

Dénomination: ZITROMAX® Poudre pour suspension orale 40 mg/ml
ZITROMAX® Comprimés pelliculés 250 mg
ZITROMAX® Comprimés pelliculés 500 mg
(azithromycine)

Titulaire d'enregistrement: Pfizer s.a., rue Léon Theodor 102, 1090 Bruxelles.

Compositions:

Zitromax Comprimés pelliculés 250 mg.

Azithromycin. dihydr. (= azithromycin. 250 mg) — Amyl. praeparatum — Calcii hydrogenophosphas anhydr. — Croscarmellos. naticum — Natr. laurilsulfas — Magnes. stearas — pro compresso — White opadry (dérog. n° .../...) obducto uno.

Zitromax Comprimés pelliculés 500 mg.

Azithromycin. dihydr. (= azithromycin. 500 mg) — Amyl. praeparatum — Calcii hydrogenophosphas anhydr. — Croscarmellos. naticum — Natr. laurilsulfas — Magnes. stearas — pro compresso — White opadry (dérog. n° .../...) obducto uno.

Zitromax Poudre pour suspension orale 40 mg/ml.

Azithromycin. dihydric. (= azithromycin. 47,78 mg) — Saccharum — Trinatr. phosphas anhydr. — Hyprolosum — Xanthan. gummi — Cerasi essentia synthet. (dérog. n° 42/1085) — Vanillae essentia synthet. (dérog. n° 42/1086) — Musae sap. essentia synthet. (dérog. n° 42/1087) pro 1 g.

Formes, voies d'administration et conditionnements:

Comprimés pelliculés: — boîtes de 6 comprimés à 250 mg d'azithromycine; — boîtes de 3 comprimés sécables à 500 mg d'azithromycine.

Poudre pour suspension orale (200 mg/5 ml): flacons de 600 mg (15 ml) et 900 mg (22,5 ml) d'azithromycine.

La poudre pour suspension orale contient 1,92 g de saccharose par dose de 100 mg. Après reconstitution, la solution reste stable pendant 5 jours à la température ambiante.

Propriétés: 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.

A.) Microbiologie.

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.

In vitro, l'azithromycine s'est montrée active contre la plupart des souches des micro-organismes suivants (voir également les tests de sensibilité):

Souches sensibles (CMI ≤ 2 µg/ml)

Streptococcus pneumoniae^b,
Streptococcus pyogenes^b (Groupe A) et autres streptocoques^b,
Staphylococcus aureus^b,
Moraxella (Branhamella) catarrhalis,
Haemophilus influenzae et parainfluenzae,
Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis,
Borrelia burgdorferi,
Neisseria meningitidis et gonorrhoeae,
Treponema pallidum,
Haemophilus ducreyi,
Chlamydia trachomatis,
Chlamydia pneumoniae,
Legionella pneumophila,
Mycoplasma pneumoniae.

Souches de sensibilité intermédiaire (CMI 2 - 8 µg/ml)

Escherichia coli,
Salmonella,
Enterobacter,
Klebsiella,
Aeromonas hydrophila,
Bacteroides fragilis,
Enterococcus^b,
Clostridia
Toxoplasma gondii**

Souches résistantes (CMI ≥ 8 µg/ml)

Serratia, Proteus, Morganella,
Pseudomonas.

° pas de corrélation entre activité in vitro et in vivo.

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

De rares souches de streptocoques bêta-hémolytiques A, certaines souches de *Streptococcus pneumoniae*, d'*Haemophilus influenzae* et un certain pourcentage de souches de *Staphylococcus aureus* sont résistantes.

En ce qui concerne les maladies sexuellement transmissibles, l'azithromycine a également montré une activité antibactérienne sur les infections à *Chlamydia trachomatis*.

L'azithromycine se montre également active contre les souches pathogènes opportunistes rencontrées chez les patients atteints du virus VIH: *Mycobacterium avium* intracellulaire, *Pneumocystis carinii* et *Toxoplasma gondii*.

Dans une étude contre placebo, la probabilité de développer une bactériémie à MAC (complexe *Mycobacterium avium*-intracellulaire) était plus de deux fois inférieure chez les patients recevant de l'azithromycine que chez les patients traités par placebo. Le taux d'incidence sur une période d'un an de l'infection à MAC disséminée était de 8,24 % pour l'azithromycine et de 20,22 % pour le placebo.

Dans une étude comparative, la probabilité de développer une bactériémie à MAC était moindre chez les patients recevant de l'azithromycine que chez les patients recevant de la rifabutine. Les patients recevant une association d'azithromycine et de rifabutine étaient approximativement trois fois moins susceptibles de développer une bactériémie à MAC que ceux recevant une seule de ces substances. Le taux d'incidence sur une période d'un an de l'infection à MAC disséminée était de 7,62 % pour l'azithromycine, de 15,25 % pour la rifabutine et de 2,75 % pour l'association d'azithromycine et de rifabutine. Toutefois, les patients recevant cette association étaient plus enclins à interrompre le traitement en raison d'une mauvaise tolérance.

Dans des études de prophylaxie de l'infection du MAC, l'apparition d'autres infections bactériennes pourrait être également réduite par l'azithromycine.

Tests de sensibilité.

Techniques de diffusion: La méthode normalisée recommandée pour l'utilisation des disques dosés à 15 µg d'azithromycine est celle qui est approuvée par le National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - Fourth Edition. Approved Standard NCCLS Document M2 - A4, vol. 10, No. 7, NCCLS, Villanova, PA, 1990). L'interprétation implique une corrélation des diamètres obtenus dans l'antibiogramme avec les CMI de l'azithromycine.

Diamètre de la zone d'inhibition (mm)	CMI (µg/ml)	Interprétation
≥ 18	≤ 2	(S) Sensible
14 - 17	2 - 8	(I) Intermédiaire
≤ 13	≥ 8	(R) Résistant

Techniques de dilution: On utilise la méthode de dilution normalisée (bouillon, gélose, microdilution) ou l'équivalent avec l'azithromycine poudre (National Committee for Clinical Laboratory Standards, Method for Dilution, Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - Second Edition. Approved Standard NCCLS Document M7 - A2, vol. 10, No. 8, NCCLS, Villanova, PA, 1990).

B.) Pharmacocinétique.

Absorption/Distribution: 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 orale ont été administrés avec un repas riche en graisses. Cependant, ce type de repas étant exclu chez les enfants en bas âge, il faudra en tenir compte dans le schéma d'administration (voir posologie). Le temps nécessaire pour atteindre des pics plasmatiques est de 2 à 3 heures. 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 68 h.).

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. 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.

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 sinuses 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 CMI₉₀ 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.

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 mg administrée chez l'adulte, mais avec une C_{max} plus élevée.

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 1.200 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.

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

Elimination: Après administration orale (dose d'attaque de 500 mg le premier jour, suivie d'une dose de 250 mg du 2^{ème} au 5^{ème} 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 %.

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 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).

Indications:

Le Zitromax est indiqué pour le traitement des infections dues à des germes sensibles: — dans les infections des voies respiratoires inférieures, notamment la bronchite, des exacerbations aiguës d'affections pulmonaires chroniques obstructives et la pneumonie légère à modérée extra-hospitalière chez des patients ambulants (N.B.: On n'utilisera pas l'azithromycine dans les cas de pneumonie non justiciables d'un traitement ambulatoire - voir: rubrique "Précautions"); — dans les infections de la sphère ORL (ex. sinusite aiguë) et des voies respiratoires supérieures, notamment la pharyngite/amygdalite. Comme traitement de deuxième intention de la pharyngite/amygdalite aiguë due à *Streptococcus pyogenes*, chez les patients qui ne peuvent utiliser le médicament de première intention. (NB: La pénicilline est habituellement le médicament de premier choix dans la pharyngite à *Streptococcus pyogenes*, de même que dans la prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu. En général, l'azithromycine assure l'éradication des streptocoques de l'oropharynx; toutefois, il n'existe actuellement aucun élément établissant l'efficacité de l'azithromycine dans la prévention subséquente du rhumatisme articulaire aigu).

Le Zitromax est indiqué dans les infections de la peau et des tissus mous.

Dans les maladies sexuellement transmissibles chez l'homme et chez la

femme, le Zitromax est indiqué dans le traitement des infections génitales non compliquées, dues à *Chlamydia trachomatis*. (N.B.: Les infections concomitantes dues à *Treponema pallidum* et à *N. gonorrhoeae* seront exclues du traitement.)

Le Zitromax est indiqué, soit seul soit en association avec la rifabutine, dans la prophylaxie de l'infection du complexe *Mycobacterium avium-intracellulaire*, infection opportuniste prévalente chez les patients atteints du virus d'immunodéficience humaine (VIH) à un stade avancé dont le taux de CD4 est inférieur à 100/mm³.

Posologie et mode d'emploi: Le Zitromax s'administre en une seule prise quotidienne. Les comprimés peuvent s'administrer avec de la nourriture. L'ingestion préalable de nourriture peut améliorer tout effet secondaire gastro-intestinal causé par l'administration d'azithromycine. Comme pour de nombreux autres antibiotiques, la prise de la suspension orale 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*.

Traitement des maladies sexuellement transmissibles dues à *Chlamydia trachomatis*: 1 g per os en une prise unique.

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

Dans toutes les autres indications, 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.

Traitement en cas d'insuffisance rénale: on peut adopter le même schéma posologique que lorsque la fonction rénale est normale.

Enfants.

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.

La sécurité et l'efficacité de l'azithromycine dans la prévention de l'infection à MAC chez l'enfant n'ont pas encore été établies.

Préparation de la suspension orale.

Avant de délivrer ce médicament, ajouter à la poudre soit 8 ml (au flacon de 600 mg), soit 11 ml (au flacon de 900 mg) d'eau purifiée. Bien agiter.

On obtiendra ainsi soit 15 ml, soit 22,5 ml de suspension à 200 mg/5 ml.

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.

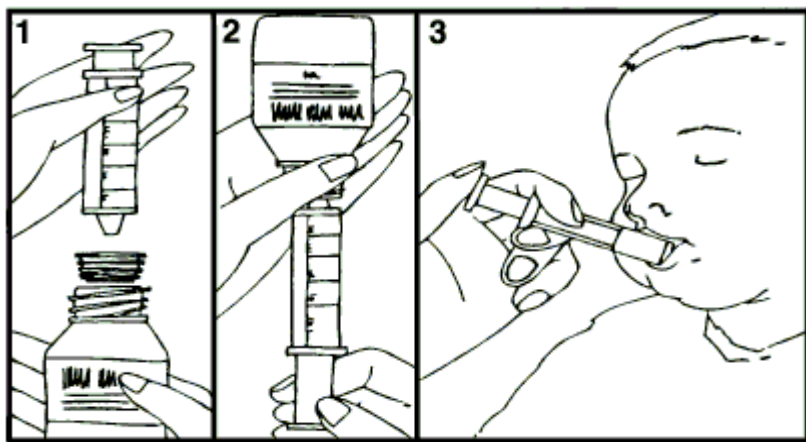
Jour 1 - prélever la quantité correspondant au poids de l'enfant.

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.



Les comprimés de Zitromax ne devraient pas être utilisés chez les enfants pesant moins de 45 kg.

Contre-indications:

L'usage de ce médicament est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'allergie à l'azithromycine ou à l'un quelconque des antibiotiques du groupe des macrolides.

En cas de traitement par les dérivés de l'ergot de seigle, certains macrolides administrés concomitamment ont précipité des symptômes d'ergotisme. Aucune information n'existe quant à une éventuelle interaction entre l'ergot de seigle et l'azithromycine. Cependant, compte tenu du risque théorique d'ergotisme, on veillera à ne pas administrer conjointement les dérivés de l'ergot de seigle et l'azithromycine.

En présence d'une insuffisance hépatique légère (classe A) à modérée (classe B), rien n'indique qu'il y ait une modification marquée du comportement pharmacocinétique de l'azithromycine dans le sérum, comparativement aux cas où la fonction hépatique est normale. Lorsque ce type d'insuffisance existe, la concentration urinaire d'azithromycine semble augmenter, peut-être pour tenter de compenser la diminution de la clairance hépatique. Dès lors, aucun ajustement posologique n'est recommandé en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Néanmoins, le foie étant la voie principale d'excrétion de l'azithromycine, l'usage de celle-ci se fera avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique important (augmentation significative des transaminases et de la bilirubine). Comme il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de l'azithromycine dans l'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 40 ml/min, le Zitromax ne doit pas être administré en pareil cas.

Effets indésirables:

Le Zitromax est bien toléré et ses effets secondaires ont un taux d'incidence faible.

Ont été rapportés les effets indésirables suivants.

Effets gastro-intestinaux: Ils constituent les effets indésirables les plus fréquents et ils comprennent: anorexie, nausées, vomissements/diarrhée (avec rarement de la déshydratation), selles molles, dyspepsie, gêne abdominale (douleurs/crampes), constipation, flatulence, colite pseudo-membraneuse et rares mentions d'une coloration anormale de la langue.

Effets sur les organes sensoriels: Des troubles de l'ouïe ont été signalés lors de l'utilisation d'antibiotiques appartenant à la classe des macrolides. Des troubles de l'ouïe, accompagnés de perte auditive, de surdité et ou d'acouphène, ont été mentionnés chez certains patients recevant de l'azithromycine. Nombre de ces troubles ont été associés à l'utilisation prolongée ou de fortes doses dans des études expérimentales. Dans les cas où on disposait d'une information de suivi, la majorité de ces incidents a été réversible.

Des rares cas de dysgueusie ont été rapportés.

Effets génito-urinaires: néphrite interstitielle et insuffisance rénale grave.

Effets hématopoïétiques: thrombocytopénie.

Effets hépatiques/biliaires: Des cas de dysfonctionnement hépatique, notamment d'hépatite et d'ictère cholestatique, ont été rapportés. De rares cas d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique avec parfois une issue fatale, et pour lesquels l'éventualité d'une relation de cause à effet avec l'azithromycine n'a pu être complètement exclue, ont également été mentionnés. Par ailleurs, des élévations des transaminases hépatiques réversibles à l'arrêt du traitement ont été constatées, à une fréquence comparable à celle des macrolides et pénicillines utilisés comme produit de

comparaison dans les études cliniques.

Effets musculo-squelettiques: arthralgie.

Effets psychiatriques: réactions agressives, nervosité, agitation et anxiété.

Effets sur les organes reproducteurs: vaginite.

Effets sur les systèmes nerveux central et périphérique: étourdissements/vertige, convulsions (comme observé avec d'autres macrolides), céphalées, somnolence, paresthésie et hyperactivité.

Effets sur les leucocytes/système réticulo-endothélial: des épisodes passagers de neutropénie légère ont parfois été observés dans les études cliniques, bien qu'une relation de cause à effet avec le Zitromax n'ait pu être établie.

Effets sur la peau et les annexes cutanées: réactions allergiques, notamment prurit, rash cutané, photosensibilité, oedème, urticaire, oedème de Quincke.

Rarement, des réactions cutanées sévères, telles que érythème multiforme, syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique ont été observées.

Effets cardiovasculaires: des palpitations et des arythmies accompagnées de tachycardie ventriculaire (comme observé avec d'autres macrolides) ont été constatées bien qu'une relation de cause à effet avec le Zitromax n'ait pu être formellement établie.

Effets généraux: de l'asthénie a été constatée bien qu'une relation de cause à effet n'ait pu être formellement établie; moniliase et réaction anaphylactique (rarement fatale) ont été décrites (voir "Précautions").

Précautions:

Remarque générale: Comme avec l'érythromycine et les autres macrolides, des réactions allergiques graves, notamment de l'oedème angioneurotique et des réactions anaphylactiques (rarement fatales), ont été décrites dans de rares cas. Certaines de ces réactions à l'azithromycine ont été suivies d'une récurrence, nécessitant un allongement de la période de surveillance et de traitement.

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 40 ml/min).

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

Bien qu'aucune interaction n'ait été observée, la prudence s'impose chez les asthmatiques traités par la théophylline (voir aussi Interactions médicamenteuses).

En ce qui concerne la pneumonie, l'azithromycine s'est révélée sûre et efficace uniquement dans le traitement de la pneumonie extra-hospitalière due à *Streptococcus pneumoniae* ou à *Haemophilus influenzae* et chez des patients justiciables d'un traitement ambulatoire. On n'utilisera pas l'azithromycine dans les cas de pneumonie non justiciables d'un traitement ambulatoire du fait de la gravité moyenne ou sévère de la maladie, ou des facteurs de risque.

Rien n'indique que le Zitromax puisse influencer la capacité du patient à conduire un véhicule ou à se servir d'une machine.

Grossesse et lactation: Des études de reproduction chez l'animal ont montré que l'azithromycine franchit la barrière placentaire, mais n'ont mis en évidence aucune toxicité foetale. Il n'existe aucune donnée concernant la sécrétion dans le lait maternel. La sécurité d'emploi chez la femme enceinte et la mère allaitante n'a pas été établie.

Interactions médicamenteuses:

Les effets d'antibiotiques bactériostatiques pourraient interférer avec les effets bactéricides d'autres antibiotiques tels que les bêta-lactames; un antagonisme microbiologique a été décrit entre certains macrolides et la lincomycine-clindamycine; ceci n'a pas été observé avec l'azithromycine.

Il est recommandé de ne pas utiliser l'azithromycine en association avec les médicaments, tels que la bromocriptine dont les interactions avec l'érythromycine sont potentiellement dangereuses et n'ont pas été étudiées avec l'azithromycine.

Ciclosporine.

En l'absence de données concluantes à la suite de travaux pharmacocinétiques ou cliniques étudiant une interaction éventuelle entre l'azithromycine et la ciclosporine, la prudence est nécessaire avant toute administration concomitante de ces deux substances. Si l'usage simultané de ces médicaments s'impose, les taux de ciclosporine seront surveillés et la posologie sera adaptée en conséquence.

Théophylline.

Il n'existe aucun indice d'interaction pharmacocinétique entre le Zitromax et la théophylline lorsqu'ils sont administrés conjointement au volontaire en bonne santé.

Anticoagulants oraux coumariniques.

Lors d'une étude pharmacodynamique d'interaction, 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. Après la mise sur la marché de l'azithromycine, il a parfois été fait mention d'une potentialisation de l'effet anticoagulant lors de l'administration concomitante d'azithromycine et d'anticoagulants oraux coumariniques. Etant donné cette possibilité d'interaction, une surveillance étroite du temps de prothrombine est recommandée en cas d'administration concomitante, ainsi qu'au moment de l'arrêt du traitement par l'azithromycine. Un ajustement de la posologie de la warfarine peut même être nécessaire pour maintenir l'effet anticoagulant au niveau voulu.

Carbamazépine.

Lors d'une étude pharmacocinétique d'interactions chez le sujet sain, aucun effet significatif n'a été observé sur les taux plasmatiques de carbamazépine ni de son métabolite actif en cas de traitement concomitant par le Zitromax.

Ergot de seigle.

Le risque théorique d'ergotisme contre-indique l'utilisation conjointe du Zitromax et des dérivés de l'ergot de seigle (voir rubrique "Contre-indications").

Digoxine.

Chez certains patients, on signale une perturbation du métabolisme microbien de la digoxine au niveau intestinal sous l'effet de certains antibiotiques de la classe des macrolides. Chez des patients traités concomitamment par le Zitromax, antibiotique de la classe des azalides, et par la digoxine, on tiendra compte d'une éventuelle augmentation des concentrations de digoxine.

Antiacides.

Une étude pharmacocinétique des effets de l'administration simultanée d'antiacides et d'azithromycine n'a mis en évidence aucune incidence sur la biodisponibilité générale du produit, bien que les pics sériques aient diminué de 30 % dans certains cas. Chez les patients recevant conjointement le Zitromax et des antiacides, la prise de ces deux types de médicaments sera décalée dans le temps.

Cimétidine.

Aucune modification pharmacocinétique n'a été observée lors d'une étude ayant pour but d'examiner l'influence d'une dose unique de cimétidine, administrée deux heures avant l'azithromycine, sur le comportement pharmacocinétique de celle-ci.

Méthylprednisolone.

Lors d'une étude pharmacocinétique d'interactions chez le volontaire en bonne santé, le Zitromax n'a pas montré d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la méthylprednisolone.

Zidovudine.

Des doses uniques de 1.000 mg et des doses multiples de 1.200 mg ou 600 mg d'azithromycine n'ont pas affecté la pharmacocinétique plasmatique ni l'excrétion urinaire de zidovudine ou de son métabolite glycuconjugué. Toutefois, l'administration d'azithromycine a augmenté les concentrations de zidovudine phosphorylée, le métabolite cliniquement actif, dans les cellules mononucléaires du sang périphérique. Même si la significativité clinique de ces observations est floue, elles peuvent s'avérer bénéfiques aux patients.

Inhibiteurs des protéases et autres antirétroviraux.

Il n'existe actuellement pas de données d'études pharmacocinétiques d'interactions entre l'azithromycine et ces médicaments.

Oestroprogestatifs.

Des ictères cholestatiques ont été décrits lors de prises simultanées de macrolides et d'oestroprogestatifs.

Triazolam.

Les macrolides diminuent le taux d'élimination du triazolam et risquent d'en potentialiser les effets pharmacologiques.

Phénytoïne.

Les macrolides risquent de provoquer une élévation du taux sérique de phénytoïne, aussi la prudence est-elle nécessaire avant toute administration concomitante de ces substances.

Terfénadine.

Des études pharmacocinétiques n'ont démontré aucune interaction entre l'azithromycine et la terfénadine. Quelques rares cas où la possibilité d'une telle interaction n'a pas pu être entièrement exclue ont été rapportés; il n'y a cependant aucune évidence formelle de l'existence d'une telle interaction.

Rifabutine.

L'administration simultanée d'azithromycine et de rifabutine n'a pas affecté les concentrations sériques de l'une des substances.

Une neutropénie a été observée chez des sujets 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.

Surdosage:

En cas d'utilisation de doses élevées d'azithromycine, les effets indésirables notamment gastro-intestinaux déjà observés aux doses recommandées seront amplifiés. Les symptômes typiques observés en cas de surdosage par les antibiotiques du groupe des macrolides comprennent: perte de l'audition, fortes nausées, vomissements et diarrhée. En cas de surdosage par l'azithromycine, un lavage gastrique, un traitement symptomatique global et une thérapeutique de soutien sont indiqués si nécessaire.

Conservation: Conservés à une température inférieure à 30° C, les comprimés et la poudre pour suspension orale de Zitromax conservent leur activité jusqu'à la date indiquée sur le conditionnement.

Délivrance: Sur prescription médicale.

Dernière mise à jour de la notice: 13.03.2000.

Prix: comp. 250 mg: 788 F. (B) / comp. 500 mg: 788F. (B) / susp. or. 900 mg (22,5 ml): 553F. (B) / susp. or. 600 mg (15 ml): 368F. (B)

R/