BEL 26I21

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZITROMAX 200 mg/5 ml Poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque volume de 5 ml de poudre reconstituée pour suspension buvable contient 209,8 mg de dihydrate d'azithromycine, ce qui équivaut à 200 mg d'azithromycine base.

Excipients à effet notoire :
Chaque volume de 5 ml (200 mg) de poudre reconstituée pour suspension buvable contient 3,9 g de saccharose, 28,0 mg de glucose et 0,35 µg d'alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.
Poudre blanche à blanc cassé à l'odeur de cerise/banane légèrement vanillée.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ZITROMAX est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

Patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus, et pesant moins de 45 kg
- Pharyngite et angine aiguës streptococciques
- Sinusite aiguë bactérienne
- Otite moyenne aiguë bactérienne
- Pneumonie communautaire
- Infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous (IBAPTM)

Adultes et adolescents pesant au moins 45 kg et ne pouvant pas avaler les formes pharmaceutiques solides:
En plus des indications mentionnées ci-dessus, ce médicament est également indiqué dans le traitement des infections suivantes :
- Urétrite et cervicite dues à *Chlamydia trachomatis*
- Infection disséminée due au complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez les patients présentant une infection à VIH à un stade avancé, en association à l'éthambutol
- Prophylaxie de l'infection due au complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez les personnes infectées par le VIH présentant une restauration immunitaire inadéquate

Adultes ne pouvant pas avaler les formes pharmaceutiques solides :
- Exacerbation aiguë de bronchite chronique
- Infection génitale haute à toujours traiter en association à un ou plusieurs autres antibiotiques appropriés (par exemple, le métronidazole)

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus, pesant moins de 45 kg
L'azithromycine doit être administrée en une prise unique journalière (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Recommandations posologiques chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus, pesant moins de 45 kg

Indication	**Schéma posologique d'azithromycine**
Sinusite aiguë bactérienne Pneumonie communautaire Infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous	10 mg/kg/jour pendant 3 jours ou 10 mg/kg le jour 1, puis 5 mg/kg/jour du jour 2 au jour 5
Otite moyenne aiguë bactérienne	dose unique de 30 mg/kg ou 10 mg/kg/jour pendant 3 jours ou 10 mg/kg le jour 1, puis 5 mg/kg/jour du jour 2 au jour 5
Pharyngite et angine aiguës streptococciques	20 mg/kg/jour pendant 3 jours ou 12 mg/kg/jour pendant 5 jours
Il convient de tenir compte des schémas thérapeutiques, des posologies et de la durée du traitement tels que mentionnés dans les recommandations en vigueur pour chaque indication.	

La dose quotidienne d'azithromycine ne doit pas dépasser la dose quotidienne de 500 mg chez l'adulte, à l'exception du traitement d'une journée (dose unique) pour l'otite moyenne aiguë bactérienne, pour lequel la dose totale maximale de 1 500 mg ne doit pas être dépassée. La dose totale maximale recommandée pour tout traitement chez les patients pédiatriques pesant moins de 45 kg est de 1 500 mg, sauf dans le cas du schéma posologique sur 5 jours pour la pharyngite et angine aiguës streptococciques. Voir Tableau 2.

Tableau 2 : Doses quotidiennes maximales recommandées d'azithromycine par schéma posologique

Poids du patient (kg)	**Dose maximale d'azitromycine par jour**				
	5 mg/kg (schéma posologique sur 5 jours, du jour 2 au jour 5)	**10 mg/kg** (schéma posologique sur 3 jours ; schéma posologique sur 5 jours, le jour 1)	**12 mg/kg** (schéma posologique sur 5 jours pour la pharyngite/-amygdalite streptococcique)	**20 mg/kg** (schéma posologique sur 3 jours pour la pharyngite/amygdalite streptococcique)	**30 mg/kg** (schéma posologique à dose unique pour l'otite moyenne aiguë)
7	35 mg	70 mg	84 mg	140 mg	210 mg
8	40 mg	80 mg	96 mg	160 mg	240 mg
9	45 mg	90 mg	108 mg	180 mg	270 mg
10	50 mg	100 mg	120 mg	200 mg	300 mg
11	55 mg	110 mg	132 mg	220 mg	330 mg
12	60 mg	120 mg	144 mg	240 mg	360 mg
13	65 mg	130 mg	156 mg	260 mg	390 mg
14	70 mg	140 mg	168 mg	280 mg	420 mg
15	75 mg	150 mg	180 mg	300 mg	450 mg
16 – 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 – 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg

36 – < 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1 200 mg

Ne pas dépasser la dose quotidienne de 500 mg chez l'adulte

Le volume à administrer pour obtenir les doses ci-dessus est indiqué dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Recommandations relatives à la dose quotidienne maximale et aux volumes correspondants de la suspension buvable (200 mg/5 ml) chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus, pesant moins de 45 kg

Poids du patient (kg)	**Dose maximale d'azitromycine par jour**				
	5 mg/kg	**10 mg/kg**	**12 mg/kg**	**20 mg/kg**	**30 mg/kg**
7	1.00 ml (40 mg)+	1.75 ml (70 mg)	2.25 ml (90 mg)++	3.50 ml (140 mg)	5.25 ml (210 mg)
8	1.00 ml (40 mg)	2.00 ml (80 mg)	2.50 ml (100 mg)++	4.00 ml (160 mg)	6.00 ml (240 mg)
9	1.25 ml (50 mg)+	2.25 ml (90 mg)	2.75 ml (110 mg)++	4.50 ml (180 mg)	6.75 ml (270 mg)
10	1.25 ml (50 mg)	2.50 ml (100 mg)	3.00 ml (120 mg)	5.00 ml (200 mg)	7.50 ml (300 mg)
11	1.50 ml (60 mg)+	2.75 ml (110 mg)	3.25 ml (130 mg)++	5.50 ml (220 mg)	8.25 ml (330 mg)
12	1.50 ml (60 mg)	3.00 ml (120 mg)	3.75 ml (150 mg)++	6.00 ml (240 mg)	9.00 ml (360 mg)
13	1.75 ml (70 mg)+	3.25 ml (130 mg)	4.00 ml (160 mg)++	6.50 ml (260 mg)	9.75 ml (390 mg)
14	1.75 ml (70 mg)	3.50 ml (140 mg)	4.25 ml (170 mg)++	7.00 ml (280 mg)	10.50 ml (420 mg)
15	2.00 ml (80 mg)+	3.75 ml (150 mg)	4.50 ml (180 mg)	7.50 ml (300 mg)	11.25 ml (450 mg)
16-25	2.50 ml (100 mg)	5.00 ml (200 mg)	6.25 ml (250 mg)	10.00 ml (400 mg)	15.00 ml (600 mg)
26-35	3.75 ml (150 mg)	7.50 ml (300 mg)	8.75 ml (350 mg)	12.50 ml (500 mg)#	22.50 ml (900 mg)
36-< 45	5.00 ml (200 mg)	10.00 ml (400 mg)	11.25 ml (450 mg)	12.50 ml (500 mg)#	30.00 ml (1200 mg)

[+] 5 mg/kg : les doses recommandées sont de 0,875 ml (35 mg), 1,125 ml (45 mg), 1,375 ml (55 mg), 1,625 ml (65 mg) et 1,875 ml (75 mg). Ces valeurs ont été arrondies afin d'obtenir une dose appropriée à administrer.
[++] 12 mg/kg : les doses recommandées sont de 2,10 ml (84 mg), 2,40 ml (96 mg), 2,70 ml (108 mg), 3,30 ml (132 mg), 3,60 ml (144 mg), 3,9 ml (156 mg) et 4,2 ml (168 mg). Ces valeurs ont été arrondies afin d'obtenir une dose appropriée à administrer.
[#] Ne pas dépasser la dose quotidienne de 500 mg chez l'adulte

Adultes et adolescents pesant au moins 45 kg et ne pouvant pas avaler les formes pharmaceutiques solides
L'azithromycine doit être administrée en une prise unique journalière (voir Tableau 4).

Tableau 4 : Recommandations posologiques pour les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg et ne pouvant pas avaler les formes pharmaceutiques solides

Indication	**Schéma posologique d'azithromycine**
Pharyngite et angine aiguës streptococciques Sinusite aiguë bactérienne Otite moyenne aiguë bactérienne Exacerbations aiguës de bronchite chronique* Pneumonie communautaire# Infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous	500 mg/jour pendant 3 jours ou 500 mg le jour 1, puis 250 mg/jour du jour 2 au jour 5

Indication	Schéma posologique d'azithromycine
Urétrite et cervicite dues à *Chlamydia trachomatis*	1000 mg en dose unique
Traitement de l'infection disséminée due au complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez les patients présentant une infection à VIH à un stade avancé (en association à l'éthambutol)	600 mg une fois par jour
Prophylaxie de l'infection due au complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez les personnes infectées par le VIH présentant une restauration immunitaire inadéquate	1200 mg une fois par semaine
Infection génitale haute, en association à un ou plusieurs autres antibiotiques appropriés (par exemple, le métronidazole)*+	Uniquement en relais oral après une administration intraveineuse, si indiqué cliniquement: 250 mg une fois par jour pour compléter un schéma de traitement de 7 jours
* pour le traitement de l'adulte uniquement # chez l'adulte, un traitement par voie orale peut également être instauré en relais d'un traitement par voie intraveineuse, si indiqué cliniquement, afin de compléter un schéma de traitement d'une durée totale de 7 à 10 jours (pour plus de détails, se référer au résumé des caractéristiques du produit des formulations intraveineuses (IV) de l'azithromycine). + L'azithromycine par voie orale ne doit pas être utilisée pour le traitement initial d'une infection génitale haute (pour plus de détails, se référer au résumé des caractéristiques du produit des formulations IV de l'azithromycine). Il convient de tenir compte des schémas thérapeutiques, des posologies et de la durée du traitement tels que mentionnés dans les recommandations en vigueur pour chaque indication.	

Dose oubliée
Si 12 heures ou moins se sont écoulées depuis la dose oubliée, le patient doit être informé de la prendre le plus rapidement possible et de prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de la dose, le patient doit être informé d'attendre la prochaine dose programmée.

Populations particulières

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFG ≥ 10 ml/min. Chez les patients présentant un DFG < 10 ml/min, l'azithromycine doit être administrée avec prudence (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Par conséquent, l'azithromycine doit être administrée avec prudence chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). Dans la mesure où les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter des états pro-arythmiques, une prudence particulière est recommandée en raison du risque d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de l'azithromycine n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 mois, quelle que soit l'indication mentionnée à la rubrique 4.1.

La sécurité et l'efficacité de Zitromax dans le traitement d'une infection génitale haute chez les adolescentes n'ont pas été établies.

Il n'a pas été identifié de situation qui justifierait l'utilisation de Zitromax dans le traitement des exacerbations aiguës de bronchite chronique chez les patients pédiatriques.

La sécurité et l'efficacité de Zitromax pour la prévention ou le traitement des infections dues au complexe *Mycobacterium avium* chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration
Par voie orale après reconstitution.

La poudre pour suspension buvable doit être administrée en une prise unique journalière, avec ou sans nourriture. L'administration immédiatement avant un repas peut améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent agiter le flacon de la suspension buvable reconstituée avant chaque nouvelle prise.

Pour des instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'érythromycine, à tout antibiotique de la famille des macrolides ou des kétolides, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de résistance
L'azithromycine peut favoriser le développement d'une résistance compte tenu de concentrations décroissantes et durables dans le plasma et les tissus après la fin du traitement (voir rubrique 5.2). Le traitement par azithromycine ne doit être instauré qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque, en tenant compte de la prévalence de la résistance locale, et uniquement lorsque les schémas thérapeutiques de première intention ne sont pas indiqués.

Réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères
De rares cas de réactions allergiques graves, y compris angiœdème et anaphylaxie (rarement fatals), de réactions indésirables cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner le décès, ont été rapportés en association avec le traitement par azithromycine (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter la survenue de réactions cutanées. Certaines de ces réactions à l'azithromycine ont entraîné des symptômes récurrents et ont nécessité une période d'observation et de traitement plus longue. En cas de réaction allergique, l'administration d'azithromycine doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré. Les médecins doivent tenir compte du fait que les symptômes d'allergie peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement symptomatique.

Allongement 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 (voir rubrique 4.8). Par conséquent, 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 arrêt cardiaque, la prudence est de rigueur lors du traitement par azithromycine de patients présentant des états pro-arythmiques (en particulier les femmes et les personnes âgées), notamment les 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 (voir rubrique 4.5) ;
- présentant un déséquilibre électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie ;
- présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque ou une insuffisance cardiaque sévère.
- Patients âgés : les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets médicamenteux sur l'intervalle QT.

Hépatotoxicité
Le foie constituant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, l'utilisation de l'azithromycine doit se faire avec prudence chez les patients présentant une maladie hépatique significative. Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine. Des cas d'hépatite, d'ictère cholestatique, de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique ont également été rapportés avec l'azithromycine, dont certains ont entraîné le décès (voir rubrique 4.8). Certains patients pouvaient avoir eu une maladie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques. Les patients doivent être informés d'arrêter l'azithromycine et de contacter leur médecin en cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique, tels qu'une asthénie rapidement progressive associée à un ictère, des urines sombres, une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique. Dans de tels cas, un bilan hépatique doit être réalisé immédiatement.

Diarrhées associées à *Clostridioides difficile* (DACD), colite pseudomembraneuse
Des cas de DACD et de colite pseudomembraneuse ont été rapportés avec l'azithromycine. Leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère à une colite d'issue fatale (voir rubrique 4.8). La présence d'une DACD et d'une colite pseudomembraneuse doit être envisagée chez les patients développant une diarrhée pendant ou après l'administration d'azithromycine. L'arrêt du traitement par azithromycine et le recours à un traitement symptomatique en plus de l'administration d'un traitement spécifiquement dirigé contre *C. difficile* doivent être envisagés. Ne pas administrer de médicaments inhibant le péristaltisme.

Infections sexuellement transmissibles
Il est très probable que *Neisseria gonorrhoeae* présente une résistance aux macrolides, y compris à l'azithromycine, qui appartient à la classe des azalides (voir rubrique 5.1). Par conséquent, l'azithromycine n'est pas recommandée pour le traitement de la gonorrhée non compliquée ni de l'infection génitale haute, à moins que des résultats d'analyses de laboratoire aient confirmé la sensibilité de la bactérie à l'azithromycine. En l'absence de traitement ou en cas de traitement suboptimal, cette maladie peut entraîner des complications tardives telles qu'une infertilité et une grossesse extra-utérine.

De plus, si un traitement par azithromycine en dose unique est envisagé pour une urétrite ou une cervicite dues à *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis* (voir rubrique 4.2), une infection urogénitale concomitante à *Mycoplasma genitalium* doit être exclue, en raison du risque élevé d'émergence de résistance de cette bactérie.

En outre, une infection concomitante par *Treponema pallidum* doit être écartée car les symptômes d'une syphilis en cours d'incubation pourraient être masqués, entraînant un retard de diagnostic.

Pour tous les patients présentant des infections urogénitales sexuellement transmissibles, un traitement antibiotique et un suivi microbiologique appropriés doivent être mis en place.

Myasthénie grave
Des exacerbations des symptômes de myasthénie grave et la survenue d'un syndrome myasthénique ont été rapportées chez des patients sous azithromycine (voir rubrique 4.8).

Micro-organismes non sensibles
L'utilisation d'azithromycine peut entraîner une prolifération de micro-organismes non sensibles. En cas de surinfection, l'interruption du traitement ou d'autres mesures appropriées peuvent être nécessaires.

Dérivés de l'ergot de seigle
Chez les patients recevant des dérivés de l'ergot de seigle, l'ergotisme a été précipité par la co-administration de certains antibiotiques macrolides. Il n'existe aucune donnée étayant une éventuelle interaction entre l'ergot de seigle et l'azithromycine. Cependant, en raison de la survenue potentielle d'un ergotisme, l'azithromycine et les dérivés de l'ergot de seigle ne doivent pas être administrés de façon concomitante.

Population pédiatrique
Sténose hypertrophique du pylore (SHP)
Des cas de sténose hypertrophique du pylore ont été rapportés après administration d'azithromycine au cours des 42 premiers jours de vie. Il convient de demander aux parents et aux soignants de contacter leur médecin en cas de vomissements en jet ou d'irritabilité lors de l'alimentation.

Excipients à effet notoire

Saccharose et glucose
ZITROMAX 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable (en flacon) contient du saccharose et du glucose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Alcool benzylique
ZITROMAX 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable (en flacon) contient de l'alcool benzylique.
Chaque dose de 5 ml (200 mg) de poudre reconstituée pour suspension buvable contient 0,35 µg d'alcool benzylique, équivalant, après reconstitution, à 0,07 µg/ml d'alcool benzylique. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. Risque accru en raison de l'accumulation chez les jeunes enfants. En raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique), les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les femmes enceintes, les femmes qui allaitent ou chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

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

Bien que l'azithromycine soit un inhibiteur faible du CYP450 et qu'elle n'interagisse pas de façon significative avec les substrats du CYP450, une inhibition du CYP3A4 ne peut être totalement exclue.

Par conséquent, la prudence est recommandée en cas de co-administration avec des substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite.
L'azithromycine est un inhibiteur du transporteur glycoprotéine P (P-gp). La co-administration d'azithromycine avec des substrats de la P-gp, tels que la digoxine ou la colchicine, peut augmenter leur exposition. En cas de traitement par des médicaments à marge thérapeutique étroite, une surveillance clinique et/ou un suivi thérapeutique pharmacologique, ainsi qu'un ajustement posologique si nécessaire, sont recommandés. La demi-vie relativement longue de l'azithromycine doit être prise en compte dans ce contexte (voir rubrique 5.2).

Médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT
L'azithromycine doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.4), tels que des antiarythmiques des classes IA (par exemple, quinidine et procaïnamide) et III (par exemple, dofétilide, amiodarone et sotalol), des antipsychotiques (par exemple, pimozide), des antidépresseurs (par exemple, citalopram), des fluoroquinolones (par exemple, moxifloxacine et lévofloxacine), du cisapride, de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine.

Les informations relatives aux interactions médicamenteuses entre l'azithromycine et des médicaments concomitants potentiels sont résumées dans le tableau et les mentions suivantes. Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur les études cliniques d'interactions médicamenteuses menées avec l'azithromycine ou, lorsque cela est indiqué, constituent des interactions médicamenteuses potentielles susceptibles de se produire avec l'azithromycine.

Tableau 5 : Interactions médicamenteuses cliniquement significatives entre l'azithromycine et d'autres médicaments

Médicament (aire thérapeutique)	**Effet de l'interaction sur l'exposition**	**Mécanisme**	**Recommandation concernant la co-administration**
Atorvastatine (inhibiteur de la HMG CoA réductase) Azithromycine 500 mg une fois par jour par voie orale pendant 3 jours. Atorvastatine 10 mg une fois par jour par voie orale.	Azithromycine : ND Atorvastatine : ↔ de l'ASC ↔ de la C_{max}	L'atorvastatine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp.	La prudence est de rigueur car des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés post-commercialisation chez des patients recevant de l'azithromycine associée à des statines.
Ciclosporine (immunosuppresseur) Azithromycine 500 mg une fois par jour par voie orale pendant 3 jours. Ciclosporine 10 mg/kg par voie orale en dose unique.	Azithromycine : ND Ciclosporine : ↔ de l'ASC ↑ de la C_{max} de 24 %	La ciclosporine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp à marge thérapeutique étroite et/ou entre en compétition pour l'excrétion biliaire.	Une surveillance clinique et un suivi thérapeutique pharmacologique appropriés doivent être réalisés pendant et après le traitement par azithromycine. La dose de ciclosporine doit être ajustée si nécessaire.
Colchicine (anti-goutte)	Azithromycine : ND Colchicine : ↑ 57 % de l'ASC_{0-t} ↑ 22 % de la C_{max}	La colchicine est un substrat de la P-gp à marge thérapeutique étroite.	Une surveillance clinique est nécessaire pendant et après le traitement par azithromycine.
Dabigatran (anticoagulant oral)	Azithromycine : ND *Attendu* : ↑ du dabigatran	Le dabigatran est un substrat de la P-gp à marge thérapeutique étroite.	La prudence est de rigueur car des données post-commercialisation suggèrent un risque accru d'hémorragie chez les patients recevant

			l'azithromycine associée au dabigatran.
Digoxine (glycosides cardiaques)	Azithromycine : ND *Attendu* : ↑ de la digoxine	La digoxine est un substrat de la P-gp à marge thérapeutique étroite.	Une surveillance clinique, et possiblement une surveillance des concentrations de digoxine, est nécessaire pendant et après le traitement par azithromycine.
Warfarine (anticoagulant oral) Azithromycine 500 mg une fois par jour par voie orale pendant 1 jour, puis 250 mg une fois par jour par voie orale pendant 4 jours. Warfarine 15 mg par voie orale en dose unique.	Azithromycine : ND Warfarine : ND Aucune variation du temps de prothrombine lors de l'étude clinique d'interaction médicamenteuse mais des rapports post-commercialisation ont fait état d'une potentialisation de l'effet des anticoagulants oraux de type coumarine lors de la co-administration avec l'azithromycine.	Inconnu.	Une augmentation de la fréquence des contrôles du temps de prothrombine doit être envisagée pendant et après le traitement par azithromycine.
Remarque : « ↑ » et « ↓ » indiquent des variations statistiquement significatives de plus de 10 %, « ↔ » indique une absence de variation et « ND » indique un effet non déterminé.			

Aucune variation cliniquement significative de l'exposition à l'azithromycine ou aux médicaments co-administrés n'a été observée lors des études cliniques évaluant les interactions médicamenteuses potentielles entre l'azithromycine et les antiacides oraux (hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium), la carbamazépine, la cétirizine, la cimétidine, l'éfavirenz, le fluconazole, la méthylprednisolone, le midazolam, la rifabutine, le sildénafil, la théophylline, le triazolam, le triméthoprime/sulfaméthoxazole et la zidovudine.

Population pédiatrique
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Les études sur la reproduction chez l'animal ont été réalisées à des doses allant jusqu'à des concentrations modérément toxiques pour la mère. Dans ces études, aucun effet tératogène n'a été mis en évidence. Cependant, il n'existe aucune étude appropriée et bien contrôlée sur la femme enceinte.

On dispose d'une grande quantité de données provenant d'études observationnelles sur l'exposition à l'azithromycine au cours de la grossesse (plus de 7 000 grossesses exposées à l'azithromycine). La plupart de ces études ne suggèrent pas de risque accru d'effets indésirables pour le fœtus tels que des malformations congénitales majeures ou des malformations cardiovasculaires.

Les données épidémiologiques relatives au risque de fausse couche après une exposition à l'azithromycine au début de la grossesse ne sont pas concluantes. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).
L'azithromycine ne doit être utilisée pendant la grossesse qu'en cas de nécessité clinique.

Allaitement
L'azithromycine est excrétée de façon substantielle dans le lait maternel. Aucun effet indésirable grave de l'azithromycine n'a été observé chez des nourrissons allaités, mais des effets tels qu'une diarrhée, une infection fongique des muqueuses ainsi qu'une hypersensibilité peuvent survenir chez des nouveau-nés/nourrissons allaités même à des doses sub-thérapeutiques. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre ou de s'abstenir du traitement par azithromycine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité
Lors des études sur la fertilité menées chez le rat, des taux de grossesse réduits ont été notés après l'administration d'azithromycine. La pertinence de ces observations pour l'être humain est inconnue.

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

ZITROMAX a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses, une somnolence et des convulsions ont été rapportées chez certains patients prenant de l'azithromycine et certains patients ont présenté des troubles de la vue et/ou de l'audition. Ceci doit être pris en compte pour évaluer l'aptitude d'un patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées au cours du traitement incluent : diarrhée, céphalée, vomissements, douleur abdominale, nausée et résultats anormaux aux tests de laboratoire. Les autres réactions indésirables importantes incluent des réactions anaphylactiques, des torsades de pointes, une arythmie incluant une tachycardie ventriculaire, une colite pseudomembraneuse et une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4). Des réactions indésirables cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), ont été rapportées en association avec le traitement par azithromycine (voir rubrique 4.4).

Tableau mentionnant les effets indésirables
Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché par classe de systèmes d'organes et fréquence.

Les fréquences de survenue des réactions indésirables sont établies selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 6 : Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Infection à *Candida* Pneumonie Infection fongique Infection bactérienne Infection vaginale Pharyngite		

			Gastroentérite Rhinite Candidose orale		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Numération de lymphocytes diminuée Numération des éosinophiles augmentée Basophiles augmentés Monocytes augmentés Neutrophiles augmentés	Leucopénie Neutropénie Éosinophilie Numération plaquettaire augmentée Hématocrite diminué		Thrombopénie Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire			Angiœdème Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)		Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Appétit diminué[#2]		
Affections psychiatriques			Nervosité Insomnie	Agitation	Anxiété Délire Hallucination Agression
Affections du système nerveux		Céphalées	Sensation vertigineuse[#2] Dysgueusie[#2] Paresthésie[#2] Somnolence		Myasthénie grave (voir rubrique 4.4) Crise convulsive Anosmie Agueusie Hypoesthésie[#3] Hyperactivité psychomotrice Parosmie Syncope
Affections oculaires			Défauts visuels[#2]		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Trouble de l'oreille Vertige		Surdité[#2] Hypoacousie[#3] Acouphène[#3]
Affections cardiaques			Palpitations		Torsades de pointes (voir rubrique 4.4) Arythmie incluant tachycardie ventriculaire (voir rubrique 4.4) Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme (voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires			Bouffée de chaleur		Hypotension
Affections			Dyspnée		

respiratoires, thoraciques et médiastinales			Trouble respiratoire Épistaxis		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Gêne abdominale*	Vomissements Douleur abdominale[#1] Nausée[#1]	Gastrite Constipation Dyspepsie Dysphagie Distension abdominale Bouche sèche Ulcération buccale Hypersalivation Éructation Flatulence[#1]		Pancréatite Colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4) Décoloration de la langue
Affections hépatobiliaires			Hépatite* Aspartate aminotransférase augmentée Alanine aminotransférase augmentée Bilirubine sanguine augmentée Phosphatases alcalines sanguines augmentées	Fonction hépatique anormale Ictère cholestatique	Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4) Hépatite fulminante Nécrose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash[#2] Prurit[#2] Urticaire Dermatite Sécheresse cutanée Hyperhidrose	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) Réaction de photosensibilité[#3]	Nécrolyse épidermique toxique Syndrome de Stevens-Johnson[#3] Érythème polymorphe
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			Arthrose Myalgie Dorsalgie Cervicalgie		Arthralgie[#2]
Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie Douleur rénale Urée sanguine augmentée Créatinine sanguine augmentée		Insuffisance rénale aiguë Néphrite tubulo-interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein			Hémorragie intermenstruelle Trouble testiculaire		
Troubles généraux			Œdème		

et anomalies au site d'administration			Asthénie Malaise Fatigue[#2] Œdème de la face Douleur thoracique Fièvre Douleur Œdème périphérique		
Investigations		Bicarbonate sanguin diminué	Potassium sanguin anormal Chlorure sanguin augmenté Glucose sanguin augmenté Bicarbonate sanguin augmenté Sodium sanguin anormal		
Lésions, intoxications et complications d'interventions			Complication après une intervention		

* Ces réactions indésirables au médicament ont été observées uniquement lors de l'administration d'azithromycine pour la prophylaxie et/ou le traitement de MAC.
#1 Dans un contexte de MAC, ces réactions indésirables au médicament étaient très fréquentes (> 1/10).
#2 Dans un contexte de MAC, ces réactions indésirables au médicament étaient fréquentes (> 1/100, < 1/10).
#3 Dans un contexte de MAC, ces réactions indésirables au médicament étaient peu fréquentes (> 1/1 000, < 1/100).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be - Division Vigilance :
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes
Les réactions indésirables survenues à des doses supérieures aux doses recommandées étaient similaires à celles observées à des doses normales (voir rubrique 4.8). Les symptômes typiques de surdosage avec l'azithromycine sont notamment des symptômes gastro-intestinaux, c'est-à-dire des vomissements, des diarrhées, une douleur abdominale et des nausées.

Traitement
En cas de surdosage, un traitement symptomatique et le maintien des fonctions vitales sont indiquées ainsi que, si nécessaire, l'administration de charbon médicinal ou d'un lavage gastrique.
Il n'existe pas de données sur les effets de la dialyse sur l'élimination de l'azithromycine. Néanmoins, en raison du mécanisme d'élimination de l'azithromycine, il est peu probable que la dialyse entraîne une élimination significative de la substance active.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, macrolides
Code ATC : J01FA10

Mécanisme d'action
Le mécanisme d'action de l'azithromycine est basé sur l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique
L'efficacité dépend principalement du rapport entre l'ASC (aire sous la courbe) et la CMI (concentration minimale inhibitrice) de la bactérie en cause.

Mécanismes de résistance
La résistance à l'azithromycine peut être basée sur les mécanismes suivants :

- Efflux : la résistance peut être causée par une augmentation du nombre de pompes d'efflux dans la membrane cytoplasmique. Seuls les macrolides ayant un cycle à 14 ou 15 carbones sont concernés (phénotype M).
- Changement de la structure cible : l'affinité aux sites de liaison du ribosome est diminuée par la méthylation de l'ARNr 23S qui entraîne une résistance aux macrolides (M), aux lincosamides (L) et aux streptogramines du groupe B (SB) (phénotype MLSB). Les méthylases conférant une résistance sont codées par les gènes *erm*. L'affinité aux sites de liaison du ribosome est également diminuée par les mutations de la structure cible de l'ARNr 23S ou par les mutations des protéines de la grande sous-unité du ribosome.
- L'inactivation enzymatique des macrolides a seulement un intérêt clinique mineur.

Avec le phénotype M, on observe une résistance croisée complète entre l'azithromycine, la clarithromycine, l'érythromycine et la roxithromycine. Le phénotype MLSB présente une résistance croisée supplémentaire avec la clindamycine et la streptogramine B. Une résistance croisée partielle est observée avec la spiramycine, un macrolide ayant un cycle à 16 carbones.

En raison de la faible perméabilité de leur membrane externe, la plupart des espèces à Gram négatif présentent une résistance inhérente aux macrolides.

Concentrations critiques
Les concentrations critiques ou seuils de concentrations minimales inhibitrices (CMI) à partir desquels est interprétée la sensibilité de la souche bactérienne, sont établies par l'*European Committee on*

Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) pour l'azithromycine et sont les suivantes: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prévalence de la résistance acquise

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la région géographique et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la résistance locale, en particulier dans le traitement d'infections sévères.Si nécessaire, il convient d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale. En particulier en cas d'infections sévères ou d'échec thérapeutique, il convient d'effectuer un diagnostic microbiologique avec identification de l'agent pathogène et détermination de sa sensibilité à l'azithromycine.

Tableau 7 : Prévalence de la résistance acquise

Espèces habituellement sensibles
Bactéries aérobies à Gram positif
Complexe *Mycobacterium avium*°
Streptococcus pyogenes
Bactéries aérobies à Gram négatif
Haemophilus influenzae
Legionella pneumophila°
Moraxella catarrhalis
Bactéries anaérobies
Autres microorganismes
Chlamydia trachomatis°
Chlamydophila pneumoniae°
Chlamydophila psittaci
Mycoplasma pneumoniae°
Espèces inconstamment sensibles
Bactéries aérobies à Gram positif
Staphylococcus aureus^{+}
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae^{++}
Bactéries aérobies à Gram négatif
Neisseria gonorrhoeae
Bactéries anaérobies
Fusobacterium spp.
Prevotella spp.
Espèces naturellement résistantes
Bactéries aérobies à Gram négatif
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

Bactéries anaérobies
Bacteroides spp.

°Des données actualisées n'étaient pas disponibles au moment de la publication de ces tableaux. Les données sources dans la littérature, la littérature scientifique générale et les recommandations thérapeutiques laissent présager une sensibilité.
[+]Au moins une région présente des taux de résistance du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline supérieurs à 50 %.
[++]Les souches de *Streptococcus pneumoniae* sensibles à la pénicilline sont plus susceptibles d'être sensibles à l'azithromycine que les souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Les concentrations sériques maximales (C_{max}) d'azithromycine après administration de 500 mg (200 mg/5 ml) en suspension buvable, 1 000 mg en poudre pour suspension buvable, 500 mg (2 x 250 mg) en comprimés et 1 000 mg (4 x 250 mg) en gélules à des volontaires sains à jeun étaient respectivement de 0,29, 0,75, 0,34 et 1,07 mg/L. Le délai d'obtention des concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) d'azithromycine après administration orale est de 2 à 3 heures. La biodisponibilité absolue moyenne chez des volontaires sains à jeun après administration de 500 mg en suspension buvable et 1 000 mg en poudre pour suspension buvable en sachet était respectivement de 37 % et 44 %.

L'effet de la nourriture sur la biodisponibilité orale relative de l'azithromycine dépend de la formulation. Après administration d'une dose orale d'azithromycine de 500 mg en suspension buvable (200 mg/5 ml), 1 000 mg en poudre pour suspension buvable et 500 mg en comprimés (2 x 250 mg), une exposition similaire a été obtenue avec un repas riche en graisses et à jeun. Après administration d'une dose unique de 500 mg (2 x 250 mg) en gélule avec un repas riche en graisses, le rapport moyen de la C_{max} et l'ASC_{0-24} étaient inférieurs de 52 % et 43 % par rapport à l'administration à jeun.

Le tableau 8 mentionne les paramètres pharmacocinétiques moyens (ET) chez les volontaires adultes sains selon les schémas posologiques standards avec les comprimés et les gélules.

Tableau 8 : ASC_{0-24} et C_{max} de l'azithromycine pour le schéma posologique sur 3 jours et 5 jours le dernier jour du traitement

Schéma posologique, formulation	**ASC_{0-24} (µg•h/ml)**	**C_{max} (µg/ml)**
Schéma sur 3 jours (500 mg par jour), comprimé	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
Schéma sur 5 jours (500 mg J1, 250 mg J2 à J5), comprimé	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
Schéma sur 5 jours (500 mg J1, 250 mg J2 à J5), gélule	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Distribution
L'azithromycine est largement et rapidement distribuée du plasma au compartiment extravasculaire, y compris dans des tissus tels que les amygdales, les poumons et les tissus gynécologiques ainsi que dans le compartiment intracellulaire, en particulier aux leucocytes polynucléaires, aux macrophages et aux monocytes. Les études pharmacocinétiques ont mis en évidence des concentrations considérablement plus élevées d'azithromycine dans certains tissus (jusqu'à 50 fois la concentration maximale observée dans le plasma), reflétant une forte liaison à ces tissus (avec un volume de distribution à l'état d'équilibre allant de 23 à 31 L/kg). La phase de redistribution du compartiment intracellulaire au compartiment extracellulaire et au plasma, peut entraîner des concentrations faibles prolongées après l'arrêt du traitement.

L'azithromycine montre une faible liaison aux protéines plasmatiques, principalement à la glycoprotéine acide alpha-1, qui décroit à mesure que les concentrations d'antibiotique augmentent : 50 %, 23 % et 7 % de liaison aux protéines à des concentrations respectives de 0,05, 0,1 et 1 mg/L.

Biotransformation
Le métabolisme de l'azithromycine dans le foie est minime. La voie de biotransformation principale est la N-déméthylation du sucre désosamine. Les autres voies incluent la O-déméthylation, l'hydrolyse du cladinose (déconjugaison du sucre cladinose) et l'hydroxylation du sucre désosamine et du cycle macrolide.

Il n'y a pas de preuve d'induction ou d'inhibition cliniquement pertinente du cytochrome CYP 3A4 hépatique via la formation d'un complexe cytochrome-métabolite. D'autre part, aucun métabolisme auto-induit de l'azithromycine par cette voie n'a été détecté.

Élimination
L'azithromycine est principalement éliminée par excrétion biliaire (active), essentiellement sous forme de médicament inchangé, mais également sous forme de métabolites dépourvus d'activité antibactérienne. L'excrétion urinaire représente une voie d'élimination mineure dans la mesure où moins de 6 % d'une dose orale et environ 20 % du médicament qui atteint la circulation systémique sont excrétés dans l'urine. Plus de 50 % de l'excrétion fécale et 12 % de l'excrétion urinaire s'effectuent sous forme de molécule inchangée.

Après administration d'une dose unique de 500 mg d'azithromycine, une clairance plasmatique de 630 ml/min a été estimée avec une demi-vie terminale d'environ 68 heures. La clairance rénale se situe généralement dans l'intervalle de 100 – 189 ml/min, substantiellement inférieure à la clairance plasmatique comme attendue compte tenu de la contribution relativement faible de la voie rénale à l'élimination.

Linéarité/non-linéarité
Après administration orale d'une formulation à libération immédiate, la proportionnalité à la dose de l'ASC_{0-24} et de la C_{max} a été démontrée dans l'intervalle allant de 250 mg à 1 000 mg.

Populations particulières

Insuffisance rénale
La pharmacocinétique de l'azithromycine a été étudiée chez 43 adultes (âgés de 21 à 85 ans) après administration orale d'une dose unique de 1,0 g d'azithromycine (4 gélules de 250 mg) à des sujets ayant un DFG > 80 ml/min (n = 12), des sujets ayant un DFG compris entre 10 et 80 ml/min (n = 12) et des sujets ayant un DFG < 10 ml/min t (n = 19).

La pharmacocinétique de l'azithromycine chez les sujets ayant un DFG compris entre 10 et 80 ml/min n'a pas été affectée (C_{max} et ASC_{0-120} moyennes augmentées respectivement de 5,1 % et 4,2 % par rapport aux sujets ayant un DFG > 80 ml/min). La C_{max} et l'ASC_{0-120} moyennes étaient augmentées de 61 % et 35 % respectivement chez les sujets ayant un DFG < 10 ml/min par rapport aux sujets ayant un DFG > 80 ml/min.

Aucune donnée n'est disponible concernant les sujets dialysés. Néanmoins, en raison du mécanisme d'élimination de l'azithromycine, il est peu probable que la dialyse entraîne une élimination significative de la substance active.

Insuffisance hépatique
La pharmacocinétique de l'azithromycine a été étudiée chez 22 adultes après administration orale d'une dose unique de 500 mg d'azithromycine (2 gélules de 250 mg) à des sujets ayant une fonction hépatique normale (n = 6), de classe A de Child-Pugh (n = 10) et de classe B de Child-Pugh (n = 6). La pharmacocinétique de l'azithromycine chez les sujets catégorisés dans les classes A et B de Child-

Pugh était respectivement inférieure de 3 % et de 19 % pour l'ASC_{0-inf} et supérieure de 34 % et 72 % pour la C_{max}, par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale.

Personnes âgées
Chez des volontaires âgés (> 65 ans) ayant reçu 500 mg d'azithromycine (2 gélules de 250 mg) le jour 1, puis 250 mg du jour 2 au jour 5 à jeun, l'ASC_{0-24} était respectivement de 3,0 et 2,7 µg•h/ml les jours 1 et 5. Une ASC_{0-24} 29 % plus élevée, une C_{max} 8 % plus élevée et un T_{max} 37,5 % plus élevé ont été observées le jour 5 par rapport aux volontaires plus jeunes (< 40 ans). Dans la mesure où ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes , aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les sujets âgés ayant des fonctions rénale et hépatique normales.

Population pédiatrique
La pharmacocinétique de la suspension buvable d'azithromycine a été étudiée chez 14 enfants âgés de 6 à 15 ans présentant une pharyngite, et chez 7 enfants âgés de 1 à 5 ans présentant une otite moyenne. Dans ces deux études, l'azithromycine en suspension buvable a été administrée à la dose de 10 mg/kg le jour 1, suivie de 5 mg/kg par jour du jour 2 au jour 5. Après 5 jours de traitement, les valeurs moyennes de l'ASC_{0-24} étaient respectivement de 3,1 µg•h/ml et 1,8 µg•h/ml. La valeur moyenne de la C_{max} était de 0,38 µg/ml et celle du T_{max} correspondante était de 2,4 heures chez les enfants âgés de 6 à 15 ans, contre 0,22 µg/ml et 1,9 heure chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC_{0-24} chez les enfants de 6 à 15 ans étaient 1,7 fois supérieures à celles observées chez les enfants de 1 à 4 ans.

La pharmacocinétique d'un schéma de traitement de 3 jours d'azithromycine en suspension buvable à la dose de 10 mg/kg/jour a également été évaluée chez 16 enfants âgés de 6 mois à 10 ans présentant des infections bactériennes. L'ASC_{0-24} moyenne était de 2,90 µg•h/ml chez 7 enfants âgés de 2 à 4 ans, et de 2,08 µg•h/ml chez 8 enfants âgés de 5 à 10 ans. Une faible valeur d'ASC_{0-24} de 0,74 µg•h/ml a été observée chez un seul enfant du groupe des 6 mois à 2 ans.

La pharmacocinétique d'une dose unique de 30 mg/kg d'azithromycine chez des patients pédiatriques n'a pas été étudiée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de réactions indésirables clairement pertinentes pour l'être humain qui ne sont pas déjà évoquées dans d'autres rubriques du RCP.

Cependant, une phospholipidose (accumulation de phospholipides intracellulaires) a été observée dans plusieurs tissus chez des souris, des rats et des chiens qui avaient reçu plusieurs doses d'azithromycine. Une phospholipidose a été observée à un degré similaire dans les tissus de rats et de chiens nouveau-nés. L'effet était réversible après l'arrêt du traitement par azithromycine. La pertinence de cette observation pour l'être humain est globalement inconnue.

Les études d'embryotoxicité chez l'animal réalisées jusqu'à des doses modérément toxiques pour la mère (2 à 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée de 500 mg chez l'adulte sur la base de la surface corporelle) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène chez la souris et le rat. Il a été montré que l'azithromycine traverse le placenta. Chez le rat, des doses d'azithromycine de 100 et 200 mg/kg de poids corporel/jour (2 à 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée de 500 mg chez l'adulte sur la base de la surface corporelle) ont entraîné un léger retard d'ossification chez le fœtus et un gain pondéral chez la mère. Dans les études péri- et postnatales chez le rat, un léger retard a été observé après un traitement par des doses d'azithromycine de 200 mg/kg/jour (3 fois la dose quotidienne maximale recommandée de 500 mg chez l'adulte sur la base de la surface corporelle).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

La poudre pour suspension buvable contient du saccharose, du phosphate trisodique anhydre, de l'hydroxypropylcellulose, de la gomme xanthane, un arôme cerise (contient de l'alcool benzylique), un arôme vanille (contient de l'alcool benzylique et du glucose) et un arôme banane (contient de l'alcool benzylique).

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans (flacon de 1500 mg), 5 ans (flacon de 600 et 900 mg)

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Après reconstitution, la suspension buvable reste stable pendant 5 jours à température ambiante.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de 600 mg (15 ml), de 900 mg (22,5 ml) et de 1500 mg (37,5 ml) d'azithromycine.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la reconstitution

1. Agiter le flacon pour en détacher la poudre.
2. Séparer l'adaptateur pour flacon de la seringue pour administration orale fournie.

3. Ouvrir le bouchon de sécurité du flacon.
4. Utiliser la seringue pour administration orale (fournie dans la boîte) pour ajouter le volume d'eau approprié dans le flacon. Lors de l'ajout de l'eau, le flacon doit être maintenu incliné afin que la majeure partie de la poudre ne se trouve pas au fond du flacon, sinon elle risque d'y rester collée.
   - Pour 15 ml (600 mg) : ajouter 9 ml d'eau
   - Pour 22,5 ml (900 mg) : ajouter 12 ml d'eau
   - Pour 37,5 ml (1500 mg) : ajouter 19 ml d'eau
5. Insérer l'adaptateur pour flacon dans le goulot du flacon et l'enfoncer fermement pour bien le mettre en place.

6. Fermer le flacon en vissant à fond le bouchon.
7. Agiter vigoureusement le flacon jusqu'à obtenir une suspension uniforme.

Après avoir agité le flacon, la suspension buvable obtenue a une concentration de 200 mg/5 ml et le volume total de suspension sera de 15 ml (flacon de 600 mg), 22,5 ml (flacon de 900 mg) ou 37,5 ml (flacon de 1500 mg).

Lors de l'administration de ZITROMAX, des conseils doivent être formulés concernant la bonne utilisation de la seringue pour administration orale.

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

Pfizer NV/SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

200 mg/5 ml poudre pour suspension buvable: BE165961 ; LU 2011111331

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

Date de première autorisation
600 mg et 900 mg poudre pour suspension buvable : 23/06/1994
1500 mg poudre pour suspension buvable : 27/08/2001

Date de dernier renouvellement :
600 mg et 900 mg poudre pour suspension buvable : 15/07/2011
1500 mg poudre pour suspension buvable : 15/07/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2026
Date d'approbation AFMPS : 09/2026

BEL 26I21