportions similaires dans les tissus de rats et de chiens nouveau-nés. L'effet s'est avéré réversible à l'arrêt du traitement par azithromycine. La signification de ces observations pour les animaux et les êtres humains n'est pas connue.

Potentiel cancérigène et mutagène

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène, le médicament n'étant indiqué que pour un traitement à court terme et aucun signe indiquant une activité cancérigène. L'azithromycine n'a montré aucun potentiel mutagène dans les tests de laboratoire standard.

Toxicité pour la reproduction

Lors d'études chez l'animal concernant les effets embryotoxiques de la substance, aucun effet tératogène n'a été observé 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 un léger retard de l'ossification du fœtus et de la prise de poids de la mère. Dans les études périnatales et postnatales chez le rat, on a observé un léger retard après le traitement par 50 mg / kg / jour d'azithromycine et plus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Laurilsulfate de sodium

Stéarate de magnésium

Cellulose microcristalline

Carmellose sodique

Hydrogenophosphate de calcium

Pellicule Opadry OY-D-7233

Hypromellose

Talc

Laurilsulfate de sodium

Macrogol

Dioxyde de titane(E171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Stabilité et conditions de conservation

Durée de conservation

3 ans

Conditions de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Sans objet

6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette de PVC/PVDC/Aluminium.

Boîte contenant une plaquette de 3 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Liste I

8. FABRICANT

Deva Holding A.Ş. Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi, Karaağaç Mah, Atatürk Cad., No: 32 Kapaklı-Tekirdağ, La Turquie.

9. TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE

Mai 2019