

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Azithromycine Sandoz 200 mg/5 ml poudre pour suspension buvable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque 5 ml de suspension reconstituée contient 209,6 mg d'azithromycine dihydratée, équivalant à 200 mg d'azithromycine.

Chaque 1 ml de suspension reconstituée contient 41,92 mg d'azithromycine dihydratée, équivalant à 40 mg d'azithromycine.

#### Excipients à effet notoire :

Chaque 5 ml de suspension reconstituée contient 3,71 g de saccharose, 0,030 g d'aspartam (E 951), jusqu'à 410 nanogrammes d'alcool benzylique et jusqu'à 85 nanogrammes de sulfites.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

Poudre cristalline blanche à blanc cassée.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Azithromycine 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 rubrique 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 à Chlamydia trachomatis sans complications (voir rubrique 4.4)

Le guide officiel d'utilisation adéquate des agents antibactériens doit être pris en considération.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### **Adultes**

Dans l'urétrite et la cervicite à Chlamydia trachomatis sans complications, la dose est de 1000 mg, à administrer en une seule dose orale.

Pour toutes les autres indications, la dose est de 1500 mg, à administrer à raison de 500 mg par jour pendant trois jours consécutifs. La même dose (1500 mg) peut également être répartie sur une période de 5 jours, à raison de 500 mg le premier jour et de 250 mg du 2<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> jour.

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

### Personnes âgées

La dose pour adultes s'applique également aux personnes âgées. La prudence est toutefois de mise chez les personnes âgées susceptibles d'être affectés par un état proarythmique, en raison du risque de développement d'une arythmie cardiaque et d'épisodes de torsades de pointes (voir rubrique 4.4).

### Enfants et adolescents (< 18 ans)

Chez l'enfant d'au moins 1 an, la dose totale est de 30 mg/kg, à raison de 10 mg/kg en prise unique pendant trois jours, ou, si l'on opte pour une cure de cinq jours, à raison de 10 mg/kg en prise unique le premier jour, puis de 5 mg/kg par jour pendant les 4 jours suivants, conformément au tableau ci-dessous. Les données sont limitées en ce qui concerne l'utilisation du médicament chez des enfants de moins de 1 an.

| Poids (kg) | Cure de 3 jours            | Cure de 5 jours         |                           | Contenu du flacon |
|------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------|
|            | Jours 1-3<br>10 mg/kg/jour | Jour 1<br>10 mg/kg/jour | Jours 2-5<br>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 dose utilisée pour le traitement d'une pharyngite causée par *Streptococcus pyogenes* fait exception à cette règle : dans le traitement de la pharyngite à *Streptococcus pyogenes*, l'azithromycine a prouvé son efficacité en cas d'administration aux enfants sous forme d'une dose unique de 10 mg/kg ou de 20 mg/kg pendant 3 jours, avec une dose quotidienne maximale de 500 mg. Les effets cliniques observés à ces deux doses étaient comparables, même si l'éradication des bactéries était plus significative avec une dose journalière de 20 mg/kg.

Cependant, la pénicilline reste le premier choix dans le traitement de la pharyngite à *Streptococcus pyogenes* et dans la prévention du rhumatisme articulaire aigu y faisant suite.

### Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients avec insuffisance rénale légère à modérée (filtration glomérulaire : 10-80 ml/min) (voir rubrique 4.4).

### Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients avec insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.4).

### Mode d'administration

Avant utilisation, la poudre doit être reconstituée avec de l'eau de manière à former une suspension homogène de couleur blanche à blanc cassé (voir rubrique 6.6). Après reconstitution, le médicament peut être administré à l'aide d'une seringue en PE/PP pour administration orale.

L'arrière-goût amer peut être évité en buvant du jus de fruits juste après avoir avalé la suspension.

Azithromycine poudre pour suspension buvable doit être administré en une seule dose journalière. La suspension peut être prise avec de la nourriture.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'érythromycine, à n'importe quel antibiotique macrolide ou kétolide, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Hypersensibilité

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 observées à Azithromycine Sandoz 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.

#### Hépatotoxicité

Comme le foie est la principale voie d'élimination de l'azithromycine, celle-ci doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie hépatique significative. On a rapporté avec l'azithromycine des cas d'hépatite fulminante entraînant une insuffisance hépatique potentiellement létale (voir rubrique 4.8). Certains patients peuvent avoir une maladie hépatique préexistante ou ont peut-être pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

S'il y a des signes et symptômes de dysfonction hépatique tels qu'une asthénie se développant rapidement associée à une jaunisse, une urine foncée, une tendance au saignement ou une encéphalopathie hépatique, des tests fonctionnels hépatiques / investigations doivent être réalisés immédiatement. L'administration d'azithromycine doit être arrêtée si une dysfonction hépatique apparaît.

Une fonction hépatique anormale, une hépatite, une jaunisse cholestatique, une nécrose hépatique et une insuffisance hépatique ont été rapportées, certaines ayant entraîné le décès. Arrêtez immédiatement l'azithromycine en cas de signes et symptômes d'hépatite.

#### Sténose hypertrophique du pylore (SHP) chez l'enfant

Suite à l'utilisation d'azithromycine chez des nouveau-nés (traitement jusqu'à 42 jours de vie), des cas de sténose hypertrophique du pylore (SHP) ont été rapportés. Il convient d'informer les parents et soignants de prendre contact avec leur médecin en cas de vomissement ou d'irritabilité lors des repas.

#### Colite pseudomembraneuse

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés suite à l'utilisation d'antibiotiques macrolides. Ce diagnostic doit donc être envisagé chez les patients présentant une diarrhée après avoir débuté un traitement par l'azithromycine.

#### Dérivés de l'ergot

Chez les patients qui reçoivent des dérivés de l'ergot, un ergotisme a été provoqué par l'administration concomitante de certains antibiotiques macrolides. Il n'existe pas de données concernant la possibilité d'une interaction entre l'ergot et l'azithromycine. Toutefois, en raison de la possibilité théorique d'un ergotisme, l'administration concomitante d'azithromycine et de dérivés de l'ergot doit être évitée (voir rubrique 4.5).

### Surinfection

Comme c'est le cas pour toute préparation antibiotique, il est recommandé de surveiller le patient sous l'angle des signes de surinfection par des microorganismes non sensibles, y compris des champignons.

### Résistance croisée

Il existe une résistance croisée entre l'azithromycine et d'autres macrolides (érythromycine, clarithromycine, roxithromycine), les lincosamides et la streptogramine B (phénotype MLSB). L'utilisation concomitante de plusieurs médicaments appartenant au même groupe ou à des groupes apparentés d'agents antibactériens n'est pas recommandée.

### Diarrhée associée à *Clostridoides difficile*

On a rapporté une diarrhée associée à *Clostridoides difficile* (CDAD) avec presque tous les antibactériens, y compris l'azithromycine, et la sévérité de cette diarrhée peut aller d'une diarrhée légère à une colite fatale. Un traitement par antibactériens altère la flore normale du côlon, ce qui se traduit par une prolifération de *C. difficile*.

*C. difficile* produit des toxines A et B qui contribuent au développement d'une CDAD. Les souches de *C. difficile* produisant une hypertoxine peuvent induire une morbidité et une mortalité, parce que ces infections peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien et peuvent nécessiter une colectomie. Une CDAD doit être envisagée chez tous les patients présentant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Une anamnèse médicale soigneuse est nécessaire compte tenu des rapports faisant état de la survenue d'une CDAD pendant les deux mois qui suivent l'administration d'antibactériens.

### Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (GFR < 10 ml/min), on a observé une augmentation de 33 % de l'exposition systémique à l'azithromycine (voir rubrique 5.2).

### Événements cardiovasculaires

Un allongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT, conférant un risque de développer une arythmie cardiaque et des torsades de pointes, a été observé lors de traitement par macrolides, y compris l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Dès lors, comme les situations suivantes peuvent mener à un risque accru d'arythmies ventriculaires (y compris de torsade de pointes) qui peuvent entraîner un arrêt cardiaque, l'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des états proarythmiques en cours (en particulier les femmes et les patients âgés), par exemple les patients :

- Présentant un allongement congénital ou documenté de l'intervalle QT
- Recevant à ce moment un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT, telles que les antiarythmiques de classe IA (quinidine et procaïnamide) et de classe III (dofétilide, amiodarone et sotalol), l'hydroxychloroquine, le cisapride et la terféndine (voir rubrique 4.5) ; les agents antipsychotiques tels que le pimozide ; les antidépresseurs tels que le citalopram ; et les fluoroquinolones telles que la moxifloxacine et la lévofloxacine
- Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie
- Présentant une bradycardie cliniquement pertinente, une arythmie cardiaque ou une insuffisance cardiaque sévère.

Les résultats des études épidémiologiques s'intéressant au risque de survenue d'effets indésirables cardiovasculaires liés aux macrolides sont variables. Certaines études observationnelles ont mis en évidence un risque de survenue rare à court terme d'arythmie, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire associés aux macrolides, notamment la clarithromycine. Lors de la prescription de la clarithromycine, ces résultats doivent être pris en compte par rapport aux bénéfices du traitement.

### Myasthénie grave

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

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité pour la prévention ou le traitement du *Mycobacterium avium* complex n'ont pas été établies chez les enfants.

### **Avant de prescrire de l'azithromycine, il faut tenir compte de ce qui suit :**

#### Infections graves

Azithromycine poudre pour suspension buvable ne convient pas pour le traitement des infections graves, lorsqu'une concentration élevée d'antibiotique dans le sang est rapidement nécessaire.

L'azithromycine n'est pas le premier choix pour le traitement empirique des infections dans des zones où la prévalence d'isolats résistants est de 10 % ou plus (voir rubrique 5.1).

Dans les zones où il existe une incidence élevée de résistance à l'érythromycine A, il est particulièrement important de prendre en compte l'évolution du schéma de sensibilité à l'azithromycine et autres antibiotiques.

Comme avec les autres macrolides, des taux élevés de résistance du *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) ont été signalés pour l'azithromycine dans certains pays européens (voir rubrique 5.1). Il faut en tenir compte lors du traitement d'infections causées par *Streptococcus pneumoniae*.

#### Pharyngite/amygdalite

L'azithromycine n'est pas la substance de premier choix pour le traitement de la pharyngite et de l'amygdalite causées par *Streptococcus pyogenes*. Pour ces infections et pour la prophylaxie de la fièvre rhumatismale, la pénicilline est le traitement de premier choix.

#### 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.

#### Infections de la peau et des tissus mous

L'agent causatif principal d'infections des tissus mous, *Staphylococcus aureus*, est fréquemment résistant à l'azithromycine. Par conséquent, des tests de sensibilité sont considérés comme une condition préalable au traitement des infections des tissus mous par l'azithromycine.

#### Plaies de brûlures infectées

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

#### Maladies sexuellement transmissibles

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

#### Maladies neurologiques ou psychiatriques

L'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'affections neurologiques ou psychiatriques.

### **Azithromycine Sandoz contient du saccharose, du sodium, de l'aspartam, de l'alcool benzylique et des sulfites**

Prudence chez les patients diabétiques : 5 ml de suspension reconstituée contiennent 3,71 g de saccharose.

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) ne doivent pas prendre ce médicament.

Azithromycine Sandoz contient 0,030 g d'aspartam par 5 ml de suspension.

L'aspartam contient une source de phénylalanine. 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 Sandoz contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Azithromycine Sandoz contient jusqu'à 410 nanogrammes d'alcool benzylique par 5 ml de suspension.

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 nouveau-nés. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé chez un nouveau-né (jusqu'à 4 semaines).

En raison d'un risque accru d'accumulation, il ne doit pas être utilisé pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans).

Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale ou chez les femmes enceintes ou allaitantes en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Azithromycine Sandoz contient jusqu'à 85 nanogrammes de sulfites par 5 ml de suspension.

Il peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

#### **4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

##### Antiacides

Dans une étude pharmacocinétique évaluant les effets de l'administration simultanée d'antiacide et d'azithromycine, on n'a pas observé d'effet sur la biodisponibilité totale, même si les pics sériques ont été réduits d'environ 24 %. Chez les patients recevant à la fois de l'azithromycine et des antiacides, les médicaments ne doivent pas être pris simultanément, mais avec un intervalle d'environ 2 heures.

##### Cétirizine

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

##### Didanosine (Didésoxyinosine)

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

##### Digoxine et colchicine (substrats de la P-gp)

On a rapporté que l'administration concomitante d'antibiotiques macrolides, dont l'azithromycine, et de substrats de la glycoprotéine P tels que la digoxine et la colchicine, se traduisait par une augmentation des taux sériques du substrat de la glycoprotéine P. En conséquence, si l'azithromycine et des substrats de la glycoprotéine P tels que la digoxine sont administrés concomitamment, il faut envisager la possibilité de taux sériques élevés du substrat

##### Dérivés de l'ergot

En raison de la possibilité théorique d'un ergotisme, l'utilisation concomitante d'azithromycine et de dérivés de l'ergot est déconseillée (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'effet sur la pharmacocinétique plasmatique ou sur l'excrétion urinaire de la zidovudine ou de son métabolite glucuronide. Toutefois, l'administration d'azithromycine a augmenté les concentrations de la zidovudine phosphorylée, le métabolite cliniquement actif, dans les cellules mononucléées du sang périphérique. La signification clinique de cette observation n'est pas claire, mais elle pourrait s'avérer bénéfique pour les patients.

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

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

### Astémizol, alfentanil

Il n'existe pas de données concernant des interactions avec l'astémizol ou l'alfentanil. Il est recommandé de faire preuve de prudence lors de la co-administration de ces médicaments avec l'azithromycine en raison de l'effet amplifiant de ces médicaments lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec l'antibiotique macrolide érythromycine.

### 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 test d'inhibition de l'HMG CoA-réductase). Toutefois, des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés après la commercialisation chez des patients recevant de l'azithromycine avec des statines.

### Carbamazépine

Dans une étude d'interaction pharmacocinétique menée chez des volontaires sains, aucun effet significatif n'a été observé sur les taux plasmatiques de la carbamazépine ni de son métabolite actif chez des patients recevant simultanément de l'azithromycine.

### Cisapride

Le cisapride est métabolisé dans le foie par l'enzyme CYP 3A4. Les macrolides inhibant cette enzyme, l'administration concomitante de cisapride peut entraîner l'augmentation de l'allongement de l'intervalle QT, des arythmies cardiaques et des torsades de pointes.

### Cimétidine

Dans une étude pharmacocinétique évaluant 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'interaction pharmacocinétique, 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 sains. Depuis la mise sur le marché du produit, des rapports ont fait état d'une potentialisation de l'effet anticoagulant suite à l'administration concomitante d'azithromycine et d'anticoagulants oraux coumariniques. Bien qu'une relation de cause à effet n'ait pas été établie, il faut prendre en considération la fréquence du monitoring du temps de prothrombine lorsque l'azithromycine est utilisée chez des patients recevant des anticoagulants oraux coumariniques.

### Cyclosporine

Dans une étude pharmacocinétique chez des volontaires sains auxquels on a administré une dose orale d'azithromycine de 500 mg/jour pendant 3 jours, puis une dose orale unique de 10 mg/kg de cyclosporine, la  $C_{max}$  et l' $AUC_{0-5}$  de la cyclosporine qui en ont résulté se sont révélées significativement élevées. Par conséquent, la prudence s'impose avant d'envisager l'administration concomitante de ces médicaments. Si l'administration concomitante de ces médicaments s'avère nécessaire, 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 par jour d'efavirenz 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 sont restées inchangées lors de l'administration simultanée de fluconazole, même si on a observé une diminution cliniquement non significative (18 %) de la  $C_{max}$  de l'azithromycine.

### Indinavir

L'administration simultanée 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

Dans une étude d'interaction pharmacocinétique chez des volontaires sains, 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) a entraîné une augmentation des concentrations d'azithromycine. Aucun effet indésirable cliniquement significatif n'a été observé et aucune adaptation de la posologie n'a été nécessaire.

### Rifabutine

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

Une neutropénie a été observée chez des sujets recevant un traitement concomitant par azithromycine et rifabutine. Bien que la neutropénie ait été associée à l'utilisation de rifabutine, une relation de cause à effet liée à la combinaison à l'azithromycine n'a pas été établie (voir rubrique 4.8).

### Sildénafil

Chez des volontaires sains normaux de sexe masculin, on n'a pas constaté d'effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) sur l' $AUC$  et la  $C_{max}$  du sildénafil ou de son principal métabolite circulant.

### Terfénadine

Les études pharmacocinétiques n'ont montré aucun signe d'interaction entre l'azithromycine et la terfénaire. On a rapporté de rares cas dans lesquels la possibilité d'une telle interaction ne pouvait être totalement exclue; toutefois, aucun indice spécifique d'une telle interaction ne s'est manifesté.

#### Théophylline

Il n'existe pas de données concernant une interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre l'azithromycine et la théophylline lors d'administration concomitante de ces substances à des volontaires sains.

#### Triazolam

Chez 14 volontaires sains, l'administration concomitante de 500 mg d'azithromycine au Jour 1 et de 250 mg au Jour 2 avec 0,125 mg de triazolam au Jour 2 n'a pas eu d'effet significatif sur les variables pharmacocinétiques du triazolam, comparativement au triazolam associé au placebo.

#### Triméthoprim/sulfaméthoxazole

L'administration concomitante de triméthoprim/sulfaméthoxazole DS (160 mg/800 mg) pendant 7 jours et de 1200 mg d'azithromycine au Jour 7 n'a pas eu d'effet significatif sur les concentrations maximales, l'exposition totale ou l'excrétion urinaire du triméthoprim ou de la sulfaméthoxazole. Les concentrations sériques de l'azithromycine ont été similaires 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 ex. l'hydroxychloroquine.

#### Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

L'azithromycine ne doit pas être co-administrée avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

#### Inhibiteurs de protéase

Aucune donnée n'est encore disponible sur l'interaction possible avec les inhibiteurs de protéase.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez des animaux ont montré que l'azithromycine traverse le placenta, mais on n'a pas observé d'effets tératogènes (voir rubrique 5.3). Il existe une grande quantité de données provenant d'études observationnelles réalisées dans plusieurs pays sur l'exposition à l'azithromycine pendant la grossesse, par rapport à l'absence d'utilisation d'antibiotiques ou à l'utilisation d'un autre antibiotique au cours de la même période. Bien que la plupart des études ne suggèrent pas d'association avec des effets indésirables sur le fœtus, tels que des malformations congénitales majeures ou des malformations cardiovasculaires, il existe des preuves épidémiologiques limitées d'un risque accru de fausse couche suite à une exposition à l'azithromycine en début de grossesse.

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

#### Allaitement

L'azithromycine est excrétée dans le lait humain. En raison de sa longue demi-vie, une accumulation dans le lait est possible. Les informations disponibles dérivées de la littérature publiée montrent que lors d'une utilisation de courte durée, elle n'entraîne pas de quantités cliniquement pertinentes dans le lait. Aucun effet indésirable grave induit par l'azithromycine n'a été observé chez les enfants nourris au sein.

La décision portant sur l'arrêt de l'allaitement ou sur l'arrêt/l'initiation du traitement doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Dans les études de fertilité menées chez le rat, on a constaté une diminution des taux de grossesse après administration d'azithromycine. La pertinence de cette observation pour l'être humain est inconnue

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

Rien ne permet de penser que l'azithromycine puisse influencer la capacité d'un patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. Lors de l'exercice de ces fonctions, il convient de tenir compte de l'apparition des effets indésirables suivants : vertiges, troubles de la vision et vision floue (voir rubrique 4.8).

### **4.8 Effets indésirables**

Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables identifiés lors de l'expérience acquise pendant les études cliniques et la pharmacovigilance, par classe de système d'organes et de fréquence.

Le regroupement des fréquences est défini en utilisant 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 indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

### **Effets indésirables présentant une relation possible ou probable à l'azithromycine, sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et la pharmacovigilance:**

|                                                            | Très fréquent<br>( $\geq 1/10$ ) | Fréquent<br>( $\geq 1/100$ à<br>< 1/10) | Peu fréquent<br>( $\geq 1/1000$ à < 1/100)                                                                                                                                           | Rare<br>( $\geq 1/10\ 000$ à<br>< 1/1 000) | Fréquence<br>indéterminée                                                                               |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infections et infestations</b>                          |                                  |                                         | Candidose<br>Infection vaginale<br>Pneumonie Infection fongique<br>Infection bactérienne<br>Pharyngite<br>Gastroentérite<br>Affections respiratoires<br>Rhinite<br>Candidose buccale |                                            | Colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4)                                                            |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b> |                                  |                                         | Leucopénie<br>Neutropénie<br>Éosinophilie                                                                                                                                            |                                            | Thrombocytopénie<br>Anémie hémolytique                                                                  |
| <b>Affections du système immunitaire</b>                   |                                  |                                         | Angio-œdème<br>Hypersensibilité                                                                                                                                                      |                                            | Grave (pouvant être fatal) réaction anaphylactique, par exemple choc anaphylactique (voir rubrique 4.4) |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>          |                                  |                                         | Anorexie                                                                                                                                                                             |                                            |                                                                                                         |
| <b>Affections psychiatriques</b>                           |                                  |                                         | Nervosité<br>Insomnie                                                                                                                                                                | Agitation<br>Irritabilité                  | Agressivité<br>Anxiété<br>Délire<br>Hallucination                                                       |

|                                                               | Très fréquent<br>(≥ 1/10)                               | Fréquent<br>(≥ 1/100 à < 1/10)                                                      | Peu fréquent<br>(≥ 1/1000 à < 1/100)                                                                                            | Rare<br>(≥ 1/10 000 à < 1/1 000)                                                                                    | Fréquence indéterminée                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Affections du système nerveux</b>                          |                                                         | Sensations vertigineuses<br>Maux de tête<br>Somnolence<br>Dysgueusie<br>Paresthésie | Hypoesthésie                                                                                                                    |                                                                                                                     | Syncope<br>Convulsion<br>Hyperactivité psychomotrice<br>Anosmie<br>Ageusie<br>Parosmie<br>Myasthénie grave (voir rubrique 4.4)                               |
| <b>Affections oculaires</b>                                   |                                                         | Troubles visuels                                                                    |                                                                                                                                 |                                                                                                                     | Vision floue                                                                                                                                                 |
| <b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>               |                                                         | Surdité                                                                             | Troubles de l'oreille<br>Vertiges<br>Déficit de l'audition incluant surdité et/ou acouphènes                                    |                                                                                                                     |                                                                                                                                                              |
| <b>Affections cardiaques</b>                                  |                                                         |                                                                                     | Palpitations                                                                                                                    |                                                                                                                     | Torsades de pointes (voir rubrique 4.4)<br>Arythmie (voir rubrique 4.4) dont tachycardie ventriculaire<br>Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4) |
| <b>Affections vasculaires</b>                                 |                                                         |                                                                                     | Bouffées congestives                                                                                                            |                                                                                                                     | Hypotension                                                                                                                                                  |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> |                                                         |                                                                                     | Dyspnée,<br>Épistaxis                                                                                                           |                                                                                                                     |                                                                                                                                                              |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                         | Diarrhée<br>Douleur abdominale<br>Nausées<br>Flatulence | Vomissements<br><br>Dyspepsie                                                       | Constipation<br>Gastrite<br>Dysphagie<br>Distension abdominale<br>Bouche sèche<br>Éructation<br>Ulcération buccale<br>Ptyalisme |                                                                                                                     | Pancréatite<br>Décoloration de la langue<br>Décoloration des dents                                                                                           |
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                             |                                                         |                                                                                     | Anomalie de la fonction hépatique<br>Hépatite                                                                                   | Ictère cholestatique                                                                                                | Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort) (voir rubrique 4.4)<br>Hépatite fulminante<br>Nécrose hépatique                                     |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>          |                                                         | Éruption cutanée<br>Prurit                                                          | Urticaire<br>Dermatite<br>Sécheresse cutanée<br>Hyperhidrose<br>Syndrome de Stevens-Johnson<br>Réaction de photosensibilité     | Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)<br>Syndrome de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) | Nécrolyse épidermique toxique<br>Érythème multiforme                                                                                                         |
| <b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b> |                                                         | Arthralgie                                                                          | Ostéoarthrite<br>Myalgie<br>Douleur dorsale<br>Cervicalgie                                                                      |                                                                                                                     |                                                                                                                                                              |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>              |                                                         |                                                                                     | Dysurie<br>Douleur rénale                                                                                                       |                                                                                                                     | Insuffisance rénale aiguë<br>Néphrite interstitielle                                                                                                         |
| <b>Affections des organes de</b>                              |                                                         |                                                                                     | Métrorragie,<br>Trouble testiculaire                                                                                            |                                                                                                                     |                                                                                                                                                              |

|                                                                | Très fréquent<br>(≥ 1/10) | Fréquent<br>(≥ 1/100 à < 1/10)                                                                                                                                                                                                                                                | Peu fréquent<br>(≥ 1/1000 à < 1/100)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Rare<br>(≥ 1/10 000 à < 1/1 000) | Fréquence indéterminée |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| <b>reproduction et du sein</b>                                 |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                  |                        |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> |                           | Fatigue                                                                                                                                                                                                                                                                       | Œdème<br>Asthénie<br>Malaise<br>Œdème du visage<br>Douleur thoracique<br>Pyrexie<br>Douleur<br>Œdème périphérique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                  |                        |
| <b>Investigations</b>                                          |                           | Diminution de la numération Lymphocytaire<br>Augmentation de la numération des éosinophiles<br>Diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang<br>Augmentation du taux de basophiles<br>Augmentation du taux de monocytes<br>Augmentation du taux de neutrophiles | Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase<br>Augmentation du taux d'alanine aminotransférase<br>Augmentation du taux de bilirubine dans le sang<br>Augmentation de l'urémie<br>Augmentation de la créatininémie<br>Concentration anormale de potassium dans le sang<br>Augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang<br>Augmentation des chlorures<br>Augmentation du glucose<br>Augmentation des plaquettes<br>Diminution de l'hématocrite<br>Augmentation des bicarbonates<br>Taux de sodium anormal |                                  |                        |
| <b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b> |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                               | Complication post-opératoire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                  |                        |

Effets indésirables présentant une relation possible ou probable à la prophylaxie ou au traitement de Mycobacterium Avium Complex, sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et après la commercialisation. Ces effets indésirables diffèrent de ceux rapportés avec les formulations à libération immédiate ou à libération prolongée, que ce soit en type ou en fréquence:

|                                                   | Très fréquent<br>(≥ 1/10) | Fréquent<br>(≥ 1/100, < 1/10)                                | Peu fréquent<br>(≥ 1/1 000, < 1/100) |
|---------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> |                           | Anorexie                                                     |                                      |
| <b>Affections du système nerveux</b>              |                           | Étourdissements<br>Maux de tête<br>Paresthésie<br>Dysgueusie | Hypoesthésie                         |
| <b>Affections oculaires</b>                       |                           | Déficit de la vue                                            |                                      |

|                                                                |                                                                                              |                            |                                                             |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Affection de l'oreille et du labyrinthe</b>                 |                                                                                              | Surdité                    | Déficit de l'audition<br>Acouphènes                         |
| <b>Affections cardiaques</b>                                   |                                                                                              |                            | Palpitations                                                |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                          | Diarrhée<br>Douleur abdominale<br>Nausée<br>Flatulence<br>G ne abdominale<br>Selles liquides |                            |                                                             |
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                              |                                                                                              |                            | Hépatite                                                    |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>           |                                                                                              |  ruption cutanée<br>Prurit | Syndrome de Stevens-Johnson<br>Réaction de photosensibilité |
| <b>Affections musculosquelettiques et systémiques</b>          |                                                                                              | Arthralgie                 |                                                             |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> |                                                                                              | Fatigue                    | Asthénie<br>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, [www.afmmps.be](http://www.afmmps.be), Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail : [adr@fagg-afmmps.be](mailto:adr@fagg-afmmps.be).

#### **4.9 Surdosage**

Les effets indésirables survenus avec des doses supérieures aux doses recommandées étaient similaires à ceux observés avec des doses normales.

#### Symptômes

Les symptômes usuels d'un surdosage par un antibiotique macrolide comprennent la perte réversible de l'audition, de graves nausées, des vomissements et une diarrhée.

#### Traitement

En cas de surdosage, l'administration de charbon médicinal et d'un traitement général symptomatique, ainsi que des mesures de soutien sont indiquées si nécessaire.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

##### **Propriétés générales**

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

#### Mode d'action

L'azithromycine est un azalide, une sous-classe des antibiotiques macrolides. En se liant à la sous-unité ribosomique 50S, l'azithromycine empêche la translocation de chaînes peptidiques d'un côté à l'autre du ribosome. La conséquence est la prévention de la synthèse protéique ARN-dépendante dans les organismes sensibles.

### Électrophysiologie cardiaque

L'allongement de l'intervalle QTc a été étudié dans le cadre d'une étude parallèle randomisée contrôlée contre placebo, chez 116 sujets sains recevant de la chloroquine (1 000 mg), seule ou en association avec de l'azithromycine (500 mg, 1 000 mg et 1 500 mg une fois par jour).

L'administration concomitante d'azithromycine a entraîné un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la dose et de la concentration. En comparaison à la chloroquine administrée seule, les augmentations moyennes maximales (limite supérieure de confiance à 95 %) de l'intervalle QTcF ont été de 5 (10) ms, de 7 (12) ms et de 9 (14) ms avec l'administration concomitante de 500 mg, 1 000 mg et 1 500 mg d'azithromycine respectivement.

### Relation PC/PD

Pour l'azithromycine, l'ASC (l'Aire Sous la Courbe) / CMI (Concentration Minimale Inhibitoire) est le paramètre PC/PD le plus important en relation avec l'efficacité de l'azithromycine.

### Mécanisme de résistance

Les deux mécanismes de résistance aux macrolides, y compris l'azithromycine, les plus fréquents sont la modification de la cible (le plus souvent due à la méthylation de l'ARNr 23S) et l'efflux actif. La fréquence de ces mécanismes de résistance varie selon les espèces et au sein d'une même espèce, la fréquence de la résistance varie en fonction de la situation géographique.

La principale modification ribosomique qui détermine la réduction de la liaison des macrolides est la diméthylation posttranscriptionnelle (N<sub>6</sub>) de l'adénine dans le nucléotide A2058 (système de numérotation d'*E. coli*) de l'ARNr 23S codé par les méthylases des gènes *erm* (érythromycine ribosome méthylase). Les modifications ribosomiques déterminent souvent la résistance croisée (phénotype MLSB) contre d'autres classes d'antibiotiques dont les sites de liaison ribosomique chevauchent ceux des macrolides : les lincosamides (y compris la clindamycine) et les streptogramines B (y compris, par exemple, le composant quinupristine de la quinupristine/dalfopristine). Différents gènes *erm* sont présents dans différentes espèces bactériennes, en particulier les streptocoques et les staphylocoques. La sensibilité aux macrolides peut également être affectée par des changements mutationnels moins fréquents dans les nucléotides A2058 et A2059 et dans plusieurs autres loci de l'ARNr 23S, ou dans les protéines L4 et L22 de la grande sous-unité ribosomale.

Les pompes à efflux sont présentes dans plusieurs types d'organismes, y compris les gram négatifs, tels que *Haemophilus influenzae* (où elles peuvent déterminer des CMI intrinsèquement plus élevées) et les staphylocoques. Chez les streptocoques et les entérocoques, une pompe à efflux qui reconnaît les macrolides à 14 et 15 dents (y compris l'érythromycine et l'azithromycine respectivement) est codée par les gènes *mef*(A).

### **Concentrations critiques**

#### Critères d'interprétation des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) pour Azithromycine Sandoz et sont énumérés ici :

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

### **Sensibilité**

La prévalence d'une résistance acquise peut varier géographiquement et temporellement pour les espèces sélectionnées. C'est pourquoi les informations locales sont souhaitées, en particulier pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il faudra demander l'avis d'un expert lorsque la prévalence locale des résistances est telle que l'efficacité du produit est douteuse, au moins dans quelques types d'infections.

Des pathogènes pour lesquelles une résistance peut poser un problème : la prévalence de résistance est égale à, ou plus grande que 10% dans au moins un pays dans l'Union Européenne.

## Tableau de sensibilité

|                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Espèces habituellement sensibles</b>                                                                                                                                                                                            |
| Micro-organismes anaérobies Gram-négatifs<br><i>Haemophilus influenzae</i> *<br><i>Moraxella catarrhalis</i> *                                                                                                                     |
| Autres micro-organismes<br><i>Chlamydophila pneumoniae</i><br><i>Chlamydia trachomatis</i><br><i>Legionella pneumophila</i><br><i>Mycobacterium avium</i><br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> *                                        |
| <b>Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut poser problème</b>                                                                                                                                                           |
| Micro-organismes anaérobies Gram-positifs<br><i>Staphylococcus aureus</i> *<br><i>Streptococcus agalactiae</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i> *<br><i>Streptococcus pyogenes</i> *                                             |
| Autres micro-organismes<br><i>Ureaplasma urealyticum</i>                                                                                                                                                                           |
| <b>Organismes à résistance inhérente</b>                                                                                                                                                                                           |
| Microorganismes aérobies à Gram positif<br><i>Staphylococcus aureus</i> – souches résistantes à la méthicilline et souches résistantes à l'érythromycine<br><i>Streptococcus pneumoniae</i> – souches résistantes à la pénicilline |
| Microorganismes aérobies à Gram négatif<br><i>Escherichia coli</i><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Klebsiella</i> spp.                                                                                                      |
| Microorganismes anaérobies à Gram négatif<br>Groupe de <i>Bacteroides fragilis</i>                                                                                                                                                 |

\* L'efficacité clinique est démontrée sur des organismes isolés sensibles dans les indications cliniques approuvées.

### Spectre antibactérien :

L'azithromycine présente une résistance croisée avec les isolats Gram-positifs résistants à l'érythromycine. Comme indiqué ci-dessus, plusieurs modifications ribosomiques déterminent une résistance croisée avec d'autres classes d'antibiotiques dont les sites de liaison ribosomique chevauchent ceux des macrolides : les lincosamides (y compris la clindamycine) et les streptogramines B (y compris, par exemple, le composant quinupristine de la quinupristine/dalfopristine). Une diminution de la sensibilité aux macrolides au fil du temps a été observée chez *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*, ainsi que chez les streptocoques viridans et *Streptococcus agalactiae*.

### *Sensibilité du complexe Mycobacterium avium :*

Les méthodes de sensibilité et les procédures de diagnostic actuellement disponibles *in vitro* pour déterminer la MRC des organismes du complexe *Mycobacterium avium* (MAC) n'ont pas été généralement acceptées et validées.

On n'a pas encore établi de points de rupture pour montrer que les souches de *M. avium* ou de *M. intracellulare* isolées cliniquement sont sensibles à l'azithromycine.

### *Données d'essais cliniques :*

Les patients recevant de l'azithromycine dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo présentaient une incidence cumulée sur un an de maladie à MAC disséminée de 8,24 %, contre 20,22 % pour les patients recevant le placebo.

Dans un groupe de patients dont le taux de CD4 est inférieur à 10/mm<sup>3</sup>, un traitement combiné avec un autre médicament approprié peut être envisagé, car les avantages de l'association l'emportent sur les inconvénients potentiels.

Une étude comparative a montré que le risque de développer une bactériémie à MAC était plus faible chez les patients traités par l'azithromycine que chez ceux traités par la rifabutine. Les patients traités par une combinaison d'azithromycine et de rifabutine avaient un tiers de risque en moins de développer une bactériémie à MAC que ceux traités par l'un de ces médicaments.

L'incidence cumulée sur un an de la maladie à MAC disséminée était de 7,62 % avec l'azithromycine, de 15,25 % avec la rifabutine et de 2,75 % avec le traitement associant l'azithromycine et la rifabutine. Cependant, l'abandon du traitement chez les patients recevant une thérapie combinée était plus important en raison d'une moins bonne tolérance.

Des études sur la prophylaxie des infections à MAC ont montré que le traitement par l'azithromycine réduisait également la survenue d'autres infections bactériennes.

Dans les essais cliniques comparant les deux doses de *Pharyngite streptococcique* chez les enfants (une dose unique de 10 mg/kg ou 20 mg/kg pendant 3 jours), l'efficacité était similaire, mais l'éradication bactérienne était plus importante avec la dose de 20 mg/kg/jour.

### Population pédiatrique

Après évaluation des études réalisées 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 la chloroquine ou des médicaments à base d'artémisinine, car la non-infériorité par rapport aux médicaments antipaludiques recommandés dans le traitement du paludisme simple n'a pas été établie.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### *Absorption*

Après administration orale, la biodisponibilité de l'azithromycine tourne autour de 37 %. Les pics de concentration plasmatique sont atteints entre 2 et 3 heures après l'ingestion du médicament.

### *Distribution*

L'azithromycine pénètre dans tout le corps. Après administration orale, l'azithromycine est distribuée dans l'ensemble du corps. Les études pharmacocinétiques ont montré des concentrations nettement plus élevées d'azithromycine dans les tissus que dans le plasma (jusqu'à 50 fois la concentration maximale observée dans le plasma). Cela indique que la substance se lie en quantités considérables dans les tissus. La concentration sérique maximale moyenne observée ( $C_{max}$ ) après une dose unique de 500 mg est d'environ 0,4 mg/ml, 2 à 3 heures après l'administration. Il n'y a pas d'accumulation dans le sérum à la dose recommandée. L'accumulation se produit dans les tissus où les niveaux sont beaucoup plus élevés que dans le sérum. Trois jours après l'administration de 500 mg en dose unique ou en doses fractionnées, des concentrations de 1,3-4,8 mg/g, 0,6-2,3 mg/g, 2,0-2,8 mg/g et 0-0,3 mg/ml sont observées respectivement dans le poumon, la prostate, l'amygdale et le sérum.

Les concentrations maximales moyennes mesurées dans les leucocytes périphériques, où l'infection à MAC était active, étaient de 140 µg/ml. La concentration est restée supérieure à 32 µg/ml pendant environ 60 heures après une administration orale unique de 1 200 mg.

Ces concentrations sont supérieures à la  $mrc_{90}$  des agents pathogènes les plus courants.

La liaison protéique de l'azithromycine dans le sérum est variable. Selon la concentration sérique, elle oscille entre 52 % à 0,05 mg/l et 18 % à 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 de près la demi-vie de déplétion tissulaire, qui est de 2 à 4 jours.

Environ 12 % d'une dose d'azithromycine administrée en intraveineuse sont excrétés dans les urines sous forme inchangée sur une période de 3 jours. De fortes concentrations d'azithromycine sous forme inchangée ont été retrouvées dans la bile humaine. On y a également détecté dix métabolites (formés par N- et O-déméthylation, par hydroxylation de la désosamine et des noyaux aglycones, et par déconjugaison du cladinose). Une comparaison des méthodes de chromatographie en phase liquide et d'évaluation microbiologique montre que les métabolites sont microbiologiquement inactifs.

Dans les modèles animaux, on a retrouvé des concentrations élevées d'azithromycine dans les phagocytes. Il a également été montré que les concentrations d'azithromycine libérée sont plus élevées durant la phagocytose active que durant la phagocytose inactive. Les modèles animaux ont révélé que ce processus contribuait à l'accumulation d'azithromycine dans le tissu infectieux.

#### Propriétés pharmacocinétiques dans les populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

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

##### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée, il n'y a aucune preuve d'altération marquée de la pharmacocinétique sérique de l'azithromycine par rapport à une fonction hépatique normale. Chez ces patients, les concentrations d'azithromycine dans les urines étaient augmentées, probablement pour compenser une clairance hépatique réduite.

##### *Sujets âgés*

La pharmacocinétique de l'azithromycine chez les hommes âgés était similaire à celle chez les jeunes adultes. Toutefois, on a observé des pics de concentration supérieurs (augmentation de 30-50 %), mais aucune accumulation significative, chez les femmes âgées.

##### *Nourrissons, bambins, enfants et adolescents*

La pharmacocinétique a été étudiée chez des enfants âgés de 4 mois à 15 ans, qui prenaient des capsules, des granulés ou une suspension d'azithromycine. A 10 mg/kg au jour 1, puis 5 mg/kg aux jours 2-5, la  $C_{max}$  atteinte est légèrement inférieure à celle des adultes, avec une valeur de 224 µg/l chez les enfants de 0,6 à 5 ans et après 3 jours d'administration, et de 383 µg/l chez les enfants de 6 à 15 ans. La  $t_{1/2}$  de 36 h chez les enfants les plus âgés se situait dans l'intervalle escompté pour les adultes.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les études sur animaux, où les doses utilisées étaient jusqu'à 40 fois supérieures aux doses thérapeutiques, ont révélé que l'azithromycine causait une phospholipidose réversible. Mais, de manière générale, aucune conséquence toxicologique réelle n'a été observée en association avec cela. On ne connaît pas la pertinence de cette observation chez l'être humain qui prend de l'azithromycine en se conformant aux recommandations.

Les investigations électrophysiologiques ont montré que l'azithromycine allonge l'intervalle QT.

##### *Potentiel mutagène*

Les modèles de tests *in vivo* et *in vitro* n'ont révélé aucune preuve d'un potentiel de mutations génétiques et chromosomiques.

##### *Toxicité sur les fonctions de reproduction*

Les études d'embryotoxicité réalisées sur des souris et des rats n'ont pas relevé d'effet tératogène. Chez les rats, des posologies d'azithromycine de 100 et 200 mg/kg poids corporel/jour entraînaient de légers retards dans l'ossification fœtale et une prise de poids chez la mère. Dans les études péri-/postnatales chez les rats, on a observé de légers retards dans le développement physique et un retard dans le développement des réflexes suite à un traitement par 50 mg/kg/jour (ou par une dose supérieure) d'azithromycine.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Saccharose  
Gomme xanthique (E 415)  
Hydroxypropylcellulose  
Triphosphate de sodium anhydre  
Silice colloïdale anhydre (E 551)  
Aspartam (E 951)  
Arôme banane (contient des sulfites)  
Arôme crème vanille (contient de l'alcool benzylique)  
Arôme cerise (contient des sulfites)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Flacon contenant la poudre sèche (avant ouverture) : 3 ans.

Suspension reconstituée : 10 jours.

Stabilité de la suspension reconstituée : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Flacon avant ouverture : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons en HDPE, munis d'une fermeture en PP / PE et d'un anneau de retenue.  
Seringue (10 ml) en PE / PP, graduée tous les 0,25 ml.

Emballages de poudre équivalents à 600 mg d'azithromycine. Contenu du flacon après reconstitution : 15 ml.

Emballages de poudre équivalents à 900 mg d'azithromycine. Contenu du flacon après reconstitution : 22,5 ml.

Emballages de poudre équivalents à 1500 mg d'azithromycine. Contenu du flacon après reconstitution : 37,5 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Préparation de la suspension :  
Agiter la poudre sèche pour la dégager. Ajouter la quantité d'eau purifiée à la poudre, comme mentionnée ci-dessous.

Pour la suspension reconstituée de 15 ml (600 mg) : ajoutez 8,0 ml d'eau.

Pour la suspension reconstituée de 22,5 ml (900 mg) : ajoutez 11,0 ml d'eau.

Pour la suspension reconstituée de 37,5 ml (1500 mg) : ajoutez 18,5 ml d'eau.

Bien agiter jusqu'à obtention d'une suspension homogène, de couleur blanche à blanc cassé. Pour l'administration, l'adaptateur de seringue doit être inséré dans le col du flacon et le bouchon doit être ouvert.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

#### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE311017

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 7 janvier 2008  
Date de dernier renouvellement : 9 juillet 2012

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

12/2024  
Approbation : 12/2024