

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
ZITHROMAX® ENFANTS 40MG/ML SUSPENSION BUVABLE
ZITHROMAX® 250 MG COMPRIME PELLICULE

DENOMINATIONS : ZITHROMAX® 40mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable ; ZITHROMAX® 250 mg, comprimé pelliculé. **COMPOSITIONS QUALITATIVES ET QUANTITATIVES** : Suspension buvable : Azithromycine : 40,00 mg, sous forme de dihydrate d'azithromycine : 41,92 mg pour 1 ml de suspension reconstituée. Comprimé : Dihydrate d'azithromycine : 262,05 mg, quantité correspondant à azithromycine : 250,00 mg, pour un comprimé. Pour les excipients, voir Liste des excipients. **FORMES PHARMACEUTIQUES** : Poudre pour suspension buvable ; comprimé pelliculé. **DONNEES CLINIQUES** : • **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'adulte et chez l'enfant à partir de 3 ans. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. Indications réservées à l'adulte : Surinfections des bronchites aiguës. Exacerbations des bronchites chroniques. Infections stomatologiques. • **Posologie et mode d'administration de la suspension buvable** : *Posologie* : Enfants : 20 mg/kg/jour, en une prise unique journalière, sans dépasser la posologie adulte (500 mg/jour), pendant 3 jours. Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité plusieurs jours après la dernière prise. Même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (cf. Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi). *Mode d'administration* : la suspension buvable peut être administrée pendant ou en dehors des repas. Administrer uniquement après préparation de la suspension. Ajouter à la poudre contenue dans le flacon une quantité suffisante d'eau mesurée à l'aide du godet-verseur. Mettre en place le bouchon-adaptateur. L'administration se fait avec une seringue graduée pour administration orale qui s'introduit dans le bouchon-adaptateur. Il est nécessaire d'agiter le flacon avant chaque utilisation. La dose par prise est indiquée, en fonction du poids de l'enfant, sur le corps de la seringue pour administration orale, en kg. Elle se lit donc directement sur les graduations de la seringue pour administration orale. Ainsi le poids indiqué correspond à la dose pour une prise. Une prise par jour est nécessaire. **Jusqu'à 25 kg : la posologie journalière est variable selon le poids de l'enfant (20 mg/kg/jour)**. La dose à administrer doit être prélevée à l'aide de la seringue pour administration orale selon le poids de l'enfant et ce, 1 fois par jour. Par exemple, la graduation 15 correspond à la dose à administrer par prise pour un enfant de 15 kg et ce, 1 fois par jour. **A partir de 25 kg et au-delà : la posologie journalière est fixe (500 mg/jour)**. La dose à administrer doit être prélevée à l'aide de la seringue pour administration orale à la graduation " 25 kg et plus " et ce, 1 fois par jour. • **Posologie et mode d'administration du comprimé** : *Posologie* : Adulte : Angines, infections stomatologiques : 500 mg (2 comprimés) par 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, dans ces indications, plusieurs jours après la dernière prise. Surinfections des bronchites aiguës, exacerbations des bronchites chroniques : 500 mg (2 comprimés) le premier jour puis 250 mg (1 comprimé) les 4 jours suivants. La durée de traitement sera de 5 jours. Pas de modification de posologie chez le sujet âgé. Même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (cf. Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi). *Mode d'administration* : les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, en une prise unique journalière. • **Contre-indications** : Ce médicament *ne doit jamais être utilisé* en cas de : antécédents de réaction allergique à l'azithromycine ou à tout autre macrolide, association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions), association avec le cisapride (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
ZITHROMAX® ENFANTS 40MG/ML SUSPENSION BUVABLE
ZITHROMAX® 250 MG COMPRIME PELLICULE

d'interactions). Ce médicament *ne doit généralement pas être utilisé* en cas de : association avec les agonistes dopaminergiques : bromocriptine, cabergoline, pergolide (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). • **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi** : 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). En l'absence de données chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente. Chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne (classe A) à modérée (classe B), il n'y a pas eu de changement marqué de la cinétique sérique de l'azithromycine par rapport à celle de patients aux fonctions hépatiques normales. Chez ces patients, on constate une augmentation de l'élimination urinaire, peut-être pour compenser la clairance hépatique réduite. C'est pourquoi aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée. Cependant, parce que le foie est la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique importante ni chez les patients atteints de cholestase sévère. Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'oedème de Quincke et de réactions anaphylactiques 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.

Suspension buvable : En raison de la présence de glucose et de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase. Ce médicament contient 774,16 mg de saccharose par ml : en tenir compte dans la ration journalière. Ce médicament contient 1,472 mg de sodium par ml : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict. **Comprimé** : En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. • **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction** : *Associations contre-indiquées* : **alcaloïdes de l'ergot de seigle** : dihydroergotamine, ergotamine (par extrapolation à partir de l'érythromycine, de la josamycine et de la clarithromycine) : Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle). **Cisapride** (par extrapolation à partir de l'érythromycine, de la josamycine et de la clarithromycine) : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (diminution du métabolisme hépatique du cisapride). *Associations déconseillées* : **agonistes dopaminergiques** : bromocriptine, cabergoline, pergolide (par extrapolation à partir de l'érythromycine, de la josamycine et de la clarithromycine) : Augmentation des concentrations plasmatiques de l'agoniste dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage. *Associations nécessitant des précautions d'emploi* : **anticoagulants oraux** : Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt. **Ciclosporine** : Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant le traitement par l'azithromycine 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. • **Grossesse et allaitement** : *Grossesse* : 1^{er} trimestre : Il est préférable,

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
ZITHROMAX® ENFANTS 40MG/ML SUSPENSION BUVABLE
ZITHROMAX® 250 MG COMPRIME PELLICULE

par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. En effet, bien que les données animales chez le rongeur ne mettent pas en évidence d'effet malformatif, les données cliniques sont insuffisantes. A partir du 2^{ème} trimestre : En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'azithromycine peut être envisagée à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse si besoin. En effet, bien que limitées, les données cliniques sont rassurantes en cas d'exposition au delà du 1^{er} trimestre. Allaitement : Absence de données sur le passage dans le lait maternel. L'innocuité de l'azithromycine chez la femme allaitante n'ayant pas été établie, la prescription ne sera effectuée que si les bénéfices attendus apparaissent supérieurs aux risques encourus. • **Effets indésirables** : Cutanéo-muqueux et allergiques : rash, photosensibilité, arthralgies, urticaire, prurit, rarement oedème de Quincke, réactions anaphylactiques. De rares cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés. Gastro-intestinaux : nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée (rarement sévère), douleurs abdominales, pancréatite. De rares cas de colites pseudomembraneuses ont été rapportés. Hépatiques : augmentation des enzymes hépatiques réversible à l'arrêt du traitement. Rares cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique ayant rarement engagé le pronostic vital. Cependant, aucun lien de causalité n'a pu être établi. Des cas isolés d'hépatite cholestatique ont été rapportés. Neurologiques : sensations vertigineuses, de rares cas de convulsions ont été rapportés. Hématologiques : des cas isolés de thrombocytopénie ont été rapportés. Psychiatriques : de rares cas de comportement agressif, nervosité, agitation et anxiété ont été rapportés. Génitaux : vaginite. Auditifs : de rares cas de troubles de l'audition avec acouphène ou surdité ont été rapportés. Généraux : candidoses. • **Surdosage** : Il n'existe pas de données à ce sujet. Conduite à tenir : lavage gastrique et traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : • **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'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE** : 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 ci-après : **ESPECES SENSIBLES** : **Aérobies à Gram positif** : *Bacillus cereus*, *Corynebacterium diphtheriae*, Entérocoques (Fréquence de résistance acquise en France – f = 50 – 70 %), *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus méti-S*, *Staphylococcus méti-R** (f = 70 – 80 %), *Streptococcus B*, *Streptococcus non groupable* (f = 30 – 40 %), *Streptococcus pneumoniae* (f = 35 – 70 %), *Streptococcus pyogenes* (f = 16 - 31 %), **Aérobies à Gram négatif** : *Bordetella pertussis*, *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter*, *Legionella*, *Moraxella*, **Anaérobies** : *Actinomyces*, *Bacteroides* (f = 30 – 60 %), *Eubacterium*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus* (f = 30 – 40 %), *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium acnes*. **Autres** : *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia*, *Coxiella*, *Leptospire*, *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 asteroides*, **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. • **Propriétés pharmacocinétiques** : **Absorption - Distribution** : L'azithromycine est rapidement absorbée

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME
ZITHROMAX® ENFANTS 40MG/ML SUSPENSION BUVABLE
ZITHROMAX® 250 MG COMPRIME PELLICULE

après administration orale. L'absorption de la suspension ou du comprimé 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. **Comprimé** : Il en ressort également que l'exposition globale à 1,5 g d'azithromycine administrée sur 3 jours ou 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 CMI₉₀ 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 %.

Élimination : L'azithromycine est retrouvée principalement sous forme inchangée dans la bile et les urines. Le foie est la principale voie de bio-transformation 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.

- **Données de sécurité précliniques** : Dans les études toxicologiques à fortes doses, chez l'animal, une phospholipidose réversible a été observée.
- DONNEES PHARMACEUTIQUES** :
 - **Liste des excipients de la suspension buvable** : Saccharose, phosphate trisodique anhydre, hydroxypropylcellulose, gomme xanthane, arôme cerise, arôme crème de vanille (contient notamment du glucose), arôme banane.
 - **Liste des excipients du comprimé** : amidon prégélatinisé, hydrogénophosphate de calcium anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, laurilsulfate de sodium. Pelliculage: OPADRY blanc II (Y-30-18037) : lactose, hypromellose, dioxyde de titane (E171) et triacétine.
 - **Durée de conservation** : 3 ans.
 - **Précautions Particulières de conservation** : Pas de précautions particulières de conservation. Après reconstitution, la suspension se conserve au maximum 5 jours à une température ne dépassant pas +25°C.
 - **Nature et contenu de l'emballage extérieur** :
 - suspension buvable** : 29,3 g (1200 mg d'azithromycine dans 30 ml de suspension reconstituée) ou 35,6 g (1500 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.
 - Comprimé pelliculé** : 6 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE : ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable, 29,3 g de poudre en flacon (PE) + seringue pour administration orale (polypropylène) de 12,5 ml graduée en kg : n° 356 564-2. ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable, 35,6 g de poudre en flacon (PE) + seringue pour administration orale (polypropylène) de 12,5 ml graduée en kg : n° 356 565-9. ZITHROMAX 250 mg, comprimés pelliculés, boîte de 6 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) : n° 351 773-2.

PRIX : 1200 mg d'azithromycine dans 30 ml de suspension reconstituée (flacon de 29,3g) : 13,94 €. CTJ : 5,81 €. 1500 mg d'azithromycine dans 37,5 ml de suspension reconstituée (flacon de 35,6 g) : 17,29 €. CTJ : 5,76 €. Boite de 6 comprimés pelliculés : 14,43 €. CTJ : 2,41 € à 4,81 €.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : **Liste I**. Remb. Sec. Soc. à 65 %. Collect. **EXPLOITANT** : PFIZER – 23-25 avenue du Dr Lannelongue – 75014 Paris – Tél. (information médicale) : 01 58 07 34 40. ® : marque déposée. **Date de révision d'AMM** : suspension buvable : 30/05/06 ; comprimé pelliculé : 23/03/06. Version n° 001-01/09.