

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé d'Azithromycine Sandoz 250 mg contient 3,08 mg de lactose.

Chaque comprimé pelliculé d'Azithromycine Sandoz 500 mg contient 6,16 mg de lactose.

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, uni 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 ligne de cassure profonde d'un côté et une ligne de séparation de l'autre côté.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'azithromycine est indiquée chez les adultes et les adolescents.

Azithromycine Sandoz 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 :
 - Urétrite et cervicite non compliquées dues à *Chlamydia trachomatis*.
- Comme traitement de deuxième intention chez les sujets souffrant d'une allergie de type I vis-à-vis de la pénicilline ou lorsque la pénicilline n'est pas appropriée 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 à streptocoques du groupe A
- Pneumonie communautaire légère à modérée (pneumonie communautaire)

Toutefois, Azithromycine Sandoz 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)

Azithromycine Sandoz 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 directives officielles sur l'utilisation correcte des agents antibactériens doivent être prises en compte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'azithromycine est administrée en une seule prise par jour. Les comprimés peuvent être pris avec des aliments. La prise antérieure d'aliments peut améliorer les effets indésirables gastro-intestinaux de l'azithromycine.

Adultes (y compris les patients âgés ne présentant pas d'insuffisance rénale ou hépatique manifeste) et **les 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 : 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 atteintes d'une infection à VIH à un stade avancé est de ≥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 rubriques 4.3 et 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 dont le taux de filtration glomérulaire est compris entre 10 et 80 ml/min. La prudence est de mise lorsque l'azithromycine est administrée à des patients dont le taux de filtration glomérulaire est < 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 d'Azithromycine Sandoz 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, au lactose ou à l'un des autres excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Comme avec l'érythromycine et les autres macrolides, les réactions allergiques graves, notamment un œdème angioneurotique et de l'anaphylaxie (rarement mortels), des réactions cutanées, y compris la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et l'éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été décrites 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, l'administration du médicament doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré. Les médecins doivent être informés de la possibilité de réapparition des symptômes allergiques lors de l'interruption du traitement symptomatique.

Hépatotoxicité

Le foie étant la voie principale d'excrétion 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 'Effets indésirables'). Il est possible que certains patients aient présenté une affection hépatique préexistante ou aient

pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

En cas de symptômes de dysfonction hépatique, comme une asthénie à développement rapide associée à un ictère, des urines foncées, une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique, des tests/investigations de la fonction hépatique doivent être réalisés immédiatement. L'administration d'azithromycine doit être arrêtée en cas de survenue d'une dysfonction hépatique.

Des anomalies de la fonction hépatique, des hépatites, des ictères cholestatiques, des nécroses hépatiques et des insuffisances hépatiques ont été rapportés, dont certains ont entraîné la mort. Arrêtez immédiatement l'azithromycine en cas d'apparition de ces signes et symptômes.

Colite pseudomembraneuse

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés lors de l'utilisation d'antibiotiques de la famille des macrolides. Ce diagnostic doit donc être envisagé chez les patients qui développent une diarrhée après avoir commencé un traitement à l'azithromycine.

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 la 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)

Une diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) a été rapportée lors de l'utilisation de pratiquement tous les médicaments antibactériens, y compris l'azithromycine, et sa sévérité peut varier d'une diarrhée légère à une colite fatale. Un traitement par médicaments antibactériens modifie la flore intestinale, ce qui se traduit par une prolifération de *C. difficile*.

C. difficile produit les toxines A et B qui contribuent au développement de la DACD. Les souches de *C. difficile* productrices d'hypertoxine entraînent une morbidité et une mortalité accrues, étant donné que ces infections sont réfractaires au traitement antimicrobien et requièrent peut-être une colectomie. Une DACD doit être recherchée chez tous les patients présentant une diarrhée consécutive à l'utilisation d'antibiotiques. Une anamnèse médicale soigneuse est nécessaire, compte tenu du fait qu'une DACD a été rapportée jusqu'à plus de 2 mois après l'administration de médicaments antibactériens.

Insuffisance rénale

Chez les patients dont le DFG est < 10 ml/min, une exposition systémique à l'azithromycine 33% plus élevée a été observée (voir la rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Intervalle QT prolongé

- Lors d'un traitement avec d'autres macrolides, y compris l'azithromycine, une repolarisation cardiaque prolongée et un intervalle QT prolongé, avec un risque de développer des arythmies cardiaques et des torsades de pointes, ont été observés (voir rubriques 4.8 et 5.1). En raison des situations suivantes, qui peuvent impliquer un risque accru d'arythmies ventriculaires (y compris de torsades de pointes) et conduire à un arrêt cardiaque, l'azithromycine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant des proarythmies persistantes (principalement les femmes et les patients âgés). Les médecins prescripteurs doivent prendre en compte le risque d'allongement de

l'intervalle QT, qui peut conduire au décès, lorsqu'ils évaluent les bénéfices et les risques de l'azithromycine dans les groupes à haut risque, tels que les patients :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 classes III (dofétilide, amiodarone et sotalol), la cisapride et la terfénaire ; des agents antipsychotiques tels que le pimozide ; des antidépresseurs tels que le citalopram ; et des fluoroquinolones tels que la moxifloxacine et la lévofloxacine
- 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 Effets indésirables).

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

Azithromycine Sandoz contient du lactose et du sodium

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) 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 ».

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, mais à intervalles de 2 heures.

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 colchicine (substrats de la P-gp) :

Il a été rapporté que l'administration concomitante de antibiotiques macrolides, notamment l'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 pris en compte. Il est nécessaire d'effectuer une surveillance clinique pendant le traitement à l'azithromycine et éventuellement de mesurer les taux sériques de digoxine.

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 glycuconjugué. 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 été 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 signalés après la mise sur le marché chez des patients ayant reçu de 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 Azithromycine Sandoz.

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 cyclosporine par voie orale, la C_{max} et l'ASC₀₋₅ consécutives de cyclosporine 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 cyclosporine 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 sains, l'administration concomitante de 500 mg/jour d'azithromycine pendant 3 jours n'a pas induit de modifications cliniquement significatives de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie 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) s'est traduite par des concentrations plus élevées d'azithromycine. On n'a pas observé d'effets indésirables cliniquement significatifs et une adaptation de la posologie n'est pas requise.

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 de ces 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, aucun rapport de cause à effet lié à l'administration simultanée de l'azithromycine n'a été établi (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

Sildénafil

Chez des volontaires sains normaux de sexe masculin, il n'y a pas eu d'indices d'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.

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 sains, l'administration simultanée de 500 mg d'azithromycine le jour 1 et de 250 mg le jour 2 avec 0,125 mg de triazolam le jour 2 n'a pas eu d'effet significatif sur les variables pharmacocinétiques du triazolam par rapport au triazolam et au placebo.

Triméthoprim/sulfaméthoxazole

L'administration simultanée de triméthoprim/sulfaméthoxazole DS (160 mg/800 mg) pendant 7 jours avec 1200 mg d'azithromycine le jour 7 n'a pas eu d'effet significatif sur les pics de concentration, l'exposition totale ou l'excrétion urinaire du triméthoprim ou du sulfaméthoxazole. Les concentrations sériques de l'azithromycine ont été comparables à celles observées dans d'autres études.

Hydroxychloroquine

L'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT avec un potentiel d'induire une arythmie cardiaque, par exemple, l'hydroxychloroquine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates concernant l'utilisation de l'azithromycine chez la femme enceinte. Les études de toxicité sur la reproduction menées chez l'animal ont montré que l'azithromycine traverse le placenta, mais aucun effet tératogène n'a été observé.

S'agissant de l'utilisation de la substance active pendant la grossesse, la sécurité de l'azithromycine n'a pas été confirmée. Dès lors, l'azithromycine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices l'emportent sur les risques.

Allaitement

Des informations limitées tirées de la littérature indiquent que l'azithromycine est présente dans le lait maternel à une dose journalière médiane estimée entre 0,1 et 0,7 mg/kg/jour. Aucune réaction indésirable grave à l'azithromycine n'a été observée chez les nourrissons. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter/de ne pas commencer le traitement par l'azithromycine doit être prise en tenant compte des avantages de l'allaitement pour l'enfant et des avantages du traitement pour la femme.

Fertilité

Dans les études de fertilité menées chez le rat, une diminution des taux de grossesse a été observée après l'administration d'azithromycine. La signification de cette observation pour l'être humain est inconnue. (voir rubrique 5.3)

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

Azithromycine Sandoz 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 effets indésirables identifiés lors de l'expérience après commercialisation sont reproduits en italiques. Les groupes de fréquence sont définis à l'aide de la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ 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.

Effets indésirables potentiellement ou probablement liés à l'azithromycine sur la base de l'expérience recueillie dans le cadre des études cliniques et de la pharmacovigilance

	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Candidose Infection vaginale Pneumonie Infection fongique Infection bactérienne Pharyngite Gastroentérite Trouble respiratoire Rhinite Candidose orale		Colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie Neutropénie Éosinophilie		Thrombocytopénie Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire			Angioœdème Hypersensibilité		Réaction anaphylactique (voir rubrique 4.4.)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie		
Affections psychiatriques			Nervosité Insomnies	Agitation	Agressivité Anxiété Délires Hallucinations
Affections du système nerveux		Céphalées	Étourdissement Somnolence Dysgueusie Paresthésie		Syncope, convulsions Hypoesthésie Hyperactivité psychomotrice Anosmie Agueusie Parosmie Myasthénie grave (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Troubles visuels		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Affection de l'oreille Vertige		Troubles de l'ouïe y compris surdité et/ou acouphènes
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'électrocardiogramme (voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires			Bouffées de chaleur		Hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Épistaxis		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Vomissements Douleurs abdominales Nausées	Constipation Flatulences Dyspepsie Gastrite Dysphagie Distension abdominale Sécheresse buccale Éructation Ulcération buccale Hypersécrétion salivaire		Pancréatite Coloration anormale de la langue
Affections hépatobiliaires				Fonction hépatique anormale Ictère cholestatique	Insuffisance hépatique (ayant entraîné la mort dans de rares cas) (voir rubrique 4.4) Hépatite fulminante Nécrose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Éruption 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 Syndrome de Lyell Érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Arthrose Myalgies Dorsalgies Douleur cervicale		Arthralgies
Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie Douleur rénale		Insuffisance rénale aiguë Néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein			Métrorragie, Affection testiculaire		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Cedème Asthénie Malaise Fatigue Cedème de la face Douleur thoracique Pyrexie Douleur Cedème périphérique		
Investigations		Diminution du nombre de lymphocytes Augmentation du nombre d'éosinophiles Diminution du bicarbonate sanguin Augmentation des basophiles, Augmentation des monocytes, Élévation des neutrophiles	Élévation de l'aspartate aminotransférase Élévation des aminotransférases Élévation de la bilirubinémie Élévation de l'urée sanguine Élévation de la créatinine sanguine Kaliémie anormale Élévation des phosphatases alcalines sanguines Élévation des chlorures Augmentation du glucose Augmentation des plaquettes, Diminution de l'hématocrite Élévation des bicarbonates Taux de sodium anormaux		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Complication secondaire à une intervention chirurgicale		

§ La fréquence de mise à jour est présentée comme la limite supérieure estimée de l'intervalle de confiance à 95 % et calculée en utilisant la "règle des 3".

Effets indésirables potentiellement ou probablement liés à la prophylaxie et au traitement du complexe Mycobacterium Avium sur la base de l'expérience recueillie dans le cadre des études cliniques et de la pharmacovigilance. Ces effets indésirables diffèrent en termes de nature et de fréquence des effets indésirables rapportés avec la forme galénique à libération immédiate ou prolongée.

	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000 à < 1/100)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	
Affections du système nerveux		Étourdissement Céphalées Paresthésie Dysgueusie	Hypoesthésie
Affections oculaires		Troubles visuels	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Surdité	Troubles de l'audition Acouphène
Affections cardiaques			Palpitations
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Douleurs abdominales Nausées Flatulences Gêne abdominale Selles molles		
Affections hépatobiliaires			Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit	Syndrome de Stevens-Johnson Réaction de photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies	
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 l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be.

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 supportives sont indiquées si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens systémiques, macrolides ; Code ATC : J01FA10

Mécanisme d'action :

L'azithromycine est le premier des antibiotiques de la classe chimique des azalides, une

sous-classe des antibiotiques qui fait 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'activité de l'azithromycine consiste à inhiber la synthèse protéique bactérienne en se liant à la sous-unité 50S 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, contrôlée par placebo, avec des doses multiples (3 jours) en groupes parallèles, menée auprès de 116 volontaires sains recevant de la chloroquine (1000 mg) seule ou en association avec de l'azithromycine (500 mg, 1000 mg et 1500 mg en une prise par jour). L'administration concomitante d'azithromycine a entraîné un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la dose et de la concentration. Par rapport à l'administration de chloroquine seule, les augmentations moyennes maximales (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) de l'intervalle QTcF étaient de 5 (10 ms), 7 (12) ms et 9 (14) ms, lorsque la chloroquine était administrée en association avec l'azithromycine à des doses de 500 mg, 1000 mg et 1500 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 stimulent 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)
<i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Chlamydia pneumoniae</i> * <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Legionella pneumophila</i> * <i>Mycoplasma pneumoniae</i> * MAC*
Souches pour lesquelles une résistance acquise peut être un problème (≥ 10% dans au moins un pays de l'Union Européenne)
<i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Micro-organismes intrinsèquement résistants
Entérocoques <i>Clostridium difficile</i> <i>Pseudomonas</i> 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).

Patients pédiatriques

Après examen des études menées chez les enfants, 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 par rapport aux médicaments antipaludiques recommandés pour 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. Cependant, ce type de repas étant exclu chez les enfants en bas âge, il faut en tenir compte dans le schéma d'administration (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration). Le temps nécessaire pour atteindre les 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 ($\mu\text{g/ml}$) 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 ($\mu\text{g/ml}$) par heure :				
	1	2	6	12	24
250 mg (gélules)	0.05	0.13	0.05	0.01	0.01
2 x 250 mg (gélules)	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 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 ($< 0,1 \mu\text{g/ml}$) 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 $140 \mu\text{g/ml}$ et sont restés supérieurs à $32 \mu\text{g/ml}$ 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 $0,33 \mu\text{g/ml}$ et $0,55 \mu\text{g/ml}$ 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 $252 \mu\text{g/ml}$ ($\pm 49\%$) et sont

restés supérieurs à 146 µg/ml ($\pm 33\%$) 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 par une dose de 250 mg du 2^e au 5^e jour) à de jeunes adultes sains, les données suivantes ont été enregistrées: 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 observée 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 souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée (taux de filtration glomérulaire 10-80 ml/min), les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été affectés. Des différences statistiquement significatives de l'ASC₀₋₁₂₀ (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 une insuffisance rénale sévère (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 précliniques

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. 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

Plaquettes : 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
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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 : Plaquette : 23 janvier 2006

Date de renouvellement: 17 août 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte :03/2023