ANSM - Mis à jour le : 25/08/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZITHROMAX 40 mg/mL ENFANTS, poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Azithromycine..... 40,00 mg

Sous forme de dihydrate d'azithromycine ..... 41,92 mg

Pour 1 mL de suspension reconstituée.

Excipients à effet notoire : 774,2 mg de saccharose, 5,6 mg de glucose et des traces d'alcool benzylique pour 1 mL de suspension reconstituée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

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

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

après la dernière prise.

La posologie est la même chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (voir rubrique 4.4.).

Mode d'administration :

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

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

Administrer uniquement après reconstitution de la suspension.

Reconstitution de la suspension buvable

1. Agiter vigoureusement le flacon afin de détacher la poudre du fond.
2. Ouvrir le flacon en exerçant une forte pression sur le bouchon et en le tournant en même temps (bouchon de sécurité).
3. Remplir le godet verseur joint avec de l'eau jusqu'au trait indiqué.
4. Verser le contenu du godet-verseur dans le flacon contenant la poudre (1 seule fois).
5. Séparer le bouchon adaptateur de la seringue graduée et bien enfoncer celui-ci dans le flacon.
6. Refermer le flacon avec le bouchon de sécurité.
7. Agiter vigoureusement le flacon plusieurs fois jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène.

Administration du médicament

1. Agiter la suspension buvable avant chaque prise.
2. Ouvrir le bouchon de sécurité du flacon.
3. Introduire la seringue pour administration orale dans le bouchon adaptateur et retourner l'ensemble flacon+seringue pour administration orale en maintenant l'ensemble en position verticale.
4. Aspirer la dose prescrite par le médecin à l'aide de la seringue pour administration orale. Elle est graduée en kg. Ainsi, le poids indiqué par les graduations correspond à la dose pour une prise.

   • **Si l'enfant pèse moins de 25 kg** : la posologie journalière est variable selon le poids de l'enfant (20 mg/kg/j).

   • Par exemple, la graduation 15 sur la seringue correspond à la dose à administrer pour un enfant de 15 kg, et la graduation 20 sur la seringue correspond à la dose à administrer pour un enfant de 20 kg.

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

5. Retirer la seringue pour administration orale du flacon et administrer le médicament à l'enfant.
6. Fermer le flacon en vissant à fond le bouchon de sécurité.
7. Rincer la seringue pour administration orale à l'eau après utilisation, puis la ranger dans la boîte.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ en cas de :

- hypersensibilité à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout autre macrolide, au kétolide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,

- association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine (voir rubriques 4.4 et 4.5),

- association avec le cisapride (voir rubrique 4.5),

- association avec la colchicine (voir rubrique 4.5),

- insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Prolongation de l'intervalle QT

Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec les macrolides, dont l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Dans la mesure où les situations suivantes peuvent amener à un risque accru d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointes) susceptible d'entraîner un décès, la prudence est de rigueur lors du traitement par azithromycine de patients :

- Présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté.

- Recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

- Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.

- Présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave.

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

Hypersensibilité

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

Réactions cutanées

De plus, des réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital telles que des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique, de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) et de pustulose exanthémique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées. Les patients doivent

être prévenus de la surveillance des effets cutanés ainsi que des signes et symptômes évocateurs qui apparaissent généralement dans les premières semaines de traitement. En cas de symptômes évocateurs (par ex. éruption progressive cutanée souvent associée à des lésions ou cloques au niveau des muqueuses), l'azithromycine doit être immédiatement arrêtée. Il est recommandé de ne pas réintroduire ce traitement.

Hépatotoxicité

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

Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Certains patients pouvaient avoir eu une pathologie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

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

Diarrhées associées à *Clostridium difficile*

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

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

Myasthénie

Des exacerbations de symptômes de la myasthénie et de nouvelles poussées du syndrome myasthénique ont été rapportées chez les patients sous azithromycine (voir rubrique 4.8).

Surinfection

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

Dérivés de l'ergot de seigle

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

être administrés conjointement (voir rubriques 4.3 et 4.5.)

Sténose hypertrophique du pylore du nourrisson

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

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire 10 mL/min), une augmentation de 33 % de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée.

Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 mL/min). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente.

Excipients

Ce médicament contient 774,2 mg de saccharose, 5,6 mg de glucose et des traces (0,000 07 mg) d'alcool benzylique pour 1 mL de suspension reconstituée. 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. Il faut en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour 5 mL de suspension reconstituée, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Associations contre-indiquées

+ Cisapride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Colchicine

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

+ Dihydroergotamine (voir rubrique 4.4)

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

+ Ergotamine (voir rubrique 4.4)

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergotamine).

Associations déconseillées

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques

(Bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide)

Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Atorvastatine

Risque majoré d’effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l’hypocholestérolémiant.

Utiliser des doses plus faibles d’hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d’interaction.

+ Ciclosporine

Risque d’augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.

Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l’association et après l’arrêt du macrolide.

+ Digoxine

Elévation de la digoxinémie par augmentation de l’absorption de la digoxine.

Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l’azithromycine et après son arrêt.

+ Ivabradine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l’association.

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, notamment antiarythmiques de classe IA (ex : quinidine), de classe III (ex : amiodarone, sotalol), antipsychotiques (ex : phénothiazines, pimozide), antidépresseurs tricycliques (ex : citalopram), certaines fluoroquinolones (ex : moxifloxacine, lévofloxacine). L’hypokaliémie (médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (médicaments bradycardisants) ou un allongement pré-existant de l’intervalle QT, congénital ou acquis (voir rubrique 4.4).

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l’association.

+ Hydroxychloroquine

L’azithromycine doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l’intervalle QT et potentiellement induire une arythmie cardiaque (voir rubrique 4.4.).

+ Simvastatine

Risque majoré d’effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l’hypocholestérolémiant.

Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

+ Antivitamines K

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l’INR

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

1er trimestre :

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

A partir du second trimestre :

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

Allaitement

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

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

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

4.8. Effets indésirables

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

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

Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100 à 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100)	Rare (? 1/10 000 à 1/1 000)	Très rare (1/10 000)	Fréquen indéterm

Infections et infestations		Candidose		Colite pseudomemb (voir rubrique
		Infection vaginale		
		Pneumonie		
		Infection fongique		
		Infection bactérienne		
		Pharyngite		
		Gastro-entérite		
		Trouble respiratoire		
		Rhinite		
		Candidose buccale		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie		Thrombocyto
		Neutropénie		Anémie hémo
		Éosinophilie		
Affections du système immunitaire		Angio-œdème		Réaction anaphylactiqu rubrique 4.4)
		Hypersensibilité		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie		
Affections psychiatriques		Nervosité	Agitation	Agressivité
		Insomnie		Anxiété
				Délire
				Hallucination
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensation vertigineuse		Syncope,
		Somnolence		Convulsion
		Dysgueusie		Hypoesthésie
		Paresthésie		Hyperactivité psychomotric
				Anosmie
				Agueusie
				Parosmie
				Myasthénie (v rubrique 4.4)
Affections oculaires		Troubles visuels		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Troubles de l'oreille		Troubles de l' incluant surdi acouphènes
		Vertiges		
Affections cardiaques		Palpitations		Torsades de
				Arythmie don tachycardie ventriculaire
				Allongement l'intervalle QT rubrique 4.4)
Affections vasculaires		Bouffée de chaleur		Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée		
		Épistaxis		

Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Vomissements Douleur abdominale Nausées	Constipation Flatulence Dyspepsie Gastrite Dysphagie Distension abdominale Bouche sèche Éructation Ulcération buccale Ptyalisme		Pancréatite Décoloration langue
Affections hépatobiliaires				Anomalie de la fonction hépatique Ictère cholestatique	Insuffisance hépatique (ay rarement entr mort) Hépatite fulm Nécrose hépa (voir rubrique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash Prurit Urticaire Dermatite Sécheresse cutanée Hyperhidrose	Réaction de photosensibilité Pustulose exanthématique aiguë généralisée* Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)	Syndrome de Stevens-John Nécrolyse épidermique t Érythème mu
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Ostéoarthrite Myalgie Dorsalgie Cervicalgie		Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie Douleur rénale		Insuffisance r aiguë Néphrite inter
Affections des organes de reproduction et du sein			Métrorragie Trouble testiculaire		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème Asthénie Malaise Fatigue Œdème du visage Douleur thoracique Fièvre Douleur Œdème périphérique		

Investigations	Diminution de la numération lymphocytaire Augmentation de la numération des éosinophiles Diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang Basophiles augmentés Monocytes augmentés Neutrophiles augmentés	Augmentation de l'aspartate amino-transférase Augmentation de l'alanine amino-transférase Augmentation de la bilirubinémie Augmentation de l'urémie Augmentation de la créatininémie Concentration anormale de potassium dans le sang Augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang Augmentation des chlorures Augmentation du glucose Augmentation des plaquettes Diminution de l'hématocrite Augmentation des bicarbonates Taux de sodium anormal
Lésions et intoxications		Complication post-procédure

*Effet indésirable rapporté après commercialisation.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

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

Conduite à tenir en cas de surdosage : lavage gastrique et traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, code ATC : J01FA10 (J : Anti-infectieux)

Antibiotique de la famille des macrolides.

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

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

Spectre d’activité antibactérienne

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S ? 0,5 mg/L et R > 4 mg/L

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d’informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d’infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu’une orientation sur les probabilités de la sensibilité d’une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	**Fréquence de résistance acquise en Fra %) (valeurs extrêmes)**
ESPECES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
Bacillus cereus	
Corynebacterium diphtheriae	
Entérocoques	50 – 70 %
Rhodococcus equi	
Staphylococcus méti-S	
*Staphylococcus méti-R**	70 – 80 %
Streptococcus B	
Streptococcus non groupable	30 – 40 %
Streptococcus pneumoniae	35 – 70 %
Streptococcus pyogenes	16 – 31 %
Aérobies à Gram négatif	
Bordetella pertussis	
Branhamella catarrhalis	
Campylobacter	
Legionella	
Moraxella	
Anaérobies	
Actinomyces	
Bacteroides	30 – 60 %
Eubacterium	
Mobiluncus	
Peptostreptococcus	30 – 40 %
Porphyromonas	

Catégories	Fréquence de résistance acquise en Fra %) (valeurs extrêmes)
Prevotella	
Propionibacterium acnes	
Autres	
Borrelia burgdorferi	
Chlamydia	
Coxiella	
Leptospires	
Mycoplasma pneumoniae	
Treponema pallidum	
ESPECES MODEREMENT SENSIBLES	
(*in vitro* de sensibilité intermédiaire)	
Aérobies à Gram négatif	
Haemophilus	
Neisseria gonorrhoeae	
Anaérobies	
Clostridium perfringens	
Autres	
Ureaplasma urealyticum	
ESPECES RESISTANTES	
Aérobies à Gram positif	
Corynebacterium jeikeium	
Nocardia asteroïdes	
Aérobies à Gram négatif	
Acinetobacter	
Entérobactéries	
Pseudomonas	
Anaérobies	
Fusobacterium	
Autres	
Mycoplasma hominis	

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

Électrophysiologie cardiaque

L'allongement de l'intervalle QTc a été étudié dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, menée sur 116 volontaires sains recevant de la chloroquine (1 000 mg) seule ou en association avec de l'azithromycine (500 mg, 1 000 mg et 1 500 mg une fois par jour). L'administration concomitante d'azithromycine a entraîné un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la dose et de la concentration. Lorsque l'on

compare les résultats observés entre les volontaires sains recevant de la chloroquine associée à l'azithromycine et ceux recevant de la chloroquine seule, il a été observé que les moyennes maximales (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) de l'intervalle QTcF étaient augmentées respectivement de 5 (10) ms, de 7 (12) ms et de 9 (14) ms avec des doses d'azithromycine de 500 mg, 1 000 mg et 1 500 mg.

Population pédiatrique

Suite à l'évaluation des études menées chez l'enfant, l'utilisation de l'azithromycine n'est pas recommandée pour le traitement du paludisme, que ce soit en monothérapie ou en association avec des médicaments à base de chloroquine ou d'artémisinine, car la non-infériorité aux médicaments antipaludiques recommandés dans le traitement du paludisme non compliqué n'a pas été établie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption – distribution

L'azithromycine est rapidement absorbée après administration orale.

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

Le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures.

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

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

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

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

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

Dans les infections expérimentales, en phase active de phagocytose, les quantités d'azithromycine relarguées sont plus importantes que lors de la phase quiescente. Chez l'animal, cela conduit à la présence de fortes concentrations d'azithromycine au site de l'infection.

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

Elimination

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

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

La voie principale d'élimination est biliaire.

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité à doses répétées conduites chez le rat et le chien, une phospholipidose (accumulation de phospholipides intracellulaires) a été observée dans plusieurs tissus (rétine, foie, ganglion de la racine dorsale, vésicule biliaire, reins, plexus choroïde, rate, pancréas).

Une phospholipidose a été observée à un degré similaire dans les tissus de rats et de chiens nouveau-nés. Cet effet était réversible après l'arrêt du traitement. La signification de ces résultats chez l'animal et chez l'homme est inconnue.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Saccharose, phosphate trisodique anhydre, hydroxypropylcellulose, gomme xanthane, arôme cerise (contient des traces d'alcool benzylique), arôme crème de vanille (contient notamment du glucose), arôme banane (contient des traces d'alcool benzylique).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

16,7 g (600 mg d'azithromycine dans 15 mL de suspension reconstituée), 23 g (900 mg d'azithromycine dans 22,5 mL de suspension reconstituée), 29,3 g (1 200 mg d'azithromycine dans 30 mL de suspension reconstituée), 35,6 g (1 500 mg d'azithromycine dans 37,5 mL de suspension reconstituée) de poudre en flacon (PE) avec fermeture de sécurité enfant + seringue pour administration orale (polypropylène) de 12,5 mL graduée en kg.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Jeter le godet verseur après la reconstitution.

Jeter la seringue et le flacon à la fin du traitement.

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

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE

75014 PARIS

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

- 34009 356 561 3 1 : 16,7 g de poudre en flacon (PE) + seringue pour administration orale (polypropylène) de 12,5 mL

- 34009 356 563 6 0 : 23 g de poudre en flacon (PE) + seringue pour administration orale (polypropylène) de 12,5 mL

- 34009 356 564 2 1 : 29,3 g de poudre en flacon (PE) + seringue pour administration orale (polypropylène) de 12,5 mL

- 34009 356 565 9 9 : 35,6 g de poudre en flacon (PE) + seringue pour administration orale (polypropylène) de 12,5 mL

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

Date de première autorisation : 12 avril 2001
Date de dernier renouvellement : 28 juin 2014 (illimité)

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I