

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Azithromycine EG 200 mg/5 ml poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque 5 ml de suspension préparée contient 209,6 mg d'azithromycine dihydratée, ce qui équivaut à 200 mg d'azithromycine.

Chaque 1 ml de suspension préparée contient 41,92 mg d'azithromycine dihydratée, ce qui équivaut à 40 mg d'azithromycine.

Excipients à effet notoire

Chaque 1 ml de suspension préparée contient 742,4 mg de sucrose et 6,0 mg de l'aspartame (E951), 0,000085 mg de sulfites, 0,00041 mg d'alcool benzylique et 0,00041mg d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

Poudre cristalline blanche ou blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Azithromycine EG poudre pour suspension buvable est indiqué pour le traitement des infections suivantes, lorsqu'elles sont causées par des micro-organismes sensibles à l'azithromycine (voir rubriques 4.4 et 5.1):

- Sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de manière adéquate)
- Otite moyenne bactérienne aiguë (diagnostiquée de manière adéquate)
- Pharyngite, amygdalite
- Exacerbation aiguë de bronchite chronique (diagnostiquée de manière adéquate)
- Pneumonie communautaire légère à modérément sévère
- Infections de la peau et des tissus mous
- Urétrite et cervicite non compliquées à *Chlamydia trachomatis*

Il faut tenir compte des directives officielles relatives à l'utilisation adéquate des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Dans l'urétrite et la cervicite non compliquées à *Chlamydia trachomatis*, la posologie est de 1000 mg en une dose orale unique.

Pour toutes les autres indications, la posologie est de 1500 mg, sous forme d'une administration de 500 mg par jour pendant trois jours consécutifs. De manière alternative, on peut également administrer la même posologie totale (1500 mg) sur une période de 5 jours, avec la prise de 500 mg le premier jour suivie de la prise de 250 mg durant les jours 2 à 5.

Pour traiter ces patients, d'autres formes pharmaceutiques sont également disponibles.

Patients âgés

Chez les patients âgés, on peut administrer la même posologie que chez les adultes. Comme les patients âgés peuvent présenter des affections proarythmiques continues, la prudence est requise en raison du risque de développement d'une arythmie cardiaque et de torsades de pointes (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (GFR comprise entre 10 et 80 ml/min) (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients ayant une altération légère à modérée de la fonction hépatique (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Chez les enfants âgés d'au moins 1 an, la posologie totale est de 30 mg/kg, sous forme d'une administration de 10 mg/kg une fois par jour pendant trois jours, ou sur une période de cinq jours en débutant avec une dose unique de 10 mg/kg le premier jour et en administrant ensuite une dose de 5 mg/kg par jour pendant les 4 jours suivants, selon les indications mentionnées dans les tableaux ci-dessous. Les données concernant l'utilisation chez les enfants de moins de 1 an sont limitées.

Poids (kg)	Thérapie de 3 jours	Thérapie de 5 jours		Contenu du flacon
	Jours 1 à 3 10 mg/kg/jour	Jour 1 10 mg/kg/jour	Jours 2 à 5 5 mg/kg/jour	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17 – 25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26 – 35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36 – 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	22,5 ml + 15 ml

La posologie pour le traitement de la pharyngite induite par *Streptococcus pyogenes* constitue une exception: dans le traitement de la pharyngite induite par *Streptococcus pyogenes*, l'efficacité de l'azithromycine a été démontrée lorsqu'il est administré aux enfants sous forme d'une dose unique de 10 mg/kg ou de 20 mg/kg pendant 3 jours, avec une posologie quotidienne maximale de 500 mg. A ces deux posologies, on a observé un effet clinique comparable, même si l'éradication de la bactérie était plus significative à une posologie quotidienne de 20 mg/kg.

La pénicilline constitue néanmoins le médicament de premier choix dans le traitement de la pharyngite induite par *Streptococcus pyogenes* et dans la prévention de la fièvre rhumatismale consécutive.

Mode d'administration

Avant l'utilisation, il faut reconstituer la poudre avec de l'eau afin d'obtenir une suspension homogène de couleur blanche à blanc cassé, voir rubrique 6.6. Après la reconstitution, on peut administrer le médicament en utilisant une seringue en PE/PP pour usage oral.

Après la prise de la suspension, on peut éviter la survenue d'un arrière-goût amer en buvant un jus de fruits juste après l'ingestion. Azithromycine EG poudre pour suspension buvable doit s'administrer en une seule prise quotidienne. La suspension peut se prendre avec des aliments.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme pour l'érythromycine et d'autres macrolides, des réactions allergiques sévères et rares, y compris l'œdème angioneurotique et l'anaphylaxie (rarement mortelle), des réactions cutanées, y compris la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) (rarement mortelle) et l'éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportées. Certaines de ces réactions à l'azithromycine ont provoqué des symptômes récurrents et ont nécessité une période d'observation et un traitement plus longs.

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.

L'azithromycine étant principalement éliminée par le foie, elle doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une maladie hépatique grave. Des cas d'hépatite fulminante pouvant entraîner une insuffisance hépatique potentiellement fatale ont été rapportés avec l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Certains patients ont peut-être eu une maladie hépatique préexistante ou ont peut-être pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

En cas de signes et symptômes de dysfonction hépatique tels qu'une asthénie d'évolution rapide, associée à une jaunisse, des urines foncées, une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique, des tests/investigations de la fonction hépatique doivent être pratiqués immédiatement. En cas d'apparition d'une dysfonction hépatique, l'administration de l'azithromycine doit être arrêtée.

Chez les patients recevant des dérivés de l'ergot, la survenue d'un ergotisme a été précipitée par l'administration concomitante de certains antibiotiques macrolides. Il n'existe pas de données concernant une possible interaction entre l'ergot et l'azithromycine. Cependant, en raison du risque théorique d'ergotisme, l'azithromycine et les dérivés de l'ergot ne doivent pas être administrés concomitamment.

Comme c'est le cas avec tous les antibiotiques, il est conseillé d'être attentif aux éventuels signes de surinfection par des micro-organismes non sensibles, incluant les champignons.

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

C. difficile produit des toxines A et B qui contribuent au développement de la DACD. Les souches de *C. difficile* productrices d'hypertoxines provoquent une hausse de la morbidité et de la mortalité, étant donné que ces infections peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien et peuvent nécessiter une colectomie. La possibilité d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients qui présentent une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Une anamnèse médicale minutieuse doit être réalisée étant donné que la DACD a été signalée comme pouvant se produire dans les deux mois qui suivent l'administration d'agents antibactériens.

On a rapporté une colite pseudomembraneuse en cas d'utilisation d'antibiotiques macrolides. Il faut également envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée après le début du traitement par azithromycine.

Il n'existe aucune expérience concernant la sécurité et l'efficacité d'une utilisation à long terme d'azithromycine dans les indications mentionnées ci-dessus. En cas de récurrences rapides des

infections, comme c'est également le cas avec les autres antibiotiques, il faut envisager un traitement par un autre médicament antibactérien.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale: il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (GFR comprise entre 10 et 80 ml/min). Il est conseillé d'être prudent chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (GFR < 10 ml/min) car une augmentation de 33 % de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée (voir rubrique 5.2).

En cas de traitement par d'autres macrolides, y compris l'azithromycine (voir section 4.8), on a observé un allongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT, donnant lieu à un risque de développement d'arythmies cardiaques et de torsades de pointes. Comme les situations suivantes peuvent engendrer une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires (y compris les torsades de pointes) pouvant provoquer un arrêt cardiaque, il est conseillé d'utiliser azithromycine avec prudence chez les patients présentant des affections proarythmiques continues (et plus spécialement les femmes et les personnes âgées), comme les patients:

- ayant un allongement congénital ou acquis documenté de l'intervalle QT
- actuellement traités avec d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT, telles que les antiarythmiques de classe IA (la quinidine et la procainamide) et de classe III (le dofétilide, l'amiodarone et le sotalol), le cisapride et la terféndine; les agents antipsychotiques comme le pimozide; les antidépresseurs comme le citalopram et les fluoroquinolones comme la moxifloxacine et la lévofloxacine
- ayant des troubles électrolytiques, particulièrement en cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie
- ayant une bradycardie cliniquement significative, des arythmies cardiaques ou une insuffisance cardiaque sévère

Des cas d'exacerbation des symptômes d'une myasthénie grave et d'apparition du syndrome myasthénique ont été rapportés chez des patients suivant un traitement par azithromycine (voir rubrique 4.8).

La sécurité et l'efficacité pour la prévention ou le traitement du MAC (Complexe Mycobacterium Avium) chez l'enfant n'ont pas été établies.

Il faut tenir compte des remarques suivantes avant de prescrire l'azithromycine:

Azithromycine EG poudre pour suspension buvable ne convient pas au traitement des infections sévères lorsque des concentrations élevées de l'antibiotique sont rapidement nécessaires dans le sang.

L'azithromycine ne constitue pas le traitement empirique de premier choix des infections dans les régions où la prévalence des isolats résistants est égale ou supérieure à 10 % (voir rubrique 5.1).

Dans les régions ayant une incidence élevée de résistance à l'érythromycine A, il est particulièrement important de tenir compte de l'évolution du modèle de sensibilité à l'azithromycine et aux autres antibiotiques.

Comme c'est le cas avec les autres macrolides, on a rapporté des taux élevés de résistance de *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) à l'azithromycine dans certains pays européens (voir rubrique 5.1). Il faut en tenir compte lorsqu'on traite des infections causées par *Streptococcus pneumoniae*.

Pharyngite/amygdalite

L'azithromycine ne constitue pas la substance de premier choix pour le traitement de la pharyngite et de l'amygdalite causées par *Streptococcus pyogenes*. Pour cette indication et pour la prophylaxie de la fièvre rhumatismale aiguë, la pénicilline est le traitement de premier choix.

Pneumonie

Suite à la résistance émergente du *Streptococcus pneumoniae* aux macrolides, l'azithromycine n'est pas le médicament de premier choix en cas de pneumonie communautaire. En cas de pneumonie

acquise à l'hôpital, l'azythromycine ne sera utilisée qu'en association avec d'autres antibiotiques appropriés.

Infections de la peau et des tissus mous

L'agent principal causant les infections des tissus mous, le *Staphylococcus aureus*, est fréquemment résistant à l'azithromycine. Dès lors, un test de sensibilité est considéré comme une condition préalable pour le traitement des infections des tissus mous par azithromycine.

Sinusite

Souvent, l'azithromycine n'est pas la substance de premier choix pour le traitement de la sinusite.

Otite moyenne aiguë

Souvent, l'azithromycine n'est pas la substance de premier choix pour le traitement de l'otite moyenne aiguë.

Brûlures infectées

L'azithromycine n'est pas indiquée pour le traitement des brûlures infectées.

Maladies sexuellement transmissibles

En cas de maladies sexuellement transmissibles, il faut exclure une infection concomitante par *T. palladium*.

L'azithromycine doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant des affections neurologiques ou psychiatriques.

Excipients

Azithromycine EG 200 mg/5 ml poudre pour suspension buvable contient 742,4 mg du sucrose par 1 ml de suspension. Ceci doit être pris en compte chez les patients diabétiques.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

Azithromycine EG 200 mg/5 ml poudre pour suspension buvable contient 6,0 mg de l'aspartam (E951) par 1 ml de suspension. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Il peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement. Il n'existe aucune donnée clinique ou non clinique concernant l'utilisation de l'aspartam chez les enfants âgés de moins de 12 semaines.

Azithromycine EG 200 mg/5 ml poudre pour suspension buvable contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 1 ml de suspension, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Les sulfites peuvent rarement provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et un bronchospasme.

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

Conseils aux patientes enceintes ou allaitantes ou aux patients souffrant de maladies hépatiques ou rénales : L'alcool benzylique peut s'accumuler dans l'organisme et provoquer une acidose métabolique.

Ce médicament contient 0,0004 mg d'alcool (éthanol) par suspension de 1 ml. La quantité dans 1 ml de ce médicament équivaut à moins de 0,00001 ml de bière ou 0,000004 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Ce médicament contient 0,0004 mg l'alcool benzylique par suspension de 1 ml.

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

Antiacides

Lors d'une étude pharmacocinétique évaluant l'effet d'une administration concomitante d'antiacides et d'azithromycine, on n'a observé aucun effet sur la biodisponibilité totale, même si les concentrations sériques maximales ont diminué d'environ 25 %. Chez les patients recevant de l'azithromycine et des antiacides, les médicaments ne doivent pas être pris simultanément. Azithromycine EG doit se prendre au moins 1 heure avant ou 2 heures après les antiacides.

Cétirizine

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante d'un traitement de 5 jours d'azithromycine et de cétirizine 20 mg à l'état d'équilibre n'a pas entraîné d'interaction pharmacocinétique ni de modifications significatives de l'intervalle QT.

Didanosine (didéoxyinosine)

L'administration concomitante de 1200 mg/jour d'azithromycine et de 400 mg/jour de didanosine à 6 sujets positifs au VIH n'a pas semblé modifier la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la didanosine comparativement au placebo.

Digoxine et colchicine

Il a été rapporté que l'administration concomitante d'antibiotiques macrolides, y compris d'azithromycine, avec des substrats de la glycoprotéine P tels que la digoxine et la colchicine, induisait une augmentation des taux sériques du substrat de la glycoprotéine P. En cas d'administration concomitante d'azithromycine et de substrats de la glycoprotéine P tels que la digoxine, la possibilité d'une élévation des concentrations sériques de la digoxine doit donc être envisagée. Une surveillance clinique, ainsi qu'une éventuelle surveillance des taux sériques de digoxine, pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt s'avèrent nécessaires.

Zidovudine

L'administration de doses uniques de 1000 mg d'azithromycine et de doses multiples de 600 mg ou de 1200 mg d'azithromycine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique plasmatique ou l'excrétion rénale de la zidovudine ou de son métabolite glucuroconjugué. Néanmoins, en cas d'administration d'azithromycine, la concentration de zidovudine phosphorylée, le métabolite cliniquement actif, a augmenté dans les cellules sanguines mononucléaires périphériques. On ignore encore la signification clinique de cet effet, mais il pourrait constituer un avantage pour les patients.

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. Il ne se produit pas d'induction ou d'inactivation du cytochrome hépatique P450 via le complexe cytochrome-métabolite avec l'azithromycine.

Dérivés de l'ergotamine

Chez les patients traités par des dérivés de l'ergotamine, l'administration concomitante de certains antibiotiques macrolides peut induire un ergotisme. On ne connaît aucune donnée concernant l'existence d'une éventuelle interaction entre les dérivés de l'ergotamine et l'azithromycine. Vu qu'il existe un risque théorique d'ergotisme, il ne faut pas associer l'azithromycine et les dérivés de l'ergotamine.

Des études pharmacocinétiques ont été réalisées entre l'azithromycine et les médicaments suivants, connus pour subir un métabolisme important médié 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 un essai sur l'inhibition de l'HMG CoA-réductase). Après la commercialisation, des cas de rhabdomyolyse ont cependant été rapportés chez des patients traités à l'azithromycine avec des statines.

Carbamazépine

Lors d'une étude d'interaction pharmacocinétique réalisée chez des volontaires sains, on n'a observé aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la carbamazépine ou du métabolite actif de la carbamazépine.

Cimétidine

Lors d'une étude pharmacocinétique analysant les effets d'une dose unique de cimétidine, administrée deux heures avant l'azithromycine, sur la pharmacocinétique de l'azithromycine, aucune modification de la pharmacocinétique de l'azithromycine n'a été observée.

Anticoagulants oraux de type coumarinique

Lors de recherches pharmacocinétiques réalisées chez des volontaires sains, l'azithromycine n'a pas modifié l'effet anticoagulant d'une dose de 15 mg de warfarine. On a rapporté des cas d'augmentation de l'action anticoagulante lors d'une administration concomitante d'azithromycine et d'anticoagulants oraux de type coumarinique. Même si aucun lien causal n'a été établi, il faut être attentif à la fréquence des mesures du temps de prothrombine.

Ciclosporine

Lors d'une étude pharmacocinétique réalisée chez des volontaires sains qui ont reçu une dose orale de 500 mg/jour d'azithromycine pendant 3 jours, suivie d'une dose orale unique de 10 mg/kg de ciclosporine, la C_{max} et l' ASC_{0-5} de la ciclosporine sont apparues significativement élevées. Par conséquent, la prudence est de mise avant d'envisager d'administrer ces deux substances concomitamment. Si l'administration concomitante de ces médicaments s'avère nécessaire, les taux de ciclosporine doivent être surveillés et la posologie doit être adaptée en conséquence.

Efavirenz

L'administration concomitante d'une dose unique de 600 mg d'azithromycine et de 400 mg d'efavirenz par jour pendant 7 jours n'a pas entraîné d'interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives.

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 n'ont pas été modifiées par l'administration concomitante de fluconazole, mais une diminution cliniquement non significative de la C_{max} (18 %) de l'azithromycine a été observée.

Indinavir

L'administration concomitante d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique de l'indinavir administré à raison de 800 mg trois fois par jour pendant 5 jours.

Méthylprednisolone

Lors d'une étude d'interaction pharmacocinétique réalisée chez des volontaires sains, on n'a observé aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la méthylprednisolone.

Midazolam

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante d'azithromycine à raison de 500 mg/jour pendant 3 jours n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique d'une dose unique de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir

L'administration concomitante d'une dose de 1200 mg d'azithromycine et de nelfinavir (750 mg 3 fois par jour) à l'état d'équilibre a donné lieu à une réduction moyenne de 16 % de l' ASC du nelfinavir et à une augmentation de l' ASC et de la C_{max} de l'azithromycine de respectivement 113 % et 136 %. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose mais il faut surveiller les patients afin de détecter les effets indésirables connus de l'azithromycine.

Rifabutine

L'administration concomitante d'azithromycine et de rifabutine n'a eu aucun effet sur les concentrations sériques de l'un ou l'autre de ces médicaments. Une neutropénie a été observée chez des patients ayant reçu un traitement simultané par azithromycine et rifabutine. Malgré le fait que la neutropénie a été associée à l'utilisation de rifabutine, aucun lien causal n'a pu être établi avec l'association avec Azithromycine EG (voir rubrique 4.8).

Sildénafil

Chez des volontaires sains normaux de sexe masculin, il n'y a pas eu de signes 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 mis en évidence aucun signe d'interaction entre l'azithromycine et la terfénadine. Quelques rares cas où la possibilité d'une telle interaction n'a pas pu être entièrement exclue ont été rapportés; cependant, il n'y a pas eu de preuve spécifique de la survenue d'une telle interaction.

Théophylline

Les recherches pharmacocinétiques n'ont révélé aucune interaction entre l'azithromycine et la théophylline en cas d'administration concomitante chez des volontaires sains. Etant donné qu'on a rapporté des interactions entre d'autres macrolides et la théophylline, il est conseillé d'être vigilant afin de détecter les signes indicateurs d'une élévation des taux de théophylline.

Triazolam

Chez 14 volontaires sains, l'administration concomitante d'azithromycine à raison de 500 mg le jour 1 et de 250 mg le jour 2 et de triazolam à raison de 0,125 mg le jour 2 n'a pas eu d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du triazolam comparativement à l'administration de triazolam et d'un placebo.

Triméthoprim/sulfaméthoxazole

L'administration concomitante de triméthoprim/sulfaméthoxazole (160 mg/800 mg) pendant 7 jours et d'azithromycine à raison de 1200 mg au jour 7 n'a pas eu d'effet significatif sur les concentrations maximales, l'exposition totale ou l'excrétion urinaire du triméthoprim ou du sulfaméthoxazole. Les concentrations sériques de l'azithromycine étaient similaires à celles observées dans d'autres études.

Cisapride

Le cisapride est métabolisé dans le foie par l'enzyme CYP 3A4. Etant donné que les macrolides inhibent cette enzyme, l'administration concomitante de cisapride peut induire une augmentation de l'allongement de l'intervalle QT, des arythmies ventriculaires et des torsades de pointes.

Astémizole, alfentanil

Il n'existe aucune donnée connue concernant les interactions avec l'astémizole ou l'alfentanil. Il est conseillé d'être prudent en cas d'administration concomitante de ces médicaments avec l'azithromycine, en raison de l'effet connu d'augmentation de ces médicaments lorsqu'on les utilise en association à l'antibiotique macrolide érythromycine.

Médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'azithromycine chez la femme enceinte. Des études de toxicité pour la reproduction effectuées sur des animaux ont révélé que l'azithromycine passe la barrière placentaire. Elles n'ont cependant révélé aucun effet tératogène (voir rubrique 5.3) La sécurité de l'azithromycine n'a pas été confirmée en ce qui concerne l'utilisation de la substance active en cours de grossesse. Dès lors, l'azithromycine doit être utilisée en cours de grossesse uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques potentiels.

Allaitement

On a rapporté la sécrétion de l'azithromycine dans le lait maternel, mais il n'existe aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée auprès de femmes allaitantes ayant caractérisé la pharmacocinétique de l'excrétion d'azithromycine dans le lait maternel. L'azithromycine ne doit pas être utilisée pour traiter une femme qui allaite, sauf si le médecin estime que le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques potentiels pour le nourrisson.

Fertilité

Des études de fertilité menées sur le rat ont révélé des taux de fertilité réduits suite à l'administration d'azithromycine. La signification de ces découvertes chez l'homme est inconnue.

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

Il n'existe aucune donnée connue concernant l'effet de l'azithromycine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lorsqu'on réalise ces fonctions, il faut tenir compte de la survenue éventuelle d'effets indésirables tels que des étourdissements et des convulsions.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des essais cliniques et de la surveillance après la mise sur le marché, par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les effets indésirables identifiés après la mise sur le marché sont indiqués en italique. Les groupes de fréquences sont définis selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); 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 suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables possiblement ou probablement liés à l'azithromycine sur la base des essais cliniques et de la surveillance après la mise sur le marché:

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
-------------------------------------	----------------------	-----------------	---------------------	-------------	------------------	-------------------------------

Infections et Infestations			Candidose, candidose buccale, infection vaginale, pneumonie, infection fongique, infection bactérienne, pharyngite, gastroentérite, affection respiratoire, rhinite			<i>Colite pseudo-membraneuse (voir rubrique 4.4)</i>
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie, neutropénie, éosinophilie			<i>Thrombocytopénie, anémie hémolytique</i>
Affections du système immunitaire			Angio-œdème, hypersensibilité			<i>Réaction anaphylactique (voir rubrique 4.4)</i>
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie				
Affections psychiatriques			Nervosité	Agitation		<i>Agressivité, anxiété, délire, hallucination</i>
Affections du système nerveux		Etourdissements, céphalée, paresthésie, dysgueusie	Hypoesthésie, somnolence, insomnie			<i>Syncope, convulsion, hyperactivité psychomotrice, anosmie, agueusie, parosmie, myasthénie grave (voir rubrique 4.4)</i>
Affections oculaires		Troubles de la vision				
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Surdité	Troubles de l'audition, acouphènes, vertige, affection de l'oreille			
Affections cardiaques			Palpitations			<i>Torsades de pointes (voir rubrique 4.4), arythmie (voir rubrique 4.4) incluant tachycardie ventriculaire, intervalle QT allongé de l'électrocardiogramme (voir rubrique</i>

						4.4)
Affections vasculaires			Bouffées de chaleur			<i>Hypotension</i>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée, épistaxie			
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, flatulence	Vomissements, dyspepsie	Gastrite, constipation, dysphagie, distension abdominale, sécheresse buccale, éructation, ulcération de la bouche, hyper-sécrétion salivaire			<i>Pancréatite, décoloration de la langue</i>
Affections hépatobiliaires			Hépatite	Fonction hépatique anormale, ictère cholestatique		<i>Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4)**, hépatite fulminante, nécrose hépatique</i>
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		Eruption cutanée, prurit	Syndrome de Stevens-Johnson, réaction de photosensibilité, urticaire, dermatite, peau sèche, hyperhidrose	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)	DRESS	<i>Nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe</i>
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie	Ostéoarthrite, myalgie, douleur dorsale, douleur au niveau de la nuque			
Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie, douleur rénale			<i>Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle</i>
Affections des organes de reproduction et du sein			Métrorragie, affection testiculaire			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleurs au site d'injection*, inflammation du site d'injection*, fatigue	Douleur thoracique, œdème, malaise, asthénie, œdème facial, pyrexie, douleur, œdème périphérique			
Investigations		Baisse du nombre de lymphocytes, élévation du nombre d'éosinophile	Elévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de l'alanine aminotransférase,			

		s, baisse du bicarbonate sanguin, élévation des basophiles, élévation des monocytes, élévation des neutrophiles	élévation de la bilirubine sanguine, élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatinine sanguine, taux sanguin de potassium anormal, élévation de la phosphatase alcaline sanguine, élévation du chlorure, élévation du glucose, élévation des plaquettes, baisse de l'hématocrite, élévation du bicarbonate, taux de sodium			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Complication post-interventionnelle			

* uniquement pour la poudre pour solution pour perfusion

**ayant rarement entraîné la mort

Effets indésirables possiblement ou probablement liés à la prophylaxie et au traitement du complexe Mycobacterium Avium sur la base des essais cliniques et de la surveillance après la mise sur le marché. Par leur type ou leur fréquence, ces effets indésirables diffèrent de ceux rapportés avec les formulations à libération immédiate ou prolongée :

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	
Affections du système nerveux		Etourdissements, céphalée, paresthésie, dysgueusie	Hypo-esthésie
Affections oculaires		Altération de la vision	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Surdité	Diminution de l'audition, acouphènes
Affections cardiaques			Palpitations
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, flatulence, gêne abdominale, selles molles		
Affections hépatobiliaires			Hépatite
Affections de la peau et des tissus sous-cutané		Eruption cutanée, prurit	Syndrome de Stevens-Johnson, réaction de photosensibilité
Affections musculo-		Arthralgie	

squelettiques et systémiques			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Asthénie, malaise

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes survenus en cas d'administration de doses supérieures à la posologie recommandée étaient similaires aux effets indésirables connus à la posologie normale. Les symptômes caractéristiques d'un surdosage avec des antibiotiques macrolides sont: perte d'audition réversible, nausées sévères, vomissements et diarrhée.

Traitement

En cas de surdosage, un lavage gastrique et la prise de mesures générales de soutien sont indiqués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Propriétés générales

Classe pharmacothérapeutique: antibactériens à usage systémique; macrolides; azithromycine, code ATC: J01FA10.

Mécanisme d'action

L'azithromycine est un azalide, une sous-classe des antibiotiques macrolides. En se liant à la sous-unité ribosomale 50S, l'azithromycine évite la translocation de chaînes de peptides issues d'un côté du ribosome, vers l'autre côté. Par conséquent, la synthèse des protéines dépendantes de l'ARN est inhibée dans les organismes sensibles.

Relation PC/PD

Pour l'azithromycine, le rapport ASC/CMI est le paramètre principal PC/PD présentant la meilleure corrélation avec l'efficacité de l'azithromycine.

Mécanisme de résistance

La résistance à l'azithromycine peut être intrinsèque ou acquise. Il existe trois principaux mécanismes de résistance chez les bactéries: altération du site cible, altération du transport de l'antibiotique et modification de l'antibiotique.

Il existe une résistance croisée complète à l'érythromycine, à l'azithromycine, à d'autres macrolides et aux lincosamides pour *Streptococcus pneumoniae*, les streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A, *Enterococcus faecalis* et *Staphylococcus aureus*, incluant *S. aureus* résistant à la méthicilline (MRSA).

Concentrations critiques

EUCAST (Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens)

Pathogènes	sensible (mg/l)	résistant (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Groupes A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

Sensibilité

La prévalence de résistance acquise peut varier de manière géographique et dans le temps pour des espèces sélectionnées. Il est donc souhaitable d'obtenir des informations locales concernant la résistance, en particulier lorsqu'on traite des infections sévères. Si nécessaire, il faut solliciter l'avis d'un expert lorsque la prévalence locale de résistance est telle que l'utilité de l'agent est discutable pour au moins certains types d'infections.

Pathogènes présentant une résistance pouvant poser problème: la prévalence de résistance est égale ou supérieure à 10 % dans au moins un pays de l'Union Européenne.

Tableau des sensibilités

Espèces fréquemment sensibles
Micro-organismes aérobies Gram négatifs <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Autres micro-organismes <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Espèces présentant une résistance acquise pouvant poser problème
Micro-organismes aérobies Gram positifs <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Autres micro-organismes <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Organismes présentant une résistance intrinsèque
Micro-organismes aérobies Gram positifs <i>Staphylococcus aureus</i> – souches résistantes à la méthicilline et à l'érythromycine <i>Streptococcus pneumoniae</i> – souches résistantes à la pénicilline
Micro-organismes aérobies Gram négatifs <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp.
Micro-organismes anaérobies Gram négatifs

Groupe des *Bacteroides fragilis*

* Une efficacité clinique est démontrée chez des organismes isolés sensibles pour les indications cliniques approuvées.

Population pédiatrique

Suite à l'évaluation des études menées chez l'enfant, l'utilisation de l'azithromycine n'est pas recommandée pour le traitement du paludisme, que ce soit en monothérapie ou en association avec des médicaments à base de chloroquine ou d'artémisinine, car la non-infériorité aux antipaludiques recommandés dans le traitement du paludisme non compliqué n'a pas été établie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la biodisponibilité de l'azithromycine est d'environ 37 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 à 3 heures après la prise du médicament.

Distribution

Après administration orale, l'azithromycine se distribue à travers le corps entier. Des études pharmacocinétiques ont révélé des taux d'azithromycine clairement plus élevés dans les tissus que dans le plasma (jusqu'à 50 fois la valeur maximale observée dans le plasma), ce qui indique que des quantités considérables de la substance se lient dans les tissus.

Dans les tissus infectés tels que les poumons, les amygdales et la prostate, les concentrations sont supérieures à la CMI 90 des pathogènes les plus fréquents après l'administration d'une dose unique de 500 mg.

Le taux de liaison de l'azithromycine aux protéines sériques est variable et varie en fonction des concentrations sériques, de 52 % pour des concentrations de 0,05 mg/l à 12 % pour des concentrations de 0,5 mg/l. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 31,1 l/kg.

Élimination

La demi-vie terminale d'élimination plasmatique suit étroitement la demi-vie de déplétion tissulaire et varie de 2 à 4 jours.

Sur une période de 3 jours, environ 12 % d'une dose d'azithromycine administrée par voie intraveineuse s'éliminent dans l'urine, sous forme inchangée. Chez l'être humain, on a retrouvé des concentrations élevées d'azithromycine inchangée dans la bile. Dans la bile, on a également détecté dix métabolites (formés par N- et O- déméthylation, par hydroxylation des cycles désosamine et aglycone et par scission du conjugué cladinose). Une comparaison de la chromatographie liquide et des méthodes d'évaluation microbiologique révèle que les métabolites sont microbiologiquement inactifs.

Dans les modèles animaux, on a retrouvé des concentrations élevées d'azithromycine dans les phagocytes. On a également constaté que des concentrations plus élevées d'azithromycine sont libérées pendant une phagocytose active que pendant une phagocytose inactive. Dans les modèles animaux, on a constaté que ce processus contribue à l'accumulation de l'azithromycine dans les tissus infectés.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Insuffisance rénale

Après l'administration d'une dose orale unique de 1 g d'azithromycine, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{0-120} ont augmenté de respectivement 5,1 % et 4,2 %, chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère à modérée (vitesse de filtration glomérulaire de 10 à 80 ml/min), par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale (GFR > 80 ml/min). Chez les sujets ayant une insuffisance rénale sévère, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{0-120} ont augmenté de respectivement 61 % et 35 % par rapport à la normale.

Insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, il n'existe aucun élément indiquant une modification marquée de la pharmacocinétique de l'azithromycine au niveau sérique, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Chez ces patients, la récupération urinaire de l'azithromycine semble augmenter, peut-être pour compenser la réduction de la clairance hépatique.

Patients âgés

Chez les hommes âgés, la pharmacocinétique de l'azithromycine était similaire à celle des jeunes adultes; néanmoins, chez les femmes âgées, même si l'on a observé des concentrations maximales plus élevées (augmentation de 30 à 50 %), aucune accumulation significative n'est survenue.

Nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents

La pharmacocinétique a été étudiée chez des enfants âgés de 4 mois à 15 ans prenant des gélules, des granules ou une suspension. En cas d'administration d'une dose de 10 mg/kg au jour 1 suivie d'une dose de 5 mg/kg aux jours 2 à 5, la C_{max} atteinte est légèrement inférieure à celle des adultes, avec une valeur de 224 µg/l chez les enfants âgés de 0,6 à 5 ans après 3 jours d'administration, et de 383 µg/l chez les enfants âgés de 6 à 15 ans. Chez les enfants plus âgés, la $t_{1/2}$ de 36 heures se situait dans l'intervalle des valeurs prévisibles pour les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des tests réalisés chez l'animal au moyen de posologies jusqu'à 40 fois supérieures aux posologies thérapeutiques utilisées en clinique, ont révélé que l'azithromycine induisait une phospholipidose réversible, mais de manière générale, aucun effet toxicologique réel y étant associé n'a été observé. On ignore si cette observation s'avère pertinente chez les êtres humains recevant l'azithromycine selon les recommandations.

Des examens électrophysiologiques ont révélé que l'azithromycine induit un allongement de l'intervalle QT.

Potentiel mutagène

Dans des modèles de test in vivo et in vitro, on n'a observé aucun signe indiquant la possibilité de mutations génétiques et chromosomiques.

Toxicité sur les fonctions de reproduction

Au cours d'études de toxicité embryonnaire réalisées chez la souris et le rat, aucun effet tératogène n'a été observé. Chez le rat, l'administration de doses d'azithromycine de 100 et 200 mg/kg de poids corporel/jour a induit un léger retard d'ossification chez le fœtus et de prise de poids chez la mère. Au cours d'études péri- et postnatales réalisées chez le rat, de légers retards du développement physique et du développement des réflexes ont été observés après un traitement par des doses d'azithromycine égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sucrose

Gomme de xanthane

Hydroxypropylcellulose

Phosphate trisodique anhydre

Silice colloïdale anhydre (E551)

Aspartame (E951)

Aromatisant au goût de banane (contient des sulfites et du sodium)

Aromatisant au goût de crème à la vanille (contient de l'alcool benzylique, de l'éthanol et du sodium)

Aromatisant au goût de cerise (contient des sulfites et du sodium)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert avec la poudre sèche: 3ans.

Suspension reconstituée: 5 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon non ouvert: à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Suspension reconstituée: à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en HDPE munis d'une fermeture en PP/PE avec un anneau de rétention.

Seringue doseuse en PE/PP (10 ml), graduée en divisions de 0,25 ml.

Contenu du flacon après reconstitution: 15 ml (600 mg), 20 ml (800 mg), 22,5 ml (900 mg), 30 ml (1200 mg) ou 37,5 ml (1500 mg).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de la suspension:

Agiter la poudre sèche. Ajouter à la poudre la quantité d'eau indiquée ci-dessous.

Pour un flacon de 15 ml (600 mg): ajouter 8 ml d'eau.

Pour un flacon de 20 ml (800 mg): ajouter 10,5 ml d'eau.

Pour un flacon de 22,5 ml (900 mg): ajouter 11,0 ml d'eau.

Pour un flacon de 30 ml (1200 mg): ajouter 15,0 ml d'eau.

Pour un flacon de 37,5 ml (1500 mg): ajouter 18,5 ml d'eau.

Agiter bien jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène de couleur blanche à blanc cassé. Pour l'administration, il faut placer l'adaptateur de la seringue dans le col du flacon et ouvrir le bouchon.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE368076

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

Date de première autorisation: 23 avril 2010
Date de dernier renouvellement: 06 mars 2013

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

Date d'approbation du texte: 07/2023
Date de mise à jour du texte: 05/2023