

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zitromax 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 524,1 mg de dihydrate d'azithromycine, ce qui équivaut à 500 mg d'azithromycine base.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon contient 114,0 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre agglomérée blanche à blanc cassé .

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le Zitromax est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Pneumonie communautaire
- Infection génitale haute, toujours 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

L'azithromycine doit être administrée en une prise unique journalière. Les recommandations posologiques chez les patients adultes sont indiquées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour l'azithromycine par voie intraveineuse

Indication	Schéma posologique d'azithromycine
Pneumonie communautaire	500 mg une fois par jour pendant au moins 2 jours, puis 500 mg par jour par voie orale pour compléter un schéma de traitement d'une durée totale de 7 à 10 jours.
Infection génitale haute, en association à un ou plusieurs autres antibiotiques	500 mg une fois par jour pendant 1 à 2 jours, puis 250 mg une fois par jour par voie orale pour compléter un schéma de traitement de 7 jours.

appropriés (par exemple, le métronidazole)	
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. Le relais par la voie orale doit être déterminé selon le contexte clinique et l'avis du médecin.	

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 pour le traitement par voie intraveineuse de la pneumonie communautaire dans la population pédiatrique n'ont pas été établies.

Il n'a pas été identifié de situation qui justifierait l'utilisation de l'azithromycine dans le traitement d'une infection génitale haute chez les enfants âgés de moins de 12 ans tant que la sécurité et l'efficacité chez les adolescentes n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Pour administration intraveineuse après reconstitution et dilution.

La voie d'administration recommandée est la perfusion intraveineuse exclusivement. Ne pas administrer en bolus intraveineux ou en injection intramusculaire. La concentration de la solution et le débit de perfusion doivent être soit de 1 mg/ml sur 3 heures, soit de 2 mg/ml sur 1 heure. Une dose de 500 mg d'azithromycine doit être administrée par perfusion sur une durée minimum de 1 heure.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution de ce médicament avant administration, voir la 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 bénéfique/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 angioedème 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.

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 approprié 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.

Excipient à effet notoire

Sodium

Le Zitromax 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 114,0 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 5,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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 procainamide) 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 2 : 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 <i>Attendu :</i> ↑ 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 <i>Attendu :</i> ↑ 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	Azithromycine : ND Warfarine : ND	Inconnu.	Une augmentation de la fréquence des contrôles du temps de prothrombine doit être envisagée

<p>pendant 1 jour, puis 250 mg une fois par jour par voie orale pendant 4 jours.</p> <p>Warfarine 15 mg par voie orale en dose unique.</p>	<p>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.</p>		<p>pendant et après le traitement par azithromycine.</p>
<p>Remarque : « ↑ » et « ↓ » indiquent des variations statistiquement significatives de plus de 10 %, « ↔ » indique une absence de variation et « ND » indique un effet non déterminé.</p>			

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 la carbamazépine, la cétirizine, l'éfavirenz, le fluconazole, la méthylprednisolone, le midazolam, la rifabutine, le sildénafil, la théophylline, le triazolam, le triméthoprim/sulfaméthoxazole et la zidovudine.

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

Le 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; 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 3 : Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Infection à <i>Candida</i> 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			Angioedème Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)		Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Appétit diminué		
Affections psychiatriques			Nervosité Insomnie	Agitation	Anxiété Délire Hallucination Agression

Affections du système nerveux		Céphalées	Sensation vertigineuse Dysgueusie Paresthésie Somnolence		Myasthénie grave (voir rubrique 4.4) Crise convulsive Anosmie Ageusie Hypoesthésie Hyperactivité psychomotrice Parosmie Syncope
Affections oculaires			Défauts visuels		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Trouble de l'oreille Vertige		Surdité Hypoacousie Acouphène
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 respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Trouble respiratoire Épistaxis		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Gêne abdominale	Vomissements Douleur abdominale Nausée	Gastrite Constipation Dyspepsie Dysphagie Distension abdominale Bouche sèche Ulcération buccale Hypersalivation Éructation Flatulence		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 Prurit Urticaire Dermatite Sécheresse	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) Réaction	Nécrolyse épidermique toxique Syndrome de Stevens-

			cutanée Hyperhidrose	médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) Réaction de photosensibilité	Johnson Érythème polymorphe
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			Arthrose Myalgie Dorsalgie Cervicalgie		Arthralgie
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 et anomalies au site d'administration		Douleur au site d'injection Inflammation au site d'injection	Œdème Asthénie Malaise Fatigue 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		

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. 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. PROPRIETES 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 4 : Prévalence de la résistance acquise

Espèces habituellement sensibles
<i>Bactéries aérobies à Gram négatif</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Autres microorganismes</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Espèces inconstamment sensibles
<i>Bactéries aérobies à Gram positif</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> [†]
<i>Bactéries aérobies à Gram négatif</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Espèces naturellement résistantes
<i>Bactéries aérobies à Gram négatif</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Bactéries anaérobies</i>
<i>Bacteroides</i> 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.

[†]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

Chez des patients hospitalisés présentant une pneumonie communautaire recevant 500 mg d'azithromycine une fois par jour à une concentration de 2 mg/ml en une perfusion intraveineuse unique sur une heure pendant 2 à 5 jours, la C_{max} moyenne ± ET obtenue était de 3,63 ± 1,60 µg/ml, la C_{résid} (C₂₄) moyenne après le début de la dernière perfusion était de 0,2 µg/ml et l'ASC₀₋₂₄ moyenne était de 9,6 ± 4,8 µg·h/ml.

Les valeurs moyennes de la C_{\max} , la $C_{\text{résid}}$ (C_{24}) et l' ASC_{0-24} étaient respectivement de $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$, $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$ et $8,03 \pm 0,86 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, chez des volontaires sains recevant 500 mg d'azithromycine à une concentration de 1 mg/ml en perfusion intraveineuse sur 3 heures. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques après la première et la cinquième doses quotidiennes de 500 mg d'azithromycine par voie intraveineuse chez des volontaires sains n'a montré quasiment aucune variation de la C_{\max} , mais on a observé une augmentation de 40 à 61 % de l' ASC_{0-24} reflétant une multiplication par 2,2 à 3 de la $C_{\text{résid}}$ (C_{24}).

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 décroît 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 attendu 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 (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' $ASC_{0-\text{inf}}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 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 observés 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.

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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique anhydre
Hydroxyde de sodium

6.2 Incompatibilités

Zitromax ne doit pas être mélangé ou administré avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux dont la compatibilité a été documentée.

6.3 Durée de conservation

3 ans

La stabilité chimique et physique de la solution à diluer reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 30 °C. Après dilution supplémentaire, la solution est chimiquement et physiquement stable pendant 24 heures à une température de ou ne dépassant pas 30 °C ou pendant 7 jours dans le réfrigérateur (5 °C). Du point de vue microbiologique, il est néanmoins recommandé d'utiliser immédiatement le médicament.

En cas d'utilisation non immédiate du produit, la durée de conservation relève de la responsabilité de l'utilisateur et ne devrait pas dépasser normalement 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution ait été préparée dans des conditions d'asepsie validée et contrôlée.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I avec bouchon en caoutchouc butyle et couvercle en aluminium. 1 x 500 mg.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Zitromax 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion est fourni dans des flacons d'injection de 10 ml à usage unique contenant 500 mg de substance.

Etape 1

Préparer la solution à diluer en ajoutant 4,8 ml d'eau pour injections au flacon d'injection contenant Zitromax 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. Agitez le flacon jusqu'à ce que toute la poudre est dissoute. 1 ml de la solution reconstituée contient 100 mg d'azithromycine.

Etape 2

Diluez 5 ml de la solution à diluer pour perfusion obtenue à nouveau avec une solution compatible pour perfusion afin d'obtenir une concentration finale de solution à diluer pour perfusion d'azithromycine de 1 mg/ml ou 2 mg/ml (voir tableau 5 ci-après).

Tableau 5. Préparation de la solution à diluer pour perfusion finale

Concentration de la solution à diluer pour perfusion finale (mg/ml)	Quantité de diluant
1 mg/ml	500 ml
2 mg/ml	250 ml

Tableau 6. La solution à diluer pour perfusion peut être diluée avec:

0,9 % chlorure de sodium
0,45 % chlorure de sodium
5 % glucose
5 % glucose dans 0,45 % chlorure de sodium avec 20mEq de chlorure de potassium
5 % glucose dans 0,3 % chlorure de sodium
5 % glucose dans 0,45 % chlorure de sodium

Avant l'administration, le flacon d'injection doit être contrôlé visuellement sur des particules. Lorsque la solution contient des particules, il faut l'éliminer.

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

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 MARCHÉ

BE562017

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

Date de première autorisation : 19/05/2020

Date de dernier renouvellement : 06/01/2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2026

Date d'approbation : 01/2026

BEL 26A19