

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

MACROLYN®

Azithromycine

1.1 Dosage 500 mg

1.2 Forme pharmaceutique comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg d'azithromycine sous forme de d'azithromycine dihydratée.

Excipient(s) à effet notoire : aucun

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

Comprimé blanc oblongue pelliculé avec 'AZTRO' gravé d'un côté et une ligne de sécabilité sur l'autre côté.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés Macrolyn sont indiqués pour le traitement des infections bactériennes suivantes, lorsqu'elles sont causées par des micro-organismes sensibles à l'azithromycine :

- sinusite bactérienne aiguë (diagnostiqué adéquate),
- otite moyenne bactérienne aiguë (diagnostiqué adéquate),
- pharyngite, tonsillite,
- exacerbation aiguë de bronchite chronique (diagnostiqué adéquate),
- bronchite bactérienne aiguë,
- pneumonie acquise en communauté (PAC) moyenne à modérée,
- infections non compliquées de la peau et tissu sous-cutané,
- urétrite et cervicite non compliquées dues à *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*

Il est conseillé de tenir compte des directives officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes, adolescents et enfants avec un poids corporel supérieur à 45 kg

- Pour la plupart des indications, la dose est de 1500 mg, à administrer à raison de 500 mg par jour pendant trois jours consécutifs.
- Urétrite et cervicite non compliquées dues à *Chlamydia trachomatis* : 1000 mg en prise orale unique.
- Pour les souches sensibles de *Neisseria gonorrhoeae*, la dose recommandée est de 1000 ou 2000 mg d'azithromycine en association avec 250 ou 500 mg de ceftriaxone, conformément aux directives locales de traitement clinique. Pour les patients allergiques à la pénicilline et / ou aux céphalosporines, les prescripteurs doivent consulter les directives de traitement locales.

Patients âgés

Le même dosage que chez les patients adultes est utilisé chez les patients âgés. Étant donné que les personnes âgées peuvent être atteintes de troubles pro-arythmiques persistants, une prudence particulière est recommandée en raison du risque d'apparition d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients avec un taux de filtration glomérulaire à 10-80 ml/min. La prudence est de mise lorsque l'azithromycine est administrée à des patients avec un taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Étant donné que l'azithromycine est métabolisée dans le foie et excrétée dans la bile, le médicament ne doit pas être administré aux patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave. Aucune étude n'a été menée concernant le traitement de tels patients par l'azithromycine voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les comprimés de Macrolyn ne devraient pas être utilisés chez les enfants pesant moins de 45 kg. D'autres formes pharmaceutiques d'azithromycine sont disponibles pour ce groupe d'enfants.

Mode d'administration

Les comprimés de Macrolyn sont à utiliser par voie orale et doivent être pris en une seule dose quotidienne.

Les comprimés Macrolyn peuvent être pris avec ou sans nourriture et devrait être avalés avec un demi verre d'eau.

4.3 Contre-indications

L'azithromycine est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout 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 avec l'érythromycine et d'autres macrolides, des réactions allergiques graves, notamment l'œdème angioneurotique et de l'anaphylaxie (rarement mortels), et des réactions dermatologiques incluant une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), un syndrome de Stevens Johnson (SSJ) et une nécrolyse épidermique toxique (NET) (rarement fatales) et le syndrome DRESS (*Drug induced Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ont été décrits dans de rares cas. Certaines de ces réactions à l'azithromycine ont provoqué des symptômes récurrents, nécessitant un prolongement de la période de surveillance et de la durée du traitement.

Si une réaction allergique se produit, il faut interrompre la prise du médicament et un traitement approprié doit être instauré. Les médecins doivent être informés que la réapparition de symptômes allergiques peut se produire lorsque le traitement symptomatique est interrompu.

Hépatotoxicité

Le foie étant la voie principale d'élimination de l'azithromycine, son utilisation se fera avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique important. Des cas d'hépatite fulminante mettant potentiellement en jeu le pronostic vital par insuffisance hépatique ont été rapportés sous azithromycine (voir rubrique 4.8) . Quelques patients pourraient avoir eu une maladie hépatique préexistante ou pourraient avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

En cas de signes et symptômes de dysfonctionnement hépatique, tels qu'une asthénie se développant rapidement, associée à de la jaunisse, de l'urine foncée, une tendance aux saignements ou de l'encéphalopathie hépatique, des tests/investigations du fonctionnement hépatique doivent être exécutés immédiatement. L'administration d'azithromycine doit être arrêtée lorsqu'un dysfonctionnement hépatique apparaît.

Les dérivés de l'ergot de seigle

En cas de traitement par les dérivés de l'ergot de seigle, certains antibiotiques macrolides administrés concomitamment ont précipité l'ergotisme. Il n'y a pas de données quant à une éventuelle interaction entre l'ergot de seigle et l'azithromycine. Cependant, compte tenu du risque théorique d'ergotisme, les dérivés de l'ergot de seigle et l'azithromycine ne doivent pas être administrés conjointement (voir rubrique 4.5).

Allongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT

Un allongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT, en relation avec le risque de développement d'une arythmie cardiaque et de torsades de pointes, a été observé dans le traitement avec des macrolides, notamment avec l'azithromycine (voir rubriques 4.8 et 5.1). Par conséquent, les situations suivantes étant susceptible d'augmenter le risque d'arythmies ventriculaires (notamment de torsade de pointes) pouvant entraîner un arrêt cardiaque, l'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des troubles du rythme du cœur (particulièrement chez les femmes et les patient âgés) tels que :

- Allongement congénital ou documenté de l'intervalle QT.
- Actuellement sous traitement par d'autres substances actives connues pour prolonger l'intervalle QT comme les antiarythmiques des classes IA (quinidine et procainamide) et classe III (dofétilide, amiodarone, sotalol), la cisapride et la terfénapine, les antipsychotiques tels que le pimozide, les antidépresseurs tels que citalopram et les fluoroquinolones telles que la moxifloxacine et la lévofloxacine (voir rubrique 4.5).
- Perturbation de l'équilibre électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Bradycardie cliniquement significative, arythmie cardiaque ou insuffisance cardiaque grave.

Surinfection

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

Diarrhée associée au *Clostridium difficile* (DACD)

Des cas de diarrhée associée au *Clostridium difficile* 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 mortelle. Un traitement aux agents antibactériens modifie la flore habituelle du côlon, ce qui entraîne une prolifération de *C. difficile*.

Les toxines A et B produit par *C. difficile* contribuent au développement de la diarrhée. Les souches productrices d'hypertoxines de *C. difficile* sont responsables de morbidité et de mortalité accrues, étant donné que ces infections peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien et nécessiter une colectomie. Le diagnostic d'une DACD doit être envisagé chez tous les patients souffrant de diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Une anamnèse médicale minutieuse doit être réalisée car il a été rapporté que la DACD peut se développer plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Infections à streptocoques

La pénicilline est généralement le premier choix pour le traitement de la pharyngite / amygdalite due à *Streptococcus pyogenes* ainsi que pour la prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu. L'azithromycine est généralement efficace contre *Streptococcus* dans l'oropharynx, mais il n'existe pas de données permettant de démontrer l'efficacité de l'azithromycine dans la prévention du rhumatisme articulaire aigu.

Insuffisance rénale

Chez les patients avec un taux de filtration glomérulaire de moins de 10 ml/min, une augmentation de 33 % de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée (voir rubrique 5.2).

Myasthénie grave

Des exacerbations des symptômes de myasthénie grave et de nouvelles poussées du syndrome de myasthénie ont été rapportées chez les patients sous azithromycine (voir rubrique 4.8).

Sodium

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

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

Antiacides

Une étude pharmacocinétique investiguant les effets de l'administration simultanée d'antiacides et d'azithromycine n'a mis en évidence aucune incidence sur la biodisponibilité générale, bien que les pics sériques aient diminué d'environ 24 %. Chez des patients recevant conjointement de l'azithromycine et des antiacides, la prise de ces deux types de médicaments ne peut pas être faite simultanément.

Cétirizine

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

Didanosine (Didéoxynosine)

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

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

Il a été rapporté que l'administration concomitante de macrolides, notamment d'azithromycine, et de substrats de la glycoprotéine P, tels que la digoxine et la colchicine, entraîne une augmentation des concentrations sériques des substrats de la glycoprotéine-P. En cas d'administration concomitante d'azithromycine et d'un substrat de la P-gp, tel que la digoxine, la possibilité d'une augmentation des concentrations sériques du substrat doit donc être prise en compte. Une surveillance clinique et un contrôle éventuel des taux sériques de digoxine doivent être exercés durant le traitement par azithromycine et après l'interruption de ce dernier.

Ergot de seigle

Il existe un risque théorique d'interaction entre l'azithromycine et les dérivés de l'ergot de seigle (voir rubrique 4.4).

Zidovudine

Des doses uniques de 1000 mg et des doses multiples de 1200 mg ou 600 mg d'azithromycine ont eu peu d'effets sur la pharmacocinétique plasmatique ou sur l'excrétion urinaire de la zidovudine ou de son métabolite glycuconjugué. Toutefois, l'administration de l'azithromycine a augmenté les concentrations de la zidovudine phosphorylée, le métabolite cliniquement actif, dans les cellules mononucléaires du sang périphérique. Même si la signification clinique de cette constatation n'est pas claire, elle pourrait s'avérer bénéfique pour les patients.

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

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

Astémizole, alfentanil

Il n'y a pas d'interactions connues avec l'astémizole ou l'alfentanil. La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de ces médicaments avec l'azithromycine en raison de l'effet stimulant connu de ces médicaments lorsqu'ils sont utilisés en même temps que 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 une analyse d'inhibition de l'HMG CoA-réductase). Toutefois, des cas de rhabdomyolyse ont été observés post-commercialisation chez des patients recevant l'azithromycine en association avec des statines.

Carbamazépine

Dans une étude d'interactions pharmacocinétiques chez des volontaires en bonne santé, aucun effet significatif n'a été observé sur les taux plasmatiques de la carbamazépine ni de son métabolite actif en cas de traitement concomitant par l'azithromycine.

Cimétidine

Dans une étude pharmacocinétique investiguant les effets d'une dose unique de cimétidine administrée 2 heures avant l'azithromycine sur la pharmacocinétique de l'azithromycine, aucune modification de la pharmacocinétique de l'azithromycine n'a été observée.

Cisapride

Le cisapride est métabolisé dans le foie par l'enzyme CYP3A4. Étant donné que les macrolides inhibent cette enzyme, l'administration concomitante de cisapride peut entraîner un allongement de l'intervalle QT, des arythmies ventriculaires et des torsades de pointes.

Anticoagulants oraux coumariniques

Dans une étude d'interactions pharmacocinétiques, l'azithromycine n'a pas eu d'influence sur l'effet anticoagulant d'une dose unique de 15 mg de warfarine administrée à des volontaires en bonne santé. Depuis la mise sur le marché, il y a eu des rapports indiquant une potentialisation de l'effet anticoagulant suite à l'administration concomitante d'azithromycine et d'anticoagulants oraux

coumariniques. Bien qu'un rapport de cause à effet n'ait pas été établi, une surveillance régulière du temps de prothrombine doit être envisagée lorsque l'azithromycine est utilisée chez des patients recevant des anticoagulants oraux coumariniques.

Ciclosporine

Dans une étude pharmacocinétique chez des volontaires en bonne santé ayant reçu 500 mg/jour d'azithromycine par voie orale pendant 3 jours puis une dose unique de 10 mg/kg de ciclosporine par voie orale, la C_{max} et l'ASC₀₋₅ consécutives de ciclosporine se sont révélées significativement élevées. En conséquence, la prudence s'impose avant d'envisager l'administration concomitante de ces médicaments. Si l'administration concomitante de ces médicaments s'impose, les taux de ciclosporine doivent être surveillés et la posologie doit être adaptée en conséquence.

Efavirenz

L'administration simultanée d'une dose unique de 600 mg d'azithromycine et de 400 mg d'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 étaient inchangées par l'administration simultanée de fluconazole, quoiqu'une baisse cliniquement non significative (18 %) de la C_{max} de l'azithromycine ait été observée.

Indinavir

L'administration simultanée d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine s'est avérée sans effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique de l'indinavir administré à raison de 800 mg trois fois par jour pendant 5 jours.

Méthylprednisolone

Dans une étude d'interactions pharmacocinétiques chez des volontaires en bonne santé, l'azithromycine n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la méthylprednisolone.

Midazolam

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante d'azithromycine 500 mg/jour pendant 3 jours n'a pas produit de changements cliniquement significatifs de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique 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 une adaptation de la posologie n'a pas été nécessaire.

Phénytoïne

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

Rifabutine

L'administration simultanée d'azithromycine et de rifabutine n'a pas affecté les concentrations sériques des deux médicaments. Une neutropénie a été observée chez des patients recevant un traitement concomitant d'azithromycine et de rifabutine. Bien que la neutropénie ait été associée à l'utilisation de rifabutine, un rapport de cause à effet lié à l'administration simultanée d'azithromycine n'a pas été établi (voir rubrique 4.8).

Sildénafil

Chez des volontaires masculins normaux en bonne santé, 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 n'a pas été constaté.

Terfénadine

Les études pharmacocinétiques n'ont démontré aucune interaction entre l'azithromycine et la terfénadine. De rares cas ont été rapportés pour lesquels la possibilité d'une telle interaction ne pouvait être entièrement exclue ; toutefois, aucune preuve spécifique d'une telle interaction n'a été apportée.

Théophylline

Il n'existe pas de données concernant une interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre l'azithromycine et la théophylline lors de l'administration conjointe de ces substances à des volontaires en bonne santé.

Triazolam

Chez 14 volontaires en bonne santé, l'administration concomitante d'azithromycine 500 mg au Jour 1 et de 250 mg au Jour 2 avec 0,125 mg de triazolam au Jour 2 n'a pas eu d'effets significatifs 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 avec 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 du sulfaméthoxazole. Les concentrations sériques de l'azithromycine étaient semblables à celles observées dans d'autres études.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**Fertilité**

Au cours des études de fécondité conduites chez le rat, une diminution du nombre de gestations a été observée après l'administration d'azithromycine. La pertinence de cette observation chez l'être humain est inconnue (voir rubrique 5.3).

Grossesse

Aucune donnée adéquate sur l'utilisation de l'azithromycine chez la femme enceinte n'est disponible. Les études de toxicité sur la reproduction menée chez l'animal ont démontré que l'azithromycine traverse la barrière placentaire, mais aucun effet tératogène n'a été observé (voir rubrique 5.3). La sécurité de l'azithromycine n'a pas été confirmée en ce qui concerne l'utilisation de la substance active pendant la grossesse. C'est pourquoi l'azithromycine ne doit être utilisée durant la grossesse que si les bénéfices sont supérieurs aux risques.

Allaitement

L'information limitée disponible dans la littérature publiée indique que l'azithromycine est présente dans le lait maternel humain à une dose journalière médiane maximale estimée de 0,1 à 0,7 mg/kg/jour. Aucun effet indésirable grave de l'azithromycine n'a été observé chez les nourrissons allaités. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec azithromycine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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

Il n'y a pas d'évidence que l'azithromycine puisse influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables*Résumé du profil de sécurité*

L'azithromycine est bien tolérée et le risque d'effets indésirables est faible.

Les effets indésirables rapportés avec l'azithromycine sont définis comme suit :

- très fréquent ($\geq 1/10$),

- fréquent (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$),
- peu fréquent (de $\geq 1/1000$ à $< 1/100$),
- rare (de $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$),
- très rare ($< 1/10000$),
- fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Résumé tabulé des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes /fréquence/effet	
Infections et infestations	
Peu fréquent	Candidose, infection vaginale, pneumonie, infection fongique, infection bactérienne, pharyngite, gastroentérite, affection respiratoire, rhinite, candidose buccale
Fréquence indéterminée	Colite pseudomembraneuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Leucopénie, neutropénie, éosinophilie
Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Angioœdème, hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Anorexie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Nervosité, insomnie
Rare	Agitation, dépersonnalisation
Fréquence indéterminée	Agressivité, anxiété, délire, hallucination
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête
Peu fréquent	Etourdissements, somnolence, dysgueusie, paresthésie
Fréquence indéterminée	Syncope, convulsion, hypoesthésie, hyperactivité psychomotrice, anosmie, agueusie, parosmie, myasthénie grave
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Affection de l'oreille, vertige

Classe de systèmes d'organes /fréquence/effet	
Fréquence indéterminée	Troubles de l'audition, surdité et/ou acouphènes inclus
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations
Fréquence indéterminée	Torsades de pointes, arythmie incluant tachycardie ventriculaire, intervalle QT allongé de l'électrocardiogramme
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Bouffées de chaleur
Fréquence indéterminée	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, épitaxie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée
Fréquent	Vomissements, douleurs abdominales, nausées
Peu fréquent	Constipation, flatulence dyspepsie, gastrite, dysphagie, distension abdominale, sécheresse buccale, éructation, ulcération de la bouche, hypersécrétion salivaire
Fréquence indéterminée	Pancréatite, décoloration de la langue
Affections hépatobiliaires	
Rare	Fonction hépatique anormale, ictère cholestatique
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné le décès), hépatite fulminante, nécrose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruption cutanée, prurit, urticaire, dermatite, peau sèche, hyperhidrose
Rare	Réaction de photosensibilité, syndrome DRESS, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Ostéoarthrite, myalgie, douleur dorsale, douleur au niveau de la nuque
Fréquence indéterminée	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Dysurie, douleur rénale

Classe de systèmes d'organes /fréquence/effet	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Métrorragie, affection testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	œdème, asthénie, malaise, fatigue, œdème facial, douleur thoracique, pyrexie, douleur, œdème périphérique
Investigations	
Fréquent	Diminution du nombre de lymphocytes, élévation du nombre d'éosinophiles, baisse du bicarbonate sanguin, élévation des basophiles, élévation des monocytes, élévation des neutrophiles
Peu fréquent	Elévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de la bilirubine sanguine, élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatinine sanguine, taux sanguin anormaux de potassium, élévation de la phosphatase alcaline sanguine, élévation du chlorure, élévation du glucose, élévation du nombre de plaquettes, baisse de l'hématocrite, élévation du bicarbonate, taux anormaux de sodium
Lésions et intoxications	
Peu fréquent	Complication post-interventionnelle

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés auprès des autorités par les professionnels de santé est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

4.9 Surdosage

Les effets indésirables survenus en cas d'administration de doses supérieures à la posologie recommandée étaient similaires aux effets indésirables connus à la posologie normale. En cas de surdosage, des mesures symptomatiques et de soutien général sont indiquées, si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques systémiques, macrolides

Code ATC : J01FA10

L'azithromycine appartient à la classe chimique des azalides, une sous-classe des antibiotiques qui font partie du groupe des macrolides.

Mécanisme d'action

L'action de l'azithromycine consiste dans l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes, en se liant à la sous-unité 50 S des ribosomes et en empêchant la translocation peptidique.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

Pour l'azithromycine, l'ASC/CMI est le principal paramètre pharmacocinétique qui est le mieux corrélé avec l'efficacité de l'azithromycine.

Mécanisme de résistance

La résistance à l'azithromycine peut être inhérente ou acquise. Il existe trois mécanismes principaux de résistance bactérienne : l'altération du site cible, l'altération du transport des antibiotiques et la modification de l'antibiotique.

L'azithromycine présente une résistance croisée avec les bactéries à Gram positif résistants à l'érythromycine.

Une diminution de la sensibilité aux macrolides dans le temps a été observée, en particulier chez *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*.

De même, une sensibilité réduite a été observée chez les streptocoques *Streptococcus viridans* et *Streptococcus agalactiae* (groupe B) vis-à-vis des autres macrolides et les lincosamides.

Concentrations critiques (breakpoints)

Les concentrations critiques déterminées par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

Organisme	Concentrations critiques (mg/ml)	
	Sensible	Résistant
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Groupe A, B, C, G)	≤ 0.25	> 0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.125	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.25	> 0.5

Souches fréquemment sensibles

- Aérobie à Gram positif
 - *Staphylococcus aureus* (méthicillino-sensibles)
 - *Streptococcus pneumoniae* (méthicillino-sensibles)
 - *Streptococcus pyogenes* (groupe A)
- Aérobie à Gram négatif

- *Haemophilus influenzae*
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*
 - *Pasteurella multocida*
 - *Legionella pneumophila*
 - *Neisseria gonorrhoeae*
- Anaerobies
 - *Clostridium perfringens*
 - *Fusobacterium* spp.
 - *Porphyromonas* spp.
 - *Prevotella* spp.
- Autres micro-organismes
 - *Chlamydia trachomatis*

Souches pour lesquelles une résistance acquise peut être un problème

- Aérobie à Gram positif
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - Pénicillino-intermédiaire
 - Pénicillino-résistant

Souches pour lesquelles une résistance acquise peut être un problème

- Aérobie à Gram positif
 - *Enterococcus faecalis*
 - Staphylococci MRSA, MRSE
- Anaerobies
 - Bactéroïdes fragilis groupe

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité d'azithromycine administrée par voie orale est d'environ 37 %. Le temps nécessaire pour atteindre des pics plasmatiques est de 2 à 3 heures.

Distribution

L'azithromycine administrée par voie orale est largement distribuée dans tout le corps. Des études pharmacocinétiques ont montré que les concentrations d'azithromycine mesurées dans les tissus étaient plus élevées (jusqu'à 50 fois) par rapport à celles mesurées dans le plasma, ce qui indique une forte liaison aux tissus cellulaires.

La liaison aux protéines sériques varie en fonction de la concentration plasmatique et va de 12% à 0,5 µg / ml à 52% à 0,05 µg d'azithromycine / ml de sérum. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_{Vss}) a été calculé à 31,1 l / kg.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique reflète étroitement la demi-vie d'élimination des tissus de 2 à 4 jours. Environ 12% d'une dose d'azithromycine administrée par voie intraveineuse sont excrétés inchangés dans l'urine au cours des trois jours suivants. Des concentrations particulièrement élevées d'azithromycine inchangé ont été trouvées dans la bile humaine. Également dans la bile, dix métabolites d'azithromycine sans activité microbiologique ont été détectés.

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

- **Insuffisance rénale**

Après une dose orale unique d'azithromycine 1 g, la C_{max} moyenne et l'ASC₀₋₁₂₀ ont augmenté de 5,1% et 4,2% respectivement chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée (taux de filtration glomérulaire de 10 à 80 ml / min) par rapport à une fonction rénale normale (DFG > 80 ml / min). Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère, la C_{max} moyenne et l'ASC₀₋₁₂₀ ont augmenté de 61% et 33% respectivement par rapport à la normale.

- **Insuffisance hépatique**

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, il n'existe pas de modification marquée de la pharmacocinétique sérique de l'azithromycine par rapport à la fonction hépatique normale. Chez ces patients, la récupération urinaire d'azithromycine semble augmenter peut-être pour compenser la clairance hépatique réduite.

- **Personnes âgées**

La pharmacocinétique de l'azithromycine chez les hommes âgés était similaire à celle des jeunes adultes. Cependant, chez les femmes âgées, bien que des concentrations maximales plus élevées aient été observées (augmentées de 30 à 50%), aucune accumulation significative n'est survenue.

- **Population pédiatrique**

La pharmacocinétique a été étudiée chez des enfants âgés de 4 mois à 15 ans prenant des gélules, des granules ou une suspension. À 10 mg / kg au jour 1, puis à 5 mg / kg aux jours 2 à 5, la C_{max} obtenue est légèrement inférieure à celle des adultes avec 224 µg / l chez les enfants âgés de 0,6 à 5 ans et après 3 jours de traitement et 383 µg / l chez les 6-15 ans. La t_{1/2} de 36 h chez les enfants plus âgés se situait dans la plage attendue pour les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Phospholipidose

Une phospholipidose (accumulation intracellulaire de phospholipides) a été observée dans différents tissus (par exemple œil, ganglions de la racine dorsale, foie, vésicule biliaire, rein, rate et/ou 16/19 résumé des caractéristiques du produit BEL 18F15

pancréas) de souris, de rats et de chiens ayant reçu des doses multiples d'azithromycine. Une phospholipidose a été observée dans des proportions similaires dans les tissus de rats et de chiens nouveau-nés. L'effet s'est avéré réversible à l'arrêt du traitement par azithromycine. La signification de ces observations pour les animaux et les êtres humains n'est pas connue.

Potentiel cancérigène et mutagène

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène, le médicament n'étant indiqué que pour un traitement à court terme et aucun signe indiquant une activité cancérigène. L'azithromycine n'a montré aucun potentiel mutagène dans les tests de laboratoire standard.

Toxicité pour la reproduction

Lors d'études chez l'animal concernant les effets embryotoxiques de la substance, aucun effet tératogène n'a été observé chez la souris et le rat. Chez le rat, des doses d'azithromycine de 100 et 200 mg / kg de poids corporel / jour ont entraîné un léger retard de l'ossification du fœtus et de la prise de poids de la mère. Dans les études périnatales et postnatales chez le rat, on a observé un léger retard après le traitement par 50 mg / kg / jour d'azithromycine et plus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Hydrogénophosphate de calcium
Carmellose sodique
Cellulose microcristalline
Laurilsulfate de sodium
Stéarate de magnésium

Pellicule : Opadry OY-D-7233 contient

Hypromellose
Talc
Laurilsulfate de sodium
Macrogol
Dioxyde de titane (E171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

36 mois (3 ans).

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette de PVC/PVDC/Aluminium (blister).

Boîte contenant une plaquette de 3 comprimés et une notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Liste I

8. FABRICANT

Deva Holding A.Ş. Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi, Karaağaç Mah, Atatürk Cad., No: 32 Kapaklı-Tekirdağ, La Turquie.

9. TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE

10/2024