Zitromax

Résumé des caractéristiques du produit

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZITROMAX 200 mg/5 ml Poudre pour suspension buvable
ZITROMAX 250 mg Comprimés pelliculés
ZITROMAX 500 mg Comprimés pelliculés
ZITROMAX 600 mg Comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés pelliculés 250 mg : comprimés pelliculés blancs à blanc cassé à l'ovale modifié, portant la mention « ZTM250 » sur une face et « PFIZER » sur l'autre face.

Comprimés pelliculés 500 mg : comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, sécables, à l'ovale modifié, portant la mention « ZTM500 » sur une face et « PFIZER » sur l'autre face.

Comprimés pelliculés 600 mg : comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, sécables, à l'ovale modifié, portant la mention « ZTM600 » sur une face et « PFIZER » sur l'autre face.

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

ZITROMAX 250 mg, 500 mg et 600 mg Comprimés pelliculés:
La substance active est l'azithromycine. Elle se présente sous forme de dihydrate d'azithromycine (262,01 mg, 524,03 mg ou 628,84 mg), ce qui équivaut respectivement à 250 mg, 500 mg ou 600 mg d'azithromycine sous forme de base.

ZITROMAX 200 mg/5 ml Poudre pour suspension buvable:
La substance active est l'azithromycine. Elle se présente sous forme de dihydrate d'azithromycine (50,08 mg), ce qui équivaut à 47,78 mg d'azithromycine sous forme de base par 1 g.

Excipient à effet notoire :
La poudre pour suspension buvable contient du saccharose (3,87 g / 5 ml de suspension reconstituée) (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés
Le comprimé de 500 mg et 600 mg peut être divisé en doses égales.

Poudre pour suspension buvable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le ZITROMAX est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 6 mois.
Le ZITROMAX est indiqué dans le traitement des infections légères à modérées causées par des micro-organismes sensibles impliquées dans les affections suivantes :

Adultes et adolescents :

- Comme traitement de choix :

- Uréthrite et cervicite non compliquées dues à *Chlamydia trachomatis*.

- Comme traitement de deuxième choix chez les sujets souffrant d'une allergie de type I vis-à-vis de la pénicilline ou lorsque la pénicilline est inappropriée pour d'autres raisons:

- Bronchite bactérienne aiguë
- Exacerbation aiguë de bronchite chronique
- Sinusite bactérienne aiguë
- Otite moyenne aiguë
- Infections non compliquées de la peau
- Tonsillite/pharyngite à streptocoques du groupe A

Pneumonie communautaire légère à modérée
Enfants :
Comme traitement de deuxième choix chez :
- Otite moyenne aiguë (à partir de l'âge de 6 mois).
- Tonsillite/pharyngite à streptocoques du groupe A (à partir de l'âge de 2 ans).

Toutefois, le ZITROMAX ne sera pas utilisé dans le traitement empirique de ces infections si le taux de prévalence de souches résistantes est égal à, ou plus élevé que 10% (voir rubrique 5.1).

Le ZITROMAX est également indiqué dans les conditions suivantes :

- La prophylaxie de l'infection disséminée par le complexe *Mycobacterium avium-intracellulaire* (MAC), seul ou en association avec la rifabutine, chez les sujets atteints de l'infection au VIH à un stade avancé.

- Le traitement de l'infection disséminée par le complexe MAC (DMAC) chez les sujets atteints de l'infection au VIH à un stade avancé.

Les recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens doivent être prises en considération.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le ZITROMAX s'administre oralement en une seule prise quotidienne. Les comprimés peuvent s'administrer avec de la nourriture. L'ingestion préalable de nourriture peut améliorer tout effet indésirable gastro-intestinal causé par l'administration d'azithromycine. Comme pour de nombreux autres antibiotiques, la prise de la suspension buvable se fera au moins une heure avant ou deux heures après le repas.

Adultes (y compris les patients âgés ne présentant pas d'insuffisance rénale ou hépatique avérées) **et grands enfants** (poids > 45 kg).

- Bronchite bactérienne aiguë, exacerbation aiguë de bronchite chronique, sinusite bactérienne aiguë, otite moyenne aiguë, infections non compliquées de la peau, tonsillite à streptocoques du groupe A et pneumonie communautaire légère à modérée : la dose totale est de 1,5 g, à répartir sur 3 ou 5 jours.

Schéma 3 jours : 500 mg par jour pendant 3 jours.
Schéma 5 jours : 500 mg le premier jour, puis 250 mg les 4 jours suivants.

- Urétrite et cervicite non compliquées dues à Chlamydia trachomatis :1 g en prise orale unique.

- Traitement prophylactique d'infections du MAC chez des patients infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) : 1,2 g par semaine.

- Traitement d'infections disséminées à MAC (DMAC) chez des patients présentant une infection à VIH à un stade avancé : la dose recommandée est de 600 mg une fois par jour. La durée de traitement recommandée pour les personnes ayant une infection avancée de VIH est ≥ 12 mois. L'azithromycine doit être administrée en combinaison avec d'autres agents antimycobactériens ayant une activité *in vitro* avérée dans les infections à MAC, notamment l'éthambutol à la dose recommandée.

Chez les patients qui présentent les affections suivantes :

Insuffisance hépatique
Traitement en cas **d'insuffisance hépatique légère à modérée**: on peut adopter le même schéma posologique que lorsque la fonction hépatique est normale (voir rubrique 4.4).
A ce jour, il n'existe pas de données cliniques pour les patients avec **insuffisance hépatique grave**.

Insuffisance rénale
Traitement en cas d'insuffisance rénale : aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients avec un taux de filtration glomérulaire à 10-80 ml/min. La prudence est de mise lorsque l'azithromycine est administrée à des patients avec un taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique
Chez l'enfant, la dose totale maximum recommandée est de 1500 mg quel que soit le traitement.

Schéma 3 jours : 10 mg/kg par jour pendant 3 jours.
Schéma 5 jours : 10 mg/kg le premier jour, puis 5 mg/kg par jour les 4 jours suivants.

Pour la tonsillite streptococcique pédiatrique, l'azithromycine s'est montrée efficace à la dose quotidienne unique de 10 mg/kg ou de 20 mg/kg pendant 3 jours. La dose journalière ne dépassera cependant pas 500 mg.
Les comprimés de ZITROMAX ne devraient pas être utilisés chez les enfants pesant moins de 45 kg.

Population âgée
La posologie est la même que chez les patients adultes. Les patients âgés étant susceptibles de présenter des troubles du rythme cardiaque, la prudence est particulièrement recommandée en raison du risque d'apparition d'une arythmie cardiaque et de torsades de pointes (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Par voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active (l'azithromycine), à l'érythromycine, aux antibiotiques macrolides ou kétolides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité
Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, des réactions allergiques graves, notamment l'œdème angioneurotique et de l'anaphylaxie (rarement mortels), et des réactions dermatologiques incluant une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), une nécrolyse épidermique toxique (NET) (rarement fatales) et le syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)* ont été décrits dans de rares cas. Certaines de ces réactions à l'azithromycine ont provoqué des symptômes récurrents, nécessitant un prolongement de la période de surveillance et de la durée du traitement.
Si une réaction allergique se produit, il faut interrompre la prise du médicament et un traitement approprié doit être instauré. Les médecins doivent être informés que la réapparition de symptômes allergiques peut se produire lorsque le traitement symptomatique est interrompu.

Hépatotoxicité
Le foie étant la voie principale d'élimination de l'azithromycine, son utilisation se fera avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique important. Des cas d'hépatite fulminante mettant potentiellement en jeu le pronostic vital par insuffisance hépatique ont été rapportés sous azithromycine (voir rubrique 4.8). Quelques patients pourraient avoir eu une maladie hépatique préexistante ou pourraient avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

En cas de signes et symptômes de dysfonctionnement hépatique, tels qu'une asthénie se développant rapidement, associée à de la jaunisse, de l'urine foncée, une tendance aux saignements ou de l'encéphalopathie hépatique, des tests/investigations du fonctionnement hépatique doivent être exécutés immédiatement. L'administration d'azithromycine doit être arrêtée lorsqu'un dysfonctionnement hépatique apparaît.

Sténose hypertrophique du pylore (SHP) du nourrisson
Suite à l'utilisation de l'azithromycine chez les nouveau-nés (traitement jusqu'à 42 jours de vie), des cas de sténose hypertrophique du pylore (SHP) du nourrisson ont été rapportés. Il faut informer les parents et les personnes soignantes de contacter leur médecin en cas de vomissements ou d'irritabilité lors de la prise d'alimentation.

Les dérivés de l'ergot de seigle
En cas de traitement par les dérivés de l'ergot de seigle, certains antibiotiques macrolides administrés concomitamment ont précipité l'ergotisme. Il n'y a pas de données quant à une éventuelle interaction entre l'ergot de seigle et l'azithromycine. Cependant, compte tenu du risque théorique d'ergotisme, les dérivés de l'ergot de seigle et l'azithromycine ne doivent pas être administrés conjointement (voir rubrique 4.5).

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

Diarrhée associée au Clostridium difficile (DACD)
Des cas de diarrhée associée au *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de presque tous les agents antibactériens, y compris l'azithromycine, et leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Un traitement aux agents antibactériens modifie la flore habituelle du côlon, ce qui entraîne une prolifération de *C. difficile*.

C. difficile produit des toxines A et B qui contribuent au développement de la DACD. Les souches productrices d'hypertoxines de *C. difficile* sont responsables de morbidité et de mortalité accrues, étant donné que ces infections peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien et nécessiter une colectomie. Le diagnostic d'une DACD doit être envisagé chez tous les patients souffrant de diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Une anamnèse médicale minutieuse doit être réalisée car il a été rapporté que la DACD peut se développer plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Insuffisance rénale
Chez les patients avec un taux de filtration glomérulaire <10 ml/min, une augmentation de 33 % de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée (voir rubrique 5.2).

Allongement de l'intervalle QT
Un allongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT, en relation avec le risque de développement d'une arythmie cardiaque et de torsades de pointes, a été observé dans le traitement avec des macrolides, notamment avec l'azithromycine. (voir rubriques 4.8 et 5.1). Par conséquent, les situations suivantes étant susceptibles d'augmenter le risque d'arythmies ventriculaires (notamment de torsades de pointes) pouvant entraîner un arrêt cardiaque, l'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des troubles du rythme cardiaque (particulièrement chez les femmes et les patients âgés). Les prescripteurs doivent tenir compte du risque d'allongement de l'intervalle QT, susceptible d'entraîner le décès, lorsqu'ils mettent en balance les bénéfices et les risques de l'azithromycine chez les groupes de patients à risque, tels que :

- Allongement congénital ou documenté de l'intervalle QT.
- Actuellement sous traitement par d'autres substances actives connues pour prolonger l'intervalle QT comme les antiarythmiques des classes IA (quinidine et procaïnamide) et de classe III (dofétilide, amiodarone et sotalol), la cisapride et la terfénadine, les antipsychotiques tels que le pimozide, les antidépresseurs tels que le citalopram et les fluoroquinolones telles que la moxifloxacine et la lévofloxacine (voir rubrique 4.5).
- Perturbation de l'équilibre électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Bradycardie cliniquement significative, arythmie cardiaque ou insuffisance cardiaque grave.

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

La sécurité d'emploi et l'efficacité dans la prévention ou le traitement de l'infection par le complexe *Mycobacterium avium* chez l'enfant n'ont pas été établies.

ZITROMAX 200 mg/5 ml poudre pour suspension buvable :

Diabète
Prudence chez le patient diabétique : 5 ml de suspension reconstituée contiennent 3,87 g de saccharose.

Le ZITROMAX 200 mg/5 ml poudre pour suspension buvable contient du saccharose (3,87 g / 5 ml de suspension reconstituée). Ce médicament est contre-indiqué chez 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).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé ou par 5 ml de la suspension buvable, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

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

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

Digoxine et la colchicine (substrats de la P-gp) : Il a été rapporté que l'administration concomitante de macrolides, notamment d'azithromycine, et de substrats de la glycoprotéine P, tels que la digoxine et la colchicine, entraîne une augmentation des concentrations sériques des substrats de la glycoprotéine-P. En cas d'administration concomitante d'azithromycine et d'un substrat de la P-gp, tel que la digoxine, la possibilité d'une augmentation des concentrations sériques du substrat doit donc être prise en compte. Une surveillance clinique et un contrôle éventuel des taux sériques de digoxine doivent être exercés durant le traitement par azithromycine et après l'interruption de ce dernier.

Ergot de seigle : Il existe un risque théorique d'interaction entre l'azithromycine et les dérivés de l'ergot de seigle (voir rubrique 4.4).

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

L'azithromycine n'interagit pas de manière significative avec le système du cytochrome hépatique P450. Il est improbable qu'elle subisse les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques observées avec l'érythromycine et les autres macrolides. L'induction ou l'inactivation du cytochrome hépatique P450 via un complexe de métabolites cytochromes ne se produit pas avec l'azithromycine.

Bromocriptine : L'azithromycine n'interagit pas de manière significative avec le système du cytochrome hépatique P450. On ne pense pas qu'elle soit soumise aux interactions médicamenteuses pharmacocinétiques observées avec l'érythromycine et d'autres macrolides. Bien qu'avec l'azithromycine, il n'y ait pas d'induction ou d'inactivation du cytochrome hépatique P450 via le complexe cytochrome-métabolite, il est recommandé de ne pas utiliser l'azithromycine en association avec des médicaments tels que la bromocriptine dont les interactions avec l'érythromycine sont potentiellement dangereuses et n'ont pas étudiées avec l'azithromycine.

Des études pharmacocinétiques ont été réalisées entre l'azithromycine et les médicaments suivants connus pour subir une métabolisation importante médiée par le cytochrome P450.

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

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

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

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

Ciclosporine : Dans une étude pharmacocinétique chez des volontaires en bonne santé ayant reçu 500 mg/jour d'azithromycine par voie orale pendant 3 jours puis une dose unique de 10 mg/kg de ciclosporine par voie orale, la C_{max} et l'ASC_{0-5} consécutives de ciclosporine se sont révélées significativement élevées. En conséquence, la prudence s'impose avant d'envisager l'administration concomitante de ces médicaments. Si l'administration concomitante de ces médicaments s'impose, les taux de ciclosporine doivent être surveillés et la posologie doit être adaptée en conséquence.

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

Fluconazole : L'administration concomitante d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine n'a pas modifié la pharmacocinétique d'une dose unique de 800 mg de fluconazole. L'exposition totale et la demi-vie de l'azithromycine étaient inchangées par l'administration simultanée de fluconazole, quoiqu'une baisse cliniquement non significative (18 %) de la C_{max} de l'azithromycine ait été observée.

Indinavir : L'administration simultanée d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine s'est avérée sans effet statistiquement significatif sur la

pharmacocinétique de l'indinavir administré à raison de 800 mg trois fois par jour pendant 5 jours.

Méthylprednisolone : Dans une étude d'interactions pharmacocinétiques chez des volontaires en bonne santé, l'azithromycine n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la méthylprednisolone.

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

Nelfinavir : L'administration concomitante d'azithromycine (1200 mg) et de nelfinavir à l'état d'équilibre (750 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation des concentrations d'azithromycine. Aucun effet indésirable cliniquement significatif n'a été observé et une adaptation de la posologie n'a pas été nécessaire.

Phénytoïne : Les macrolides risquent de provoquer une élévation du taux sérique de phénytoïne, de ce fait, la prudence est nécessaire avant toute administration concomitante de ces substances.

Rifabutine : L'administration simultanée d'azithromycine et de rifabutine n'a pas affecté les concentrations sériques des deux médicaments.

Une neutropénie a été observée chez des patients recevant un traitement concomitant d'azithromycine et de rifabutine. Bien que la neutropénie ait été associée à l'utilisation de rifabutine, un rapport de cause à effet lié à l'administration simultanée d'azithromycine n'a pas été établi (voir rubrique 4.8).

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

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal ont démontré que l'azithromycine traverse la barrière placentaire, mais aucun effet tératogène n'a été observé. Il existe une grande quantité de données provenant d'études observationnelles réalisées dans plusieurs pays sur l'exposition à l'azithromycine pendant la grossesse, par rapport à l'absence d'utilisation d'antibiotiques ou à l'utilisation d'un autre antibiotique au cours de la même période. Bien que la plupart des études ne suggèrent pas d'association avec des effets indésirables sur le fœtus, tels que des malformations congénitales majeures ou des malformations cardiovasculaires, il existe des preuves épidémiologiques limitées d'un risque accru de fausse couche suite à une exposition à l'azithromycine en début de grossesse.

L'azithromycine ne doit être utilisée pendant la grossesse qu'en cas de nécessité clinique et si l'on estime que les avantages du traitement l'emportent sur les risques légèrement accrus qui peuvent exister.

Allaitement

L'information limitée disponible dans la littérature publiée indique que l'azithromycine est présente dans le lait maternel humain à une dose journalière médiane maximale estimée de 0,1 à 0,7 mg/kg/jour. Aucun effet indésirable grave de l'azithromycine n'a été observé chez les nourrissons allaités. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec azithromycine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Au cours des étude de fécondité conduites chez le rat, une diminution du nombre de gestations a été observée après l'administration d'azithromycine. La pertinence de cette observation chez l'être humain est inconnue (voir rubrique 5.3).

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

ZITROMAX n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables identifiés lors de l'expérience des études cliniques et la pharmacovigilance, par système de classe d'organe et fréquence. Les groupes de fréquence sont définis à l'aide de 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 fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Réactions indésirables potentiellement ou probablement liées à l'azithromycine qui sont basées sur l'expérience des études cliniques et la pharmacovigilance :

	Très fréquent (≥ 1/10)	**Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10)**	**Peu fréquent (≥ 1/1 000 et < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10 000 et < 1/1 000)**	**Fréquence indéterminée**
Infections et infestations			Candidose Infection vaginale Pneumonie Infection fongique Infection bactérienne Pharyngite Gastro-entérite Trouble respiratoire Rhinite Candidose buccale		Colite pseudo-membraneuse (voir rubrique 4.4)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie Neutropénie Éosinophilie		Thrombocytopénie Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire			Angio-œdème Hypersensibilité		Réaction anaphylactique (voir rubrique 4.4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie		
Affections psychiatriques			Nervosité Insomnie	Agitation	Agressivité Anxiété Délire Hallucination
Affections du système nerveux		Maux de tête	Etourdissement Somnolence Dysgueusie Paresthésie		Syncope Convulsions Hypoesthésie Hyperactivité psychomotrice Anosmie Agueusie Parosmie Myasthénie grave (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Déficience visuelle		

Affections de l'oreille et du labyrinthe			Trouble de l'oreille Vertiges		Altération de l'ouïe y compris surdité et/ou acouphène
Affections cardiaques			Palpitations		Torsades de pointes (voir rubrique 4.4) Arythmie (voir rubrique 4.4) y compris tachycardie ventriculaire Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardio-gramme (voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires			Bouffée de chaleur		Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Epistaxis		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Vomissements Douleurs abdominales Nausées	Constipation Flatulence Dyspepsie Gastrite Dysphagie Distension abdominale Bouche sèche Éructation Ulcération buccale Ptyalisme		Pancréatite Décoloration de la langue Sténose hypertrophique du pylore (SHP) du nourrisson (voir rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires				Anomalie de la fonction hépatique Ictère cholestatique	Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort) (voir rubrique 4.4) Hépatite fulminante Nécrose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Eruption cutanée Prurit Urticaire Dermatite Sécheresse cutanée Hyperhidrose	Réaction de photosensibilité, syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms),* Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) §	Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique Érythème multiforme
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Ostéoarthrite Myalgie Dorsalgie Cervicalgie		Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie Douleur rénale		Insuffisance rénale aiguë Néphrite interstitielle
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 du taux des éosinophiles Diminution du taux de bicarbonate sanguin Augmentation du taux de basophiles Augmentation du taux de monocytes Augmentation du taux de neutrophiles	Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de la bilirubine sanguine Augmentation de l'urée sanguine Augmentation de la créatinine sanguine Anomalie du potassium sanguin Augmentation de la phosphatase alcaline Augmentation du chlorure Augmentation du glucose Augmentation du taux de plaquettes Diminution de l'hématocrite Augmentation du bicarbonate Anomalie du sodium		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Complication post-procédure		

§ Fréquence d'effet indésirable présentée par la limite supérieure estimée de l'intervalle de confiance à 95 % calculé en utilisant la « règle de 3 ».

Réactions indésirables potentiellement ou probablement liées à la prophylaxie et au traitement du complexe *Mycobacterium avium* qui sont basées sur l'expérience des études cliniques et la pharmacovigilance. Ces réactions indésirables sont différents, en termes de nature et de fréquence, de ceux rapportés avec les formes à libération immédiate et à libération prolongée.

	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 et < 1/100)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	
Affections du système nerveux		Etourdissement Maux de tête Paresthésie Dysgueusie	Hypoesthésie
Affections oculaires		Déficience visuelle	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Surdité	Altération de l'ouïe Acouphène
Affections cardiaques			Palpitations
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Douleurs abdominales Nausées Flatulence Gêne abdominale Selles trop liquides		
Affections hépatobiliaires			Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée Prurit	Syndrome de Stevens-Johnson Réaction de photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Asthénie Malaise

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, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou (site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e mail: adr@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

Les événements indésirables survenus à des doses supérieures aux doses recommandées étaient similaires à ceux observés à des doses normales. En cas de surdosage, des mesures générales symptomatiques et de soutien sont indiquées si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Propriétés générales

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens systémiques, macrolides
Code ATC : J01F A10

Mécanisme d'action

L'azithromycine est le premier des antibiotiques appartenant à la classe chimique des azalides, une sous-classe des antibiotiques qui font partie du groupe des macrolides. Chimiquement, il est obtenu par l'introduction d'un atome d'azote dans le cycle lactone de l'érythromycine A. Le nom chimique de l'azithromycine est la 9-désoxy-9a-aza-9a-méthyl-9a-homoérythromycine A. Son poids moléculaire est de 749,0.

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

Électrophysiologie cardiaque :

L'allongement de l'intervalle QTc a été étudié dans le cadre d'une étude ouverte, randomisée, en dose multiple (3 jours), 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. En comparaison à la chloroquine administrée seule, les augmentations moyennes maximales (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) de l'intervalle QTcF ont été de 5 (10) ms, de 7 (12) ms et de 9 (14) ms lorsque la chloroquine était administrée en association avec de l'azithromycine aux doses de 500 mg, 1 000 mg et 1 500 mg respectivement.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

Les concentrations sériques obtenues suite à l'administration orale d'azithromycine ne semblent pas être suffisantes pour expliquer l'efficacité. L'efficacité apparaît comme étant liée aux taux durablement élevés de l'azithromycine dans les tissus et les globules blancs. Les phagocytes, par leur réponse chimiotactique normale à une infection, ont médié le relargage et le maintien de concentrations élevées d'azithromycine au site de l'infection. Des expérimentations *in vitro* ont documenté le transport et le relargage de l'azithromycine bioactive par les neutrophiles humains. Le mécanisme de relargage par les phagocytes a également été démontré dans divers modèles d'infection murins qui simulent les infections humaines. Dans tous les exemples, les concentrations d'azithromycine au site de l'infection étaient significativement plus élevées que dans le tissu non infecté des témoins et les concentrations médicamenteuses accrues étaient corrélées à des nombres accrus de phagocytes au site de l'infection. La concentration élevée de l'azithromycine était corrélée à une efficacité puissante, comparativement aux autres médicaments. L'efficacité observée s'explique par la libération d'azithromycine par les phagocytes pendant le processus de phagocytose et de dégranulation aux foyers infectieux. Pour les pathogènes intracellulaires, la concentration du médicament dans les macrophages infectés est importante. Les macrophages infectés absorbent une plus grande quantité de médicament que les cellules non infectées. Donc les phagocytes, dans leur combat naturel contre l'infection, absorbent, transportent et relarguent l'azithromycine au site de l'infection. Les autres macrolides et les β-lactamines n'ont pas montré de concentrations significativement élevées et durables au site de l'infection.

Mécanisme de résistance

La résistance à l'azithromycine des micro-organismes à Gram positif est due à des pompes à efflux acquises ou à une modification du site ribosomique cible qui peut être médiée par des plasmides ou des transposons. En ce qui concerne les bactéries à Gram négatif, la résistance intrinsèque aux macrolides est due à une imperméabilité ou à un efflux actif.

L'azithromycine présente une résistance croisée avec l'érythromycine vis-à-vis des germes aérobies à Gram positif tels que les staphylocoques et les streptocoques. Une résistance croisée complète entre l'azithromycine, l'érythromycine et d'autres macrolides existe pour *Staphylococcus aureus* (y compris les staphylocoques méthicillino-résistants) et *Enterococcus faecalis*.

Concentrations critiques (breakpoints)

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

Staphylococcus aureus : S ≤ 1,0 mg/l et R > 2 mg/l
Streptococcus sp inclus *S. pneumoniae*[a] : S ≤ 0,25 mg/l et R > 0,5 mg/l
Haemophilus sp[b] : S ≤ 0,125 mg/l et R > 4,0 mg/l
β-hemolytic streptococci[c] : S≤ 0,25 mg/l et R > 0,5 mg/l
Moraxella catarrhalis : S ≤ 0,25 mg/l et R > 0,5 mg/l
Neisseria gonorrhoeae : S ≤ 0,25 mg/l et R > 0,5 mg/l

[a] La sensibilité des streptocoques, y compris *S. pneumoniae*, à l'azithromycine et à d'autres macrolides peut être prédite au moyen de tests sur l'érythromycine.
[b] L'absence actuelle de données sur les souches résistantes empêche de définir des catégories autres que les "souches sensibles." Si des souches donnent des résultats CMI différents de ceux des souches sensibles, elles doivent être soumises à un laboratoire de référence pour examens complémentaires.
[c] Inclus les groupes A, B, C, G

La prévalence d'une résistance acquise peut varier géographiquement et dans le temps pour l'espèce sélectionnée. Des informations locales relatives à la résistance sont souhaitables, surtout lors du traitement d'infections sévères. Si nécessaire, on sollicitera l'avis d'experts quand la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité du produit, au moins dans certains types d'infections, est mise en doute.

Pathogènes
Souches fréquemment sensibles (<10% de résistance acquise dans tous les pays de l'Union Européenne)
*Haemophilus influenzae**   *Moraxella catarrhalis**   *Chlamydophila pneumoniae**   *Chlamydia trachomatis**   *Legionella pneumophila*Mycoplasma pneumoniae**   *MAC**
Souches pour lesquelles une résistance acquise peut être un problème (≥ 10% dans au moins un pays de l'Union Européenne)
*Staphylococcus aureus**   *Streptococcus pneumoniae**   *Streptococcus pyogenes**
Micro-organismes intrinsèquement résistants
Entérocoques   *Clostridium difficile*   *Pseudomonas* spp.   Bacilles anaérobies à Gram négatif Bactéries intestinales à Gram négatif

*Souches pour lesquelles l'activité a été démontrée dans les études cliniques (souches sensibles).

Les souches résistantes aux macrolides se rencontrent relativement fréquemment parmi les bactéries aérobies facultatives à Gram positif, en particulier *S. aureus* méthicillino-résistant (MRSA) et *S. pneumoniae* pénicillino-résistant (PRSP).

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 antipaludiques recommandés dans le traitement du paludisme non compliqué n'a pas été établie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

Chez l'homme, l'azithromycine administrée par voie orale est rapidement absorbée. Sa biodisponibilité est d'environ 37 %. Aucune diminution significative de la biodisponibilité n'a été observée lorsque les comprimés ou la poudre pour suspension buvable ont été administrés avec un repas riche en graisses chez les adultes. Cependant, ceci n'ayant pas été évalué chez les enfants en bas âge, il faudra en tenir compte dans le schéma d'administration chez ces derniers (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration). Le temps nécessaire pour atteindre des pics plasmatiques est de 2 à 3 heures.

Distribution :

Les valeurs élevées pour le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre (31,1 l/kg) et pour la clairance plasmatique (630 ml/min) suggèrent que la demi-vie prolongée est due à une concentration tissulaire importante du médicament avec libération subséquente du médicament par les tissus.

Le tableau suivant indique les taux sériques moyens (μg/ml) après administration de respectivement :

- 250 mg d'azithromycine, sous forme de capsules, à 15 sujets masculins sains;
- 500 mg d'azithromycine, sous forme de deux capsules de 250 mg, à 36 volontaires masculins en bonne santé;
- 500 mg d'azithromycine, sous forme de deux comprimés pelliculés de 250 mg, à 36 volontaires masculins en bonne santé;

Dosage:	Concentration (µg/ml) par heure :				
	1	2	6	12	24
250 mg (capsules)	0.05	0.13	0.05	0.01	0.01
2 x 250 mg (capsules)	0.192	0.399	0.185	0.076	0.047
2 x 250 mg (comprimés)	0.188	0.397	0.191	0.080	0.049

Les études pharmacocinétiques chez l'homme montrent que les taux tissulaires (poumon, amygdale, prostate) d'azithromycine sont nettement plus élevés que les concentrations plasmatiques (de 10 à 50 fois la concentration plasmatique observée), ce qui indique une importante liaison tissulaire du médicament. Les concentrations retrouvées dans les sécrétions sinusales et les expectorations ont été très variables. Après administration d'une dose unique de 500 mg, les concentrations dans les tissus cibles (poumon, amygdale, prostate) dépassent la CMI_{90} des germes pathogènes éventuellement présents. Le taux de liaison de l'azithromycine aux protéines du sérum est de l'ordre de 20 %.

Des concentrations très faibles (< 0,1 µg/ml) ont été retrouvées dans le liquide céphalorachidien en présence de méninges non enflammées.

Les pics moyens observés dans les leucocytes périphériques, site de l'infection du MAC, étaient de 140 µg/ml et sont restés supérieurs à 32 µg/ml durant approximativement 60 heures après administration d'une dose orale unique de 1200 mg. Dans des études chez l'animal, des concentrations élevées d'azithromycine ont été observées dans les phagocytes. Dans des modèles expérimentaux, des concentrations plus élevées d'azithromycine ont été libérées pendant la phagocytose active que par les phagocytes non stimulés. Ce qui, dans les modèles animaux, induit un relargage de concentrations élevées d'azithromycine vers le foyer d'infection.

Suite à l'administration orale de doses journalières de 600 mg, les pics plasmatiques moyens (C_{max}) ont été de 0,33 µg/ml et 0,55 µg/ml aux jours 1 et 22 respectivement. Le délai requis pour atteindre ces pics (T_{max}) est resté inchangé. Les pics moyens observés au niveau des leucocytes, site majeur de l'infection disséminée à MAC, étaient de 252 µg/ml (±49%) et sont restés supérieurs à 146 µg/ml (±33%) pendant 24 heures à l'état d'équilibre.

Aucune donnée n'est disponible sur la présence de l'azithromycine dans le lait maternel.

Biotransformation et élimination:

Après administration orale (dose d'attaque de 500 mg le premier jour, suivie d'une dose de 250 mg du 2e au 5e jour) à de jeunes adultes sains, les données ci-après ont été observées : excrétion urinaire (% de la dose) : jour 1 : 4,5 %; jour 5 : 6,5 %.

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est pratiquement le reflet de la demi-vie de déplétion tissulaire, qui est de 2 à 4 jours (la demi-vie terminale moyenne est de 68h.).

L'excrétion biliaire de l'azithromycine constitue une voie majeure d'élimination pour le médicament inchangé suite à l'administration orale du médicament. Des concentrations très élevées du médicament inchangé ont été retrouvées chez l'homme dans la bile, conjointement à 10 métabolites, formés par N- et O-déméthylation, par hydroxylation des noyaux désosamine et aglycone, et par dissociation du cladinose conjugué. Une comparaison des dosages tissulaires réalisés par HPLC et par les méthodes microbiologiques permet de conclure que les métabolites ne contribuent en aucune manière à l'activité microbiologique de l'azithromycine.

Le changement structurel, c.-à-d. l'introduction d'un atome d'azote dans le cycle lactone de l'érythromycine A, a également modifié l'interaction avec le système du cytochrome P-450, par rapport à ce qui se passe avec l'érythromycine, réduisant l'interaction avec les produits dont on sait qu'ils interagissent avec l'érythromycine (p. ex. la théophylline, la carbamazépine, la warfarine et la prednisolone).

Des études *in vitro* et *in vivo* destinées à évaluer le métabolisme de l'azithromycine n'ont pas été réalisées.

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

Patients âgés
Chez le volontaire âgé (> 65 ans), les valeurs de zone sous la courbe observées après 5 jours d'administration sont légèrement augmentées. Cette différence est sans signification clinique et ne nécessite aucune adaptation de la posologie.

Insuffisance rénale
Suite à l'administration d'une dose orale unique d'azithromycine 1 g à des patients avec un taux de filtration glomérulaire à 10-80 ml/min, les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été affectés. Des différences statistiquement significatives de l'ASC_{0-120} (8,8 µgh/ml contre 11,7 µgh/ml), de la C_{max} (1,0 µg/ml contre 1,6 µg/ml) et de la clairance rénale (2,3 ml/min/kg contre 0,2 ml/min/kg) ont été observées entre le groupe présentant un taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min et le groupe ayant une fonction rénale normale.

Population pédiatrique
Selon des données pharmacocinétiques en pédiatrie, une dose de 20 mg/kg fournirait une exposition au médicament similaire à celle obtenue par la dose de 1,2 g administrée chez l'adulte, mais avec une C_{max} plus élevée.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Les autres études pré-cliniques de pharmacologie générale, toxicité et toxicité reproductive n'ont pas révélé de effets indésirables extrapolables à l'humain, autres que celles mentionnées dans les autres rubriques de la notice (voir rubrique 4.6). L'azithromycine s'est révélée négative dans les tests d'activité génotoxique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

ZITROMAX 250 mg, 500 mg et 600 mg Comprimés pelliculés:
Le comprimé contient de l'amidon prégélatinisé, de l'hydrogénophosphate de calcium anhydre, de la croscarmellose sodique, du laurylsulfate de sodium et du stéarate de magnésium. Le pelliculage contient de l'opadry blanc II.

ZITROMAX 200 mg/5 ml Poudre pour suspension buvable:
La poudre pour suspension buvable contient du saccharose, du phosphate trisodique anhydre, de l'hydroxypropylcellulose, de la gomme xanthane, de l'essence synthétique de cerise , de l'essence synthétique de vanille, de l'essence synthétique de banane.

La poudre pour suspension buvable contient du saccharose (3,87 g / 5 ml de suspension reconstituée).

6.2 incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

Comprimés pelliculés : 3 ans (250 mg et 500 mg), 2 ans (600 mg)
Poudre pour suspension buvable : 2 ans (flacon de 1500 mg), 5 ans (flacon de 600 et 900 mg)

6.4 Précautions particulières de conservation

Comprimés pelliculés 250 mg et 500 mg : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Comprimés pelliculés 600 mg : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Poudre pour suspension buvable : 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

Comprimés pelliculés :
Boîtes de 6 comprimés à 250 mg d'azithromycine en plaquettes.
Boîtes de 3 comprimés sécables à 500 mg d'azithromycine en plaquettes.
Boîtes de 8 et 24 comprimés sécables à 600 mg d'azithromycine en plaquettes.

Poudre pour suspension buvable (200 mg/5 ml) :
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

Préparation de la suspension buvable

Avant de délivrer ce médicament, ajouter à la poudre à l'aide du godet fourni, soit 9 ml (au flacon de 600 mg), soit 12 ml (au flacon de 900 mg), soit 19 ml (au flacon de 1500 mg) d'eau purifiée. Bien agiter. On obtiendra ainsi soit 15 ml, soit 22,5 ml, soit 37,5 ml de suspension à 200 mg/5 ml. Jeter le godet utilisé pour la reconstitution.

Mode d'emploi de la seringue pédiatrique

Bien agiter la suspension préparée.

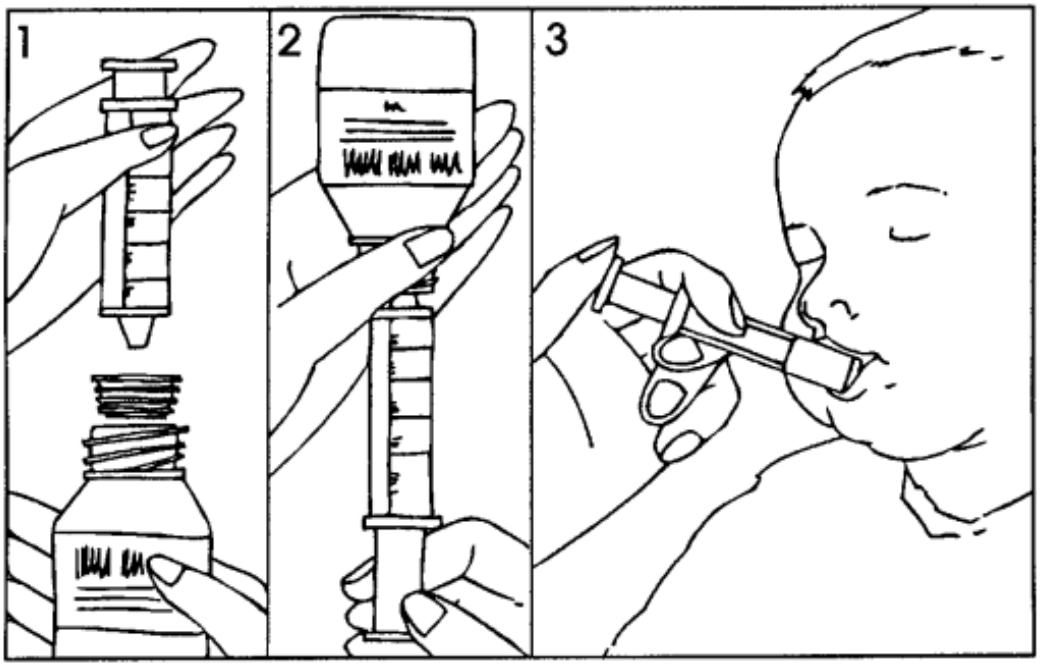
1. Ouvrir le flacon (bouchon de sécurité);

2. Enfoncer l'embout adapté à la seringue dans le goulot du flacon (1, 2: voir fig. 1);

3. Retourner le flacon et la seringue et prélever la quantité prescrite par le médecin (fig. 2).
   Les graduations sur la seringue sont indiquées en kg et en mg.

   Schéma de 3 jours *: Prélever chaque jour la quantité correspondant au poids de l'enfant;*
   Schéma de 5 jours *: Jour 1 : Prélever la quantité correspondant au poids de l'enfant;*
   Jour 2 à 5 : Prélever chaque jour la moitié de la quantité du jour 1.

4. Détacher la seringue du flacon;
5. Petits enfants (< 15 kg) : Administrer le médicament directement dans la bouche au moyen de la seringue. Maintenir l'enfant en position debout pendant l'administration; diriger la seringue vers l'intérieur de la joue et injecter la suspension lentement dans la bouche de l'enfant (fig. 3).
   Pour les grands enfants la quantité prélevée peut d'abord être transférée dans une cuillère pour ensuite être bue par l'enfant;
6. Nettoyer la seringue après usage;
7. Refermer le flacon avec le capuchon de sécurité; laisser l'embout en place.



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 MARCHE

250 mg comprimés pelliculés: BE193261
500 mg comprimés pelliculés: BE193243
600 mg comprimés pelliculés: BE193252
200 mg/5 ml poudre pour suspension buvable: BE165961

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

Date de première autorisation
250 mg, 500 mg et 600 mg comprimés pelliculés : 15/06/1998
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 :
250 mg, 500 mg et 600 mg comprimés pelliculés : 15/07/2011
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

06/2023

Date d’approbation : 10/2020

06/2023