

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Azithromycine Sandoz 250 mg comprimés pelliculés
Azithromycine Sandoz 500 mg comprimés pelliculés

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé d'Azithromycine Sandoz 250 mg contient 250 mg d'azithromycine (sous forme de dihydrate).

Chaque comprimé pelliculé d'Azithromycine Sandoz 500 mg contient 500 mg d'azithromycine (sous forme de dihydrate)

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé d'Azithromycine Sandoz 250 mg contient 3,08 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Chaque comprimé pelliculé d'Azithromycine Sandoz 500 mg contient 6,16 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Azithromycine Sandoz 250 mg :

comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, oblongs, d'une longueur d'environ 14,0 mm, d'une largeur de 7,0 mm et d'une épaisseur de 4,55 mm, lisses des deux côtés.

Azithromycine Sandoz 500 mg :

comprimés pelliculés, blancs à blanc cassé, oblongs, d'une longueur d'environ 18,7 mm, d'une largeur de 8,7 mm et d'une épaisseur de 6,45 mm avec une barre de cassure profonde d'un côté et une rainure de l'autre côté.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4 DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Azithromycine Sandoz est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes et adolescents pesant au moins 45 kg (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Angine streptococcique aiguë et pharyngite
- Sinusite bactérienne aiguë
- Otite moyenne bactérienne aiguë
- Pneumonie communautaire
- Infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous (IBAPTM)
- Urétrite et cervicite causée par *Chlamydia trachomatis*
- Infection disséminée causée par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez les personnes atteintes d'une infection à VIH à un stade avancé, en association avec l'éthambutol.

Azithromycine Sandoz est également indiqué dans la prophylaxie de l'infection au complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez les personnes infectées par le VIH présentant une restauration immunitaire inadéquate.

Azithromycine Sandoz est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une exacerbation aiguë d'une bronchite chronique.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents pesant au moins 45 kg

L'azithromycine doit être administrée en une prise unique journalière.

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg

Indication	Schéma posologique d'azithromycine
Angine streptococcique aiguë et pharyngite Sinusite bactérienne aiguë Otite moyenne bactérienne aiguë Exacerbation aiguë de la bronchite chronique* Pneumonie communautaire# Infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous	500 mg/jour pendant 3 jours ou 500 mg le premier jour, puis 250 mg/jour du jour 2 au jour 5
Urétrite et cervicite causée par <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg en dose unique
Traitement de l'infection disséminée au complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez les personnes atteintes d'une infection à VIH à un stade avancé (en association avec l'éthambutol)	500 mg une fois par jour
Prophylaxie de l'infection au complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez les personnes atteintes d'une infection à VIH présentant une restauration immunitaire inadéquate	1 250 mg une fois par semaine
* pour le traitement des adultes uniquement # chez les adultes, un traitement par voie orale peut également suivre un traitement par voie intraveineuse, si cela est cliniquement indiqué pour compléter un schéma de traitement d'une durée totale de 7 à 10 jours (pour plus de détails, voir le résumé des caractéristiques du produit des formulations intraveineuses (IV) d'azithromycine). Il convient de tenir compte des schémas thérapeutiques, des posologies et de la durée du traitement tels que recommandés dans les directives thérapeutiques mise à jour pour chaque indication.	

Dose oubliée

Si 12 heures ou moins se sont écoulées depuis la dose oubliée, le patient doit être informé de la prendre le plus rapidement possible et de prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Si plus de

12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de la dose, le patient doit être informé d'attendre la prochaine dose prévue.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFG ≥ 10 mL/min. Chez les patients présentant un DFG < 10 mL/min, l'azithromycine doit être administrée avec prudence (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Par conséquent, l'azithromycine doit être administrée avec prudence chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). Dans la mesure où les patients âgés sont plus susceptibles de présenter des troubles pro-arythmiques, une prudence particulière est recommandée en raison du risque de développement d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Il n'existe aucune indication pertinente pour l'utilisation d'Azithromycine Sandoz dans le traitement des exacerbations aiguës de la bronchite chronique chez les enfants.

La sécurité et l'efficacité d'Azithromycine Sandoz dans la prévention ou le traitement des infections au complexe *Mycobacterium avium* chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies

D'autres formes pharmaceutiques sont disponibles et peuvent être plus appropriées pour le traitement des patients ne pouvant pas avaler de comprimés et des enfants pesant moins de 45 kg.

Mode d'administration

Voie orale.

Azithromycine Sandoz 250 mg

Les comprimés doivent être avalés entiers en une seule prise unique journalière et peuvent être pris avec ou sans nourriture. L'administration immédiatement avant un repas peut améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Azithromycine Sandoz 500 mg

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture. Une administration immédiatement avant un repas peut améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Les comprimés peuvent être divisés en deux moitiés égales, qui peuvent être utilisées pour ajuster la dose. Le comprimé entier ou la moitié de comprimé doit être pris en une seule prise journalière, conformément aux recommandations posologiques.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de résistance

L'azithromycine peut favoriser le développement d'une résistance en raison des concentrations durables et décroissantes dans le plasma et les tissus après la fin du traitement (voir rubrique 5.2). Le traitement par l'azithromycine ne doit être instauré qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque, en tenant compte de la prévalence locale de la résistance, et lorsque les schémas thérapeutiques appropriés ne sont pas indiqués.

Réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères

De cas rares de réactions allergiques graves, y compris angioœdème et anaphylaxie (rarement fatales), des effets indésirables cutanés sévères, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner le décès, ont été rapportés en association avec un traitement par l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des symptômes et des signes cliniques et faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter toute réaction cutanée. Certaines de ces réactions à l'azithromycine ont entraîné des symptômes récurrents et ont nécessité une période d'observation et de traitement plus longue. En cas de réaction allergique, l'administration d'azithromycine doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré. Les médecins doivent tenir compte du fait que les symptômes d'allergie peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement symptomatique.

Allongement de l'intervalle QT

Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement par d'autres macrolides, y compris l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Comme les situations suivantes peuvent entraîner un risque accru d'arythmie ventriculaire (incluant la torsades de pointes) susceptible d'entraîner un arrêt cardiaque, la prudence est de rigueur lors du traitement par l'azithromycine chez les patients présentant des troubles pro-arythmiques persistants (en particulier les femmes et les personnes âgées), tels que :

- Les patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté
- Les patients recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5)
- Les patients présentant un déséquilibre électrolytique, en particulier en cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie
- Les patients présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque ou une insuffisance cardiaque sévère
- Les patients âgés : les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets médicamenteux sur l'intervalle QT

Hépatotoxicité

Etant donné que le foie est la principale voie d'élimination de l'azithromycine, l'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie hépatique significative. Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés lors de l'utilisation de l'azithromycine. Des cas d'hépatite, d'ictère cholestatique, de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique ont également été rapportés avec l'azithromycine, entraînant dans certain cas le décès (voir rubrique 4.8). Certains patients pouvaient avoir une maladie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques. Les patients doivent être informés d'arrêter l'azithromycine et de contacter leur médecin en cas d'apparition de symptômes et de signes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique, tels qu'une asthénie rapidement progressive associée à un ictère, des urines foncées, d'une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique. Dans de tels cas, un bilan hépatique doit être réalisé immédiatement.

Diarrhées associées à *Clostridioides difficile* (DACD), colite pseudomembraneuse

Des cas de DACD et de colite pseudomembraneuse ont été rapportés avec l'azithromycine et peuvent varier en gravité, allant d'une légère diarrhée à une colite fatale (voir rubrique 4.8). La présence d'une DACD et d'une colite pseudomembraneuse doit être envisagée chez les patients développant une diarrhée pendant ou après l'administration d'azithromycine. L'arrêt du traitement par l'azithromycine et le recours à des mesures de soutien associées à l'administration d'un traitement spécifique contre *C. difficile* doivent être envisagés. Ne pas administrer de médicaments inhibant le péristaltisme.

Infections sexuellement transmissibles

Il est très probable que *Neisseria gonorrhoeae* présente une résistance aux macrolides, y compris à l'azithromycine, qui appartient à la classe des azalides (voir rubrique 5.1). Par conséquent, l'azithromycine n'est pas recommandée pour le traitement de la gonorrhée non compliquée ni de la maladie inflammatoire pelvienne, à moins que des résultats d'analyses en laboratoire aient confirmé la sensibilité de la bactérie à l'azithromycine. En l'absence de traitement ou en cas de traitement suboptimal, cette maladie peut entraîner des complications tardives, telles qu'une infertilité et une grossesse extra-utérine.

De plus, si un traitement par azithromycine en dose unique est envisagé pour une urétrite ou une cervicite causées par *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis* (voir rubrique 4.2), une infection urogénitale concomitante à *Mycoplasma genitalium* doit être exclue en raison du risque élevé d'émergence de résistance de cette bactérie.

De plus, une infection concomitante causée par *Treponema pallidum* doit être écartée, car les symptômes d'une syphilis en cours d'incubation pourraient être masqués, entraînant un retard de diagnostic.

Pour tous les patients présentant des infections urogénitales sexuellement transmissibles, un traitement antibactérien approprié et un suivi microbiologique doivent être mis en place.

Myasthénie grave

Des exacerbations des symptômes de myasthénie grave et une nouvelle survenue d'un syndrome myasthénique ont été rapportées chez des patients sous traitement par l'azithromycine (voir rubrique 4.8).

Micro-organismes non sensibles

L'utilisation d'azithromycine peut entraîner une prolifération excessive de micro-organismes non sensibles.

En cas de surinfection, l'arrêt du traitement ou d'autres mesures appropriées peuvent être nécessaires.

Dérivés de l'ergot de seigle

Chez les patients recevant des dérivés de l'ergot de seigle, l'ergotisme a été favorisé par la co-administration de certains antibiotiques macrolides. Il n'existe aucune donnée étayant une éventuelle interaction entre l'ergot de seigle et l'azithromycine. Cependant, en raison de la survenue potentielle d'un ergotisme, l'azithromycine et les dérivés de l'ergot de seigle ne doivent pas être administrés de façon concomitante.

Excipients à effet notoire :

Azithromycine Sandoz contient du lactose et du sodium

Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

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

Bien que l'azithromycine soit un inhibiteur faible du CYP450 et qu'elle n'interagisse pas de façon significative avec les substrats du CYP450, une inhibition du CYP3A4 ne peut être totalement exclue. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas de co-administration avec des substrats du CYP3A4 ayant un index thérapeutique étroit.

L'azithromycine est un inhibiteur de la protéine de transport P-glycoprotéine (P-gp). La co-administration d'azithromycine avec des substrats de la P-gp, tels que la digoxine et la colchicine, peut augmenter leur exposition. Pour les médicaments à index thérapeutique étroit, la prudence et une surveillance clinique et/ou un suivi pharmacothérapeutique, ainsi qu'un ajustement posologique si nécessaire, sont recommandés. La demi-vie relativement longue de l'azithromycine doit être prise en compte dans ce contexte (voir rubrique 5.2).

Médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT

L'azithromycine doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.4), tels que des antiarythmiques de classe IA (par exemple, quinidine et procainamide) et de classe III (par exemple, dofétilide, amiodarone et sotalol), des antipsychotiques (par exemple, pimozide), des antidépresseurs (par exemple, citalopram), des fluoroquinolones (par exemple, moxifloxacine et lévofloxacine), du cisapride, de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine.

Les informations relatives aux interactions médicamenteuses entre l'azithromycine et des médicaments co-administrés potentiels sont résumées dans le tableau et les mentions suivantes. Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur les études cliniques d'interactions médicamenteuses menées avec l'azithromycine ou, lorsque cela est indiqué, constituent des interactions médicamenteuses potentielles susceptibles de se produire avec l'azithromycine.

Tableau 2 : Interactions médicamenteuses cliniquement significatives entre l'azithromycine et d'autres médicaments

Médicament (aire thérapeutique)	Effet de l'interaction sur l'exposition	Mécanisme	Recommandation concernant la co-administration
Atorvastatine (inhibiteur de la HMG CoA réductase) Azithromycine 500 mg une fois par jour par voie orale pendant 3 jours. Atorvastatine 10 mg une fois par jour par voie orale.	Azithromycine : ND Atorvastatine : ↔ de l'ASC ↔ de la C _{max}	L'atorvastatine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp.	La prudence est de rigueur car des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés post-commercialisation chez des patients recevant de l'azithromycine associée à des statines.
Ciclosporine (immunosuppresseur) Azithromycine 500 mg une fois par jour par voie orale pendant 3 jours. Ciclosporine 10 mg/kg par voie orale en dose unique.	Azithromycine : ND Ciclosporine : ↔ de l'ASC ↑ de la C _{max} de 24 %	La ciclosporine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp à index thérapeutique étroit et/ou entre en compétition pour l'excrétion biliaire.	Une surveillance clinique et un suivi pharmacothérapeutique appropriés doivent être réalisés pendant et après le traitement par l'azithromycine. La dose de ciclosporine doit être ajustée si nécessaire.
Colchicine (goutte)	Azithromycine : ND Colchicine : ↑ 57 % de l'ASC _{0-t} ↑ 22 % de la C _{max}	La colchicine est un substrat de la P-gp à index thérapeutique étroit.	Une surveillance clinique est nécessaire pendant et après le traitement par l'azithromycine.

Dabigatran (anticoagulant oral)	ND <i>Attendu :</i> ↑ du dabigatran	Le dabigatran est un substrat de la P-gp à index thérapeutique étroit.	La prudence est de rigueur car des données post-commercialisation suggèrent un risque accru d'hémorragie chez les patients recevant l'azithromycine associée au dabigatran.
Digoxine (glycosides cardiaques)	ND <i>Attendu :</i> ↑ de la digoxine	La digoxine est un substrat de la P-gp à marge thérapeutique étroite.	Une surveillance clinique, et possiblement une surveillance des concentrations de digoxine, est nécessaire pendant et après le traitement par l'azithromycine.
Warfarine (anticoagulant oral) Azithromycine 500 mg une fois par jour par voie orale pendant 1 jour, puis 250 mg une fois par jour par voie orale pendant 4 jours. Warfarine 15 mg par voie orale en dose unique.	Azithromycine : ND Warfarine : ND Aucune variation du temps de prothrombine n'a été observée lors de l'étude clinique d'interactions médicamenteuses, mais des rapports post-commercialisation ont fait état d'une potentialisation de l'effet des anticoagulants oraux de type coumarine lors de la co-administration avec l'azithromycine.	Inconnu.	Une augmentation de la fréquence des contrôles du temps de prothrombine doit être envisagée pendant et après le traitement par azithromycine.
Remarque : « ↑ » et « ↓ » indiquent des variations statistiquement significatives de plus de 10 %, « ↔ » indique une absence de variation et « ND » indique un effet non déterminé.			

Aucune variation cliniquement significative de l'exposition à l'azithromycine ou aux médicaments co-administrés n'a été observée lors des études cliniques évaluant les interactions médicamenteuses potentielles entre l'azithromycine et les antiacides oraux (hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium), la carbamazépine, la cétirizine, la cimétidine, l'éfavirenz, le fluconazole, la méthylprednisolone, le midazolam, la rifabutine, le sildénafil, la théophylline, le triazolam, le triméthoprim/sulfaméthoxazole et la zidovudine.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études sur la reproduction chez l'animal ont été réalisées à des doses allant jusqu'à des concentrations modérément toxiques pour la mère. Dans ces études, aucun effet tératogène n'a été mis en évidence. Cependant, il n'existe aucune étude appropriée et bien contrôlée chez la femme enceinte.

On dispose d'une grande quantité de données provenant d'études observationnelles sur l'exposition à l'azithromycine au cours de la grossesse (plus de 7 000 grossesses exposées à l'azithromycine). La plupart de ces études ne suggèrent pas de risque accru d'effets indésirables sur le fœtus, tels que des malformations congénitales majeures ou des malformations cardiovasculaires.

Les données épidémiologiques relatives au risque de fausse couche après une exposition à l'azithromycine au début de la grossesse ne sont pas concluantes. Les résultats des études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'azithromycine ne doit être utilisée pendant la grossesse qu'en cas de nécessité clinique.

Allaitement

L'azithromycine est excrétée de façon substantielle dans le lait maternel. Aucun effet indésirable grave de l'azithromycine n'a été observé chez des nourrissons allaités, mais des effets tels qu'une diarrhée, une infection fongique des muqueuses ainsi qu'une hypersensibilité peuvent survenir chez les nouveau-nés/nourrissons allaités, même à des doses sub-thérapeutiques. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'arrêter ou de s'abstenir du traitement par azithromycine en prenant en compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Lors des études sur la fertilité menées chez le rat, des taux de grossesse réduits ont été notés après l'administration d'azithromycine. La pertinence de cette observation pour l'être humain est inconnue.

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

Azithromycine Sandoz a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses, une somnolence et des convulsions ont été rapportées chez certains patients prenant de l'azithromycine et certains patients ont présenté une diminution de la vue et/ou de l'audition. Ceci doit être pris en compte pour évaluer l'aptitude d'un patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement incluent : diarrhée, céphalée, vomissements, douleur abdominale, nausée et résultats anormaux aux tests de laboratoire. Les autres effets indésirables importants incluent des réactions anaphylactiques, des torsades de pointes, une arythmie incluant une tachycardie ventriculaire, une colite pseudomembraneuse et une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4). Des réactions indésirables cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), ont été rapportées en association avec le traitement par l'azithromycine (voir rubrique 4.4).

Tableau mentionnant les effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché par classe de systèmes d'organes et fréquence.

Les fréquences de survenue des effets indésirables sont établies selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Infection à <i>Candida</i> Pneumonie Infection fongique Infection bactérienne Infection vaginale Pharyngite Gastroentérite Rhinite Candidose orale		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Numération de lymphocytes diminuée	Leucopénie Neutropénie Éosinophilie		Thrombopénie Anémie hémolytique

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
		Numération des éosinophiles augmentée Basophiles augmentés Monocytes augmentés Neutrophiles augmentés	Numération plaquettaire augmentée Hématocrite diminué		
Affections du système immunitaire			Angioœdème Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)		Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Perte d'appétit #2		
Affections psychiatriques			Nervosité Insomnie	Agitation	Anxiété Délire Hallucination Agression
Affections du système nerveux		Céphalées	Sensation vertigineuse #2 Dysgueusie #2 Paresthésie #2 Somnolence		Myasthénie grave (voir rubrique 4.4) Crise convulsive Anosmie Agueusie Hypoesthésie #3 Hyperactivité psychomotrice Parosmie Syncope
Affections oculaires			Défauts visuels #2		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Trouble de l'oreille Vertige		Surdité #2 Hypoacousie #3 Acouphène #3
Affections cardiaques			Palpitations		Torsades de pointes (voir rubrique 4.4) Arythmie incluant tachycardie ventriculaire (voir rubrique 4.4) Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme (voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires			Bouffée de chaleur		Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Trouble respiratoire Épistaxis		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Gêne abdominale*	Vomissements Douleur abdominale #1 Nausée #1	Gastrite Constipation Dyspepsie Dysphagie Distension abdominale Bouche sèche Ulcération buccale Hypersalivation Éructation Flatulence #1		Pancréatite Colite pseudo-membraneuse (voir rubrique 4.4) Coloration anormale de la langue
Affections hépatobiliaires			Hépatite* Aspartate aminotransférase augmentée Alanine aminotransférase augmentée Bilirubine sanguine augmentée Phosphatases alcalines sanguines augmentées	Fonction hépatique anormale Ictère cholestatique	Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4) Hépatite fulminante Nécrose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash #2 Prurit #2 Urticaire Dermatite	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)	Nécrolyse épidermique toxique Syndrome de Stevens-Johnson #3

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
			Sécheresse cutanée Hyperhidrose	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) Réaction de photosensibilité ^{#3}	Érythème polymorphe
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			Arthrose Myalgie Dorsalgie Cervicalgie		Arthralgie ^{#2}
Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie Douleur rénale Urée sanguine augmentée Créatinine sanguine augmentée		Insuffisance rénale aiguë Néphrite tubulo-interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein			Hémorragie intermenstruelle Trouble testiculaire		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème Asthénie Malaise Fatigue ^{#2} Œdème de la face Douleur thoracique Fièvre Douleur Œdème périphérique		
Investigations		Bicarbonate sanguin diminué	Potassium sanguin anormal Chlorure sanguin augmenté Glucose sanguin Augmenté Bicarbonate sanguin augmenté Sodium sanguin anormal		
Lésions, intoxications et complications d'interventions			Complication après une intervention		

*Ces effets indésirables au médicament ont été observés uniquement lors de l'administration d'azithromycine pour la prophylaxie et/ou le traitement de MAC.

^{#1}Dans un contexte de MAC, ces effets indésirables au médicament étaient très fréquentes (> 1/10).

^{#2}Dans un contexte de MAC, ces effets indésirables au médicament étaient fréquentes (> 1/100, < 1/10).

^{#3}Dans un contexte de MAC, ces effets indésirables au médicament étaient peu fréquentes (> 1/1 000, < 1/100).

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Les effets indésirables observés à des doses supérieures aux doses recommandées étaient similaires à celles observées à des doses normales (voir rubrique 4.8). Les symptômes typiques d'un surdosage d'azithromycine sont notamment des symptômes gastro-intestinaux, tels que vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et nausées.

Traitement

En cas de surdosage, un traitement symptomatique général et le maintien des fonctions vitales sont indiquées ainsi que, si nécessaire, l'administration de charbon médicinal ou d'un lavage gastrique.

Il n'existe pas de données sur les effets de la dialyse sur l'élimination de l'azithromycine. Néanmoins, en raison du mécanisme d'élimination de l'azithromycine, il est peu probable que la dialyse entraîne une élimination significative de la substance active.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémiques, macrolides

Code ATC : J01FA10

Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action de l'azithromycine est basé sur l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'efficacité dépend principalement du rapport entre l'ASC (aire sous la courbe) et la CMI (concentration minimale inhibitrice) de la bactérie en cause.

Mécanismes de résistance

La résistance à l'azithromycine peut être basée sur les mécanismes suivants :

- Efflux : la résistance peut être causée par une augmentation du nombre de pompes d'efflux dans la membrane cytoplasmique, bien que cela ne s'applique qu'aux macrolides à 14 et 15 cycles (ce qu'on appelle le phénotype M).
- Changement de la structure cible : l'affinité aux sites de liaison du ribosome est diminuée par la méthylation de l'ARNr 23S, qui entraîne une résistance aux macrolides (M), aux lincosamides (L) et aux streptogramines du groupe B (SB) (phénotype MLSB). Les méthylases conférant une résistance sont codées par les gènes *erm* (érythromycine ribosome méthylase). L'affinité pour les sites de liaison du ribosome est également diminuée par les mutations de la structure cible de l'ARNr 23S ou par les mutations des protéines ribosomales de la grande sous-unité.
- L'inactivation enzymatique des macrolides a seulement un intérêt clinique mineur.

Avec le phénotype M, on observe une résistance croisée complète entre l'azithromycine, la clarithromycine, l'érythromycine et la roxithromycine. Le phénotype MLSB présente également une résistance croisée avec la clindamycine et la streptogramine B. Une résistance croisée partielle est observée avec la spiramycine, un macrolide ayant un cycle à 16 carbones.

En raison de la faible perméabilité de leur membrane externe, la plupart des espèces à Gram négatif présentent une résistance inhérente aux macrolides.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques ou seuils de concentrations minimales inhibitrices (CMI) à partir desquels est interprétée la sensibilité de la souche bactérienne, sont établies par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pour l'azithromycine et sont les suivantes :

Prévalence de la résistance acquise

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la région géographique et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la résistance locale, en particulier lors du traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il convient d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale. En particulier en cas d'infections sévères ou d'échec thérapeutique, il convient d'effectuer un diagnostic microbiologique avec identification de l'agent pathogène et détermination de sa sensibilité à l'azithromycine.

Tableau 4 : Prévalence de la résistance acquise

Espèces habituellement sensibles
Bactéries aérobies à Gram positif
Complexe <i>Mycobacterium avium</i> [°]
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Bactéries aérobies à Gram négatif
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Autres micro-organismes
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Espèces insconstamment sensibles
Bactéries aérobies à Gram positif
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Espèces naturellement résistantes
Bactéries aérobies à Gram négatif
<i>Escherichia coli</i>

[°]Des données actualisées n'étaient pas disponibles au moment de la publication de ces tableaux. La littérature primaire, la littérature scientifique standard et les recommandations thérapeutiques se basent sur la sensibilité.

⁺Au moins une région présente des taux de résistance du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline supérieurs à 50 %.

⁺⁺Les souches de *Streptococcus pneumoniae* sensibles à la pénicilline sont plus susceptibles d'être sensibles à l'azithromycine que les souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations sériques maximales (C_{max}) d'azithromycine après administration de 500 mg (40 mg/mL) en suspension buvable, 1 000 mg en poudre pour suspension buvable, 500 mg (2 x 250 mg) en comprimés et 1 000 mg (4 x 250 mg) en gélules à des volontaires sains à jeun étaient respectivement de 0,29, 0,75, 0,34 et 1,07 mg/L. Le délai d'obtention des concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) d'azithromycine après administration orale est de 2 à 3 heures. La biodisponibilité absolue moyenne chez des volontaires sains à jeun après administration de 500 mg en suspension buvable et 1 000 mg en poudre pour suspension buvable en sachet était respectivement de 37 % et 44 %.

L'effet de la nourriture sur la biodisponibilité orale relative de l'azithromycine dépend de la formulation. Après administration d'une dose orale d'azithromycine de 500 mg en suspension buvable (40 mg/mL), 1 000 mg en poudre pour suspension buvable et 500 mg en comprimés (2 x 250 mg), une exposition similaire a été obtenue avec un repas riche en graisses par rapport à un

jeûne. Après administration d'une dose unique d'azithromycine à 500 mg (2 x 250 mg) sous forme de gélules avec un repas riche en graisses par rapport à un jeûne, le rapport moyen entre la C_{max} et l' ASC_{0-24} étaient inférieurs de 52 % et 43 %.

Le tableau 5 mentionne les paramètres pharmacocinétiques moyens (ET) chez les volontaires adultes sains selon les schémas posologiques standards avec les comprimés et les gélules.

Tableau 5 : ASC_{0-24} et C_{max} de l'azithromycine pour le schéma posologique sur 3 jours et 5 jours le dernier jour du traitement

Schéma posologique, formulation	ASC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)
Schéma sur 3 jours (500 mg par jour), comprimé	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
Schéma sur 5 jours (500 mg J1, 250 mg J2 à J5), comprimé	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
Schéma sur 5 jours (500 mg J1, 250 mg J2 à J5), gélule	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Distribution

L'azithromycine est largement et rapidement distribuée du plasma au compartiment extravasculaire, y compris dans des tissus tels que les amygdales, les poumons et les tissus gynécologiques, ainsi que dans le compartiment intracellulaire, en particulier aux leucocytes polynucléaires, aux macrophages et aux monocytes. Les études pharmacocinétiques ont mis en évidence des concentrations considérablement plus élevées d'azithromycine dans certains tissus (jusqu'à 50 fois la concentration maximale observée dans le plasma), reflétant une forte liaison à ces tissus avec un volume de distribution à l'état d'équilibre allant de 23 à 31 L/kg). La phase de redistribution du compartiment intracellulaire au compartiment extracellulaire et au plasma peut entraîner des concentrations faibles prolongées après l'arrêt du traitement.

L'azithromycine montre une faible liaison aux protéines plasmatiques, principalement à la glycoprotéine acide alpha-1, qui décroît à mesure que les concentrations d'antibiotique augmentent : 50 %, 23 % et 7 % de liaison aux protéines à des concentrations respectives de 0,05, 0,1 et 1 mg/L.

Biotransformation

Le métabolisme de l'azithromycine dans le foie est minime. La voie de biotransformation principale est la N-déméthylation du sucre désosamine. Les autres voies incluent la O-déméthylation, l'hydrolyse du cladinose (déconjugaison du sucre cladinose) et l'hydroxylation du sucre désosamine et du cycle macrolide.

Il n'y a pas de preuve d'induction ou d'inhibition cliniquement pertinente du cytochrome CYP 3A4 hépatique via la formation d'un complexe cytochrome-métabolite. D'autre part, aucun métabolisme auto-induit de l'azithromycine par cette voie n'a été détecté.

Élimination

L'azithromycine est principalement éliminée par excrétion biliaire (active), essentiellement sous forme de médicament inchangé, mais également sous forme de métabolites dépourvus d'activité antibactérienne. L'excrétion urinaire représente une voie d'élimination mineure dans la mesure où moins de 6 % d'une dose orale et environ 20 % du médicament qui atteint la circulation systémique sont excrétés dans l'urine. Plus de 50 % de l'excrétion fécale et 12 % de l'excrétion urinaire s'effectuent sous forme de molécule inchangée.

Après administration d'une dose unique de 500 mg d'azithromycine, une clairance plasmatique de 630 mL/min a été estimée avec une demi-vie terminale d'environ 68 heures. La clairance rénale se situe généralement dans l'intervalle de 100 – 189 mL/min, substantiellement inférieure à la clairance plasmatique, comme attendue compte tenu de la contribution relativement faible de la voie rénale à l'élimination.

Linéarité/non-linéarité

Après administration orale d'une formulation à libération immédiate, la proportionnalité à la dose de l'ASC₀₋₂₄ et de la C_{max} a été démontrée dans l'intervalle allant de 250 mg à 1 000 mg.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'azithromycine a été étudiée chez 43 adultes (âgés de 21 à 85 ans) après administration orale d'une dose unique de 1,0 g d'azithromycine (4 gélules de 250 mg) à des sujets ayant un DFG > 80 mL/min (n = 12), des sujets ayant un DFG compris entre 10 mL/min et 80 mL/min (n = 12) et des sujets ayant un DFG < 10 mL/min (n = 19).

La pharmacocinétique de l'azithromycine chez les sujets ayant un DFG compris entre 10 mL/min et 80 mL/min n'a pas été affectée (C_{max} et ASC₀₋₁₂₀ moyennes augmentées respectivement de 5,1 % et 4,2 % par rapport aux sujets ayant un DFG > 80 mL/min). La C_{max} et l'ASC₀₋₁₂₀ moyennes étaient augmentées de 61 % et 35 % respectivement chez les sujets ayant un DFG < 10 mL/min par rapport aux sujets ayant un DFG > 80 mL/min.

Aucune donnée n'est disponible concernant les sujets dialysés. Néanmoins, en raison du mécanisme d'élimination de l'azithromycine, il est peu probable que la dialyse entraîne une élimination significative de la substance active.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'azithromycine a été étudiée chez 22 adultes après l'administration orale d'une dose unique de 500 mg d'azithromycine (2 gélules de 250 mg) à des sujets ayant une fonction hépatique normale (n = 6), de classe A de Child-Pugh (n = 10) et de classe B de Child-Pugh (n = 6). La pharmacocinétique de l'azithromycine chez les sujets catégorisés dans les classes A et B de Child-Pugh était respectivement inférieure de 3 % et de 19 % pour l'ASC_{0-inf} et supérieure de 34 % et 72 % pour la C_{max}, par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale.

Personnes âgées

Chez des volontaires âgés (> 65 ans) ayant reçu 500 mg d'azithromycine (2 gélules de 250 mg) le jour 1, puis 250 mg du jour 2 au jour 5 à jeun, l'ASC₀₋₂₄ était respectivement de 3,0 et 2,7 µg•h/mL les jours 1 et 5. Une ASC₀₋₂₄ 29 % plus élevée, une C_{max} 8 % plus élevée et un T_{max} 37,5 % plus élevé ont été observés le jour 5 par rapport aux volontaires plus jeunes (< 40 ans). Dans la mesure où ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les sujets âgés ayant des fonctions rénale et hépatique normales.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la suspension buvable d'azithromycine a été étudiée chez 14 enfants âgés de 6 à 15 ans présentant une pharyngite et chez 7 enfants âgés de 1 à 5 ans présentant une otite moyenne. Dans ces deux études, l'azithromycine en suspension buvable a été administrée à la dose de 10 mg/kg le jour 1, suivie de 5 mg/kg par jour du jour 2 au jour 5. Après 5 jours de traitement, les valeurs moyennes de l'ASC₀₋₂₄ étaient respectivement de 3,1 µg•h/mL et 1,8 µg•h/mL. La valeur moyenne de la C_{max} était de 0,38 µg/mL et celle du T_{max} correspondante était de 2,4 heures chez les enfants âgés de 6 à 15 ans, contre 0,22 µg/mL et 1,9 heure chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC₀₋₂₄ chez les enfants de 6 à 15 ans étaient 1,7 fois supérieures à celles observées chez les enfants de 1 à 4 ans.

La pharmacocinétique d'un schéma de traitement de 3 jours d'azithromycine en suspension buvable à la dose de 10 mg/kg/jour a également été évaluée chez 16 enfants âgés de 6 mois à 10 ans présentant des infections bactériennes. L'ASC₀₋₂₄ moyenne était de 2,90 µg•h/mL chez 7 enfants âgés de 2 à 4 ans, et de 2,08 µg•h/mL chez 8 enfants âgés de 5 à 10 ans. Une faible valeur d'ASC₀₋₂₄ de 0,74 µg•h/mL a été observée chez un seul enfant du groupe des 6 mois à 2 ans.

La pharmacocinétique d'une dose unique de 30 mg/kg d'azithromycine chez les enfants n'a pas été étudiée.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé d'effets indésirables clairement pertinents pour l'être humain qui ne sont pas déjà évoquées dans d'autres rubriques du RCP.

Cependant, une phospholipidose (accumulation de phospholipides intracellulaires) a été observée dans plusieurs tissus chez des souris, des rats et des chiens qui avaient reçu plusieurs doses d'azithromycine. Une phospholipidose a été observée dans une mesure similaire dans les tissus de rats et de chiens nouveau-nés. L'effet s'est avéré réversible après l'arrêt du traitement par l'azithromycine. La pertinence de ces observations pour l'être humain est globalement inconnue.

Les études d'embryotoxicité chez l'animal réalisées à des doses modérément toxiques pour la mère (2 à 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée de 500 mg chez l'adulte sur la base de la surface corporelle) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène chez la souris et le rat. Il a été montré que l'azithromycine traverse le placenta. Chez les rats, des doses d'azithromycine de 100 et 200 mg/kg de poids corporel/jour (2 à 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée de 500 mg chez l'adulte sur la base de la surface corporelle) ont entraîné un léger retard d'ossification fœtale et du gain pondéral chez la mère. Dans les études péri- et postnatales chez le rat, un léger retard a été observé après un traitement par des doses d'azithromycine de 200 mg/kg/jour (3 fois la dose quotidienne maximale recommandée de 500 mg chez l'adulte sur la base de la surface corporelle).

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Amidon prégélatinisé
Glycolate d'amidon sodique
Dioxyde de silice colloïdal
Laurylsulfate de sodium
Stéarate de magnésium

Enrobage

Hypromellose
Dioxyde de titane
Lactose monohydraté
Macrogol 4000

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Azithromycine Sandoz 250 mg comprimés pelliculés : des plaquettes (PVC/PVdC/Alu) contenant 4, 6, 12, 24, 30, 50 ou 100 comprimés pelliculés.

Azithromycine Sandoz 500 mg comprimés pelliculés : des plaquettes (PVC/PVdC/Alu) contenant 2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Aucune.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8 NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Comprimés pelliculés à 250 mg en plaquette : BE278661

Comprimés pelliculés à 500 mg en plaquette : BE278677

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

Date de première autorisation : 23 janvier 2006

Date de dernier renouvellement : 17 août 2010

10 DATE DE MISE A JOUR/ D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 12/2025

Date d'approbation du texte : 11/2025