

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MEDICAMENT

Binozyt® 500 mg comprimé pelliculé boîte de 3

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé pelliculé contient du dihydrate d'azithromycine équivalent à 500 mg d'azithromycine.

	Désignation	Fonction	Formule unitaire (mg)
NOYAU	Dihydrate d'azithromycine correspondant à 500 mg d'azithromycine	Substance active	524,0
	Calcium dibasique	charge	121,0
	Phosphate anhydre	tampon	
	Cellulose microcristalline	charge	60,0
	Amidon de maïs	Agent désintégrant	125,0
	Silice colloïdale anhydre	lubrifiant	10,0
	Carmellose sodique	Agent désintégrant	63,0
	Laurylsulfate de sodium	détergent	3,0
	Stéarate de magnésium lubrifiant	lubrifiant	24,0
FILM D'ENROBAGE	Opadry OY LS 58900	Suspension filmogène	
	Hypromellose		7,0
	Lactose monohydraté		5,4
	Dioxyde de titane		5,1
	Macrogol		1,9
	Citrate de sodium		0,6

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Binozyt comprimé 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) :

- pneumopathie communautaire légère ou modérée notamment celle due à *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci* (ornithosis) ou *Chlamydophila pneumoniae*;
- exacerbation aiguë de bronchite chronique (diagnostiquée de manière adéquate) ;
- sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de manière adéquate);
- amygdalite, pharyngite et otite moyenne aiguë chez les patients présentant une hypersensibilité aux antibiotiques bêta-lactamines ou lorsqu'un tel traitement ne convient pas pour d'autres raisons;
- infections de la peau et des tissus mous telles que les furoncles, pyodermes, impétigos et érysipèles chez les patients présentant une hypersensibilité aux bêta-lactamines ou lorsqu'un tel traitement ne convient pas pour d'autres raisons ;

- infections génitales non compliquées à *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae* (souches multi-résistants).

Il faut prendre en considération les recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des antibiotiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

L'azithromycine diffère des autres antibiotiques par son affinité tissulaire élevée. L'azithromycine atteint des niveaux jusqu'à 50 fois plus élevés dans les tissus que dans le plasma et la demi-vie d'élimination tissulaire varie entre 2 et 4 jours. Ainsi, le schéma posologique de l'azithromycine diffère de celui des autres antibiotiques.

Posologie

Adultes

Dans les infections génitales non compliquées à *Chlamydia trachomatis*, la posologie est de 1000 mg en une prise unique par voie orale.

Pour toutes les autres indications, la posologie est de 1500 mg, à administrer en raison de 500 mg par jour pendant 3 jours consécutifs. Comme alternative, la même dose totale (1500 mg) peut aussi être administrée sur période de 5 jours avec 500 mg le 1^{er} jour et 250 mg du 2^{ème} au 5^{ème} jour.

Un traitement de 5 jours par l'azithromycine s'est avéré suffisamment efficace dans les pneumonies. L'utilisation d'un traitement de trois jours semble également suffisante dans la plupart des cas.

Personnes âgées

La même dose que chez les adultes peut être utilisée. Le dosage pour adultes s'applique également aux patients âgés. La prudence est toutefois de mise chez les patients âgés 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).

Population pédiatrique

Les comprimés d'azithromycine doivent être administrés uniquement aux enfants de plus de 45 kg lorsque la dose adulte normale doit être utilisée. Les comprimés ne sont pas indiqués pour les enfants et les adolescents pesant moins de 45 kg. D'autres formes pharmaceutiques de l'azithromycine peuvent être utilisées comme la forme suspension.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (TFG 10-80 ml/mn) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

L'azithromycine doit être avalée entièrement avec un liquide en une seule dose quotidienne. Les comprimés peuvent être pris avec de la nourriture.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'érythromycine, à un macrolide ou kétolide, ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Comme avec l'érythromycine et les autres macrolides, de graves réactions allergiques, notamment un œdème angioneurotique, une anaphylaxie (rarement fatale) et des réactions dermatologiques notamment la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), le syndrome de Steven-Johnson, une nécrose épidermique toxique (rarement fœtale) et une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportées. Certaines de ces réactions avec l'azithromycine se sont traduites par des symptômes récurrents et ont nécessité une période d'observation et de traitement plus longue.

Si des réactions allergiques apparaissent, le médicament peut être arrêté et un protocole thérapeutique adéquat sera mis en place. Les médecins devraient être conscients de la réapparition des réactions allergiques en cas d'interruption du traitement.

Hépatotoxicité

Puisque le foie est la principale voie d'élimination de l'azithromycine, son utilisation doit être entreprise avec prudence chez les patients présentant une maladie hépatique significative. Des cas d'hépatite fulminante menant éventuellement à une insuffisance hépatique potentiellement mortelle ont été rapportés avec l'azithromycine (voir section 4.8). Certains patients peuvent avoir une maladie hépatique préexistante ou ont peut-être pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

Des contrôles de la fonction hépatique doivent être faits immédiatement dans les cas où des signes et des symptômes de trouble hépatique surviennent tels que le développement rapide d'asthénie associée à un ictère, urine foncée, une tendance au saignement ou une encéphalopathie hépatique. L'administration d'azithromycine doit être arrêtée si une dysfonction hépatique apparaît.

Des fonctions anormales du foie, hépatites, jaunisse cholestatique, nécrose hépatique et insuffisance hépatique ont été rapportés, et certains patients sont morts. Dès l'apparition d'insuffisance hépatique, on interrompt immédiatement l'azithromycine

Sténose hypertrophique infantile pylorique

En suivant l'administration d'azithromycine en néonatalogie (traitement de plus de 42 jours de vie), la sténose hypertrophique infantile pylorique (IHPS) a été rapportée. Les parents et le personnel de santé devront être informés et contactez le médecin si des vomissements et irritabilité suite à l'alimentation apparaît.

Colite pseudomembraneuse

La colite pseudomembraneuse apparaît avec l'utilisation des macrolides. Ce diagnostic sera dorénavant considéré chez les patients qui présenteront une diarrhée après avoir commencé le traitement avec de l'azithromycine.

Dérivés de l'ergot de seigle

Chez les patients recevant des dérivés de l'ergotamine, l'ergotisme a été provoqué par la co-administration de certains macrolides. Il n'y a aucune donnée concernant la possibilité d'une interaction entre les dérivés de l'ergotamine et l'azithromycine. Toutefois, à cause de la possibilité théorique d'ergotisme, l'azithromycine et les dérivés de l'ergot ne doivent pas être administrés en même temps (voir rubrique 4.5).

Surinfection

Comme avec tout antibiotique, la surveillance de signes de surinfections avec des germes insensibles, y compris les champignons, est recommandée.

Résistances croisées

Etant donné l'existence d'une résistance croisée avec l'érythromycine résistante aux souches gram positif et la plupart des souches de staphylocoques résistantes à la méthicilline, l'utilisation d'azithromycine n'est pas recommandée. Une épidémie locale et des profils susceptibles doivent être pris en considération.

Infections sévères

L'azithromycine n'est pas recommandée dans le traitement des infections sévères où des concentrations plasmatiques élevées d'antibiotiques doivent rapidement être atteintes.

Diarrhées associées à *Clostridium difficile*

On a rapporté une diarrhée associée à *Clostridium difficile* (CDAD) avec l'utilisation de presque tous les antibiotiques, y compris l'azithromycine, la sévérité de cette diarrhée peut aller d'une diarrhée légère à une colite fatale. Le traitement avec les antibiotiques altère la flore normale du colon menant à une prolifération de *C. difficile*.

C. difficile produit des toxines A et B lesquelles contribuent au développement de la CDAD. Les souches de *C. difficile* produisant une hypertoxine peuvent entraîner une augmentation de la morbidité et de la mortalité, comme ces infections peuvent être réfractaires au traitement antibiotique et peuvent nécessiter une colectomie. La CDAD doit être considérée chez tous les patients qui présentent une diarrhée après une prise d'antibiotique. Une anamnèse médicale soigneuse est nécessaire dès qu'il ait été reporté la CDAD survenant 2 mois après l'administration des antibiotiques.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (TFG < 10 ml/min) une augmentation de 33% de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée (voir section 5.2).

Prolongation du temps de Quick (TQ)

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 rubrique 4.8). Par conséquent, les situations suivantes étant susceptibles d'augmenter le risque d'arythmies ventriculaires (notamment de torsades de pointes) pouvant entraîner un arrêt cardiaque, l'azithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des troubles du rythme cardiaque (particulièrement chez les femmes et les patients 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 de classe III (dofétilide, amiodarone et sotalol), la cisapride et la terfénadine (voir rubrique 4.5), les antipsychotiques tels que le pimozide, les antidépresseurs tels que le citalopram et les fluoroquinolones telles que la moxifloxacine et la lévofloxacine.
- Perturbation de l'équilibre électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Bradycardie cliniquement significative, arythmie cardiaque ou insuffisance cardiaque grave.

Des études épidémiologiques portant sur le risque d'effets cardiovasculaires indésirables avec des macrolides ont donné des résultats variables. Certaines études observationnelles ont identifié un

risque rare d'arythmie, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire à court terme associé aux macrolides, y compris l'azithromycine. La considération de ces résultats devrait être équilibrée avec le bénéfice du traitement lors de la prescription d'azithromycine.

Myasthénie grave

L'exacerbation des symptômes de myasthénie grave et l'apparition du syndrome de myasthénie ont été rapportées chez des patients recevant un traitement d'azithromycine (voir section 4.8).

Population pédiatrique

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

Utilisation à long terme

Il n'y a pas de données sur la sécurité et l'effectivité concernant l'utilisation à long terme de l'azithromycine contre les indications ci-dessus. Un traitement par d'autres antibiotiques doit être envisagé dans les cas d'infections récurrentes rapidement progressives.

Troubles neurologiques et psychiatriques.

L'azithromycine doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des troubles neurologiques et psychiatriques.

En raison de la présence de lactose, les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5. Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Antiacides

Dans une étude pharmacocinétique, évaluant les effets d'une administration simultanée d'antiacides et d'azithromycine, aucun effet sur la biodisponibilité totale n'a été observé, bien que les pics de concentrations sériques aient été réduit d'environ 24%. Chez des patients recevant conjointement de l'azithromycine et des antiacides, la prise de ces deux types de médicaments ne peut pas être faite simultanément, mais avec un intervalle d'environ 2 heures

Cétirizine

Chez des volontaires sains, la co-administration sur une période de 5 jours, d'azithromycine avec 20 mg de cétirizine à l'état d'équilibre n'aboutit ni à une interaction pharmacocinétique ni à un changement significatif dans l'intervalle QT.

Didanosine (didéoxyvinosine)

La co-administration de 1200 mg /jour d'azithromycine avec 400 mg/ jour de didanosine chez 6 patients séropositifs n'a pas modifié la pharmacocinétique stationnaire de la didanosine comparée au placebo.

Digoxine et Colchicine (substrat de la P-gp)

Il a été rapporté que l'administration concomitante d'antibiotiques macrolides, dont l'azithromycine, et de substrats de la glycoprotéine P tels que la digoxine, se traduisait par une augmentation des taux sériques du substrat de la glycoprotéine P. En conséquence, chez les patients recevant en administration concomitante l'azithromycine et un substrat de la P-gp tel que la digoxine, la possibilité d'augmentation des taux sériques de la digoxine doit être prise en considération.

Il est nécessaire d'effectuer des contrôles cliniques pendant le traitement à l'azithromycine et éventuellement d'effectuer des mesures sur les taux sériques de digoxine.

Dérivés de l'ergot

Le risque de survenue d'ergotisme étant théoriquement possible, l'utilisation concomitante d'azithromycine avec des dérivés de l'ergot de seigle n'est pas recommandée (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 l'excrétion urinaire de zidovudine ou son métabolite glucuronide. Toutefois, une administration d'azithromycine augmente les concentrations de zidovudine phosphorylée, le métabolite cliniquement actif, dans les cellules sanguines mononucléaires périphériques. La signification clinique de cette observation n'est pas claire, mais il peut être bénéfique aux patients.

L'azithromycine n'interagit pas significativement avec le système cytochrome P450 hépatique. Il n'est pas accepté qu'elle subisse des interactions pharmacocinétiques médicamenteuses comme vu avec l'érythromycine et les autres macrolides. L'induction hépatique par le cytochrome P450 ou l'inactivation via le complexe cytochrome-métabolite ne se produit pas avec l'azithromycine.

Des études pharmacocinétiques ont été menées entre l'azithromycine et d'autres substances médicamenteuses connues pour subir un métabolisme important du cytochrome P450.

Atorvastatine

La co-administration d'atorvastatine (10 mg par jour) et d'azithromycine (500 mg par jour) n'a pas modifiée les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (selon une analyse 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 en association avec des statines.

Carbamazépine

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

Cimétidine

Dans une étude pharmacocinétique d'investigation sur les effets d'une dose unique de cimétidine, donnée 2 heures avant l'azithromycine, sur la pharmacocinétique de l'azithromycine, aucune altération 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, 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'une relation de causalité n'ait pas été établie, une considération doit être donnée à la fréquence de contrôle du temps de prothrombine quand l'azithromycine est utilisée chez les patients sous traitements anticoagulants oraux coumariniques.

Cyclosporine

Dans une étude pharmacocinétique chez des volontaires sains auxquels une dose orale de 500 mg/jour d'azithromycine a été administrée pendant 3 jours suivie d'une dose unique de 100 mg/kg

per os de cyclosporine, le rapport C_{max} et l'aire sous la courbe a été trouvé significativement élevé. En conséquence, la prudence doit être de mise avant de considérer une administration concourante de ces médicaments. Si la co-administration de ces médicaments est nécessaire, les taux de cyclosporines doivent être contrôlés et la dose ajustée au besoin.

Efavirenz

La co-administration d'une dose unique de 600 mg d'azithromycine et de 400 mg d'éfavirenz par jour pendant 7 jours n'a pas entraînée d'interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives.

Fluconazole

La co-administration d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine n'affecte pas la pharmacocinétique d'une dose de 800 mg de fluconazole. L'exposition totale et la demi-vie de l'azithromycine n'ont pas été modifiées par la co-administration de fluconazole ; toutefois, une diminution, cliniquement non significative, de la C_{max} (18%) de l'azithromycine a été observée.

Indinavir

La co-administration d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine n'a aucun effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique de l'indinavir administré à une dose de 800 mg, 3 fois par jour pendant 5 jours.

Méthylprednisolone

Dans une étude d'interaction pharmacocinétique chez des volontaires sains, l'azithromycine n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la méthylprednisolone.

Midazolam

Chez des volontaires sains, la coadministration de 500 mg d'azithromycine par jour pendant 3 jours n'a pas entraîné aucun changement significatif dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'une dose unique de 15 mg de midazolam.

Nelfinavir

La co-administration d'azithromycine (1200 mg) et de nelfinavir à l'état d'équilibre (750 mg 3 fois par jour) aboutit à une augmentation des concentrations d'azithromycine. Aucun effet néfaste significatif n'a été observé et un ajustement de la dose n'est pas nécessaire.

Rifabutine

La co-administration d'azithromycine et de rifabutine n'affecte pas les concentrations sériques de ces médicaments.

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

Sildénafil

Chez des volontaires sains de sexe masculin, il n'y a pas une évidence d'un effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) sur l'aire sous la courbe et la C_{max} ou de métabolite principal circulant.

Terfénadine

Des études pharmacocinétiques n'ont pas reporté une interaction entre l'azithromycine et la terfénadine. Il y a eu de rares cas rapportés où la possibilité d'une telle interaction ne doit pas être totalement exclue ; toutefois il n'y pas de preuve spécifique qu'une telle interaction soit survenue.

Théophylline

Il n'y a pas de preuve d'une interaction pharmacocinétique cliniquement significative quand l'azithromycine et la théophylline sont administrées à des volontaires sains.

Triazolam

Chez des volontaires sains, la co-administration d'azithromycine (500 mg le 1^{er} jour et 250 mg le 2^{ème} jour) avec 0,125 mg de triazolam le 2^{ème} jour n'a aucun effet significatif sur l'un des variables pharmacocinétiques du triazolam comparé au triazolam et au placebo.

Triméthoprim/sulfaméthoxazole

La co-administration de triméthoprim/sulfaméthoxazole (160 mg/800 mg) pendant 7 jours avec l'azithromycine au 7^{ème} jour n'a aucun effet significatif sur les pics de concentrations, sur la distribution totale ou sur l'excrétion urinaire soit de la triméthoprim soit du sulfaméthoxazole. Les concentrations sériques d'azithromycine sont similaires à celles observées dans d'autres études.

Autres antibiotiques

Il semblerait y avoir une résistance croisée entre les macrolides et l'azithromycine tout comme la lincomycine et la clindamycine. L'utilisation concomitante de plusieurs produits du même groupe n'est pas recommandée.

Substances susceptible de prolonger l'intervalle QT

L'azithromycine ne devrait être administrée avec les médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT (voir section 4.4).

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation d'azithromycine chez la femme enceinte. Les études de toxicité sur la reproduction menée chez des animaux ont montré que l'azithromycine traverse le placenta, mais on n'a pas observé d'effets tératogènes (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. Dès lors, l'azithromycine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice l'emporte sur le risque.

Allaitement

On a rapporté que l'azithromycine est sécrétée dans le lait maternel humain, mais il n'y a pas d'études cliniques adéquates et bien contrôlées menées chez des femmes allaitantes, qui aient caractérisé la pharmacocinétique de l'excrétion de l'azithromycine dans le lait maternel humain.

Aucun effet indésirable grave de l'azithromycine chez les nourrissons allaités n'a été observé. Une décision doit être prise sur le fait que l'allaitement doit être interrompu ou si le traitement par l'azithromycine doit être abandonné ou le traitement interrompu. Dans ce contexte, les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices thérapeutiques pour la mère doivent être pris en compte.

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.

Cependant, certains effets indésirables, déficience visuelle et vision floue peuvent affecter la capacité de certaines personnes à conduire ou à utiliser des machines (voir section 4.8).

4.8. Effets indésirables

Le tableau suivant mentionne les effets indésirables identifiés au cours des études cliniques et de la pharmacovigilance après la commercialisation du médicament, par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Très fréquent	($\geq 1/10$)
Fréquent	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Peu fréquent	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Rare	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Très rare	($< 1/10\ 000$)
Inconnu	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité

Approximativement, 13% des patients des essais cliniques présentent des effets secondaires, ceux d'ordre gastro-intestinaux sont les plus fréquents.

Les essais cliniques possibles et relatés du a l'azithromycine sont issus de l'expérience et la surveillance post marketing dans certains essais.

Infections et infestations

<i>Peu fréquent:</i>	Candidose, infection vaginale, pneumonie, infection fongique, infection bactérienne, pharyngite, gastroentérite, affections respiratoires, rhinite, candidose orale
<i>Inconnu :</i>	Colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4)

Affections hématologiques et du système lymphatique

<i>Peu fréquent :</i>	Leucopénie, neutropénie, éosinophilie
<i>Inconnu:</i>	Thrombocytopénie, anémie hémolytique

Troubles du système immunitaire

<i>Peu fréquent :</i>	Angiooedème, réaction d'hypersensibilité
<i>Inconnu :</i>	Réactions anaphylactiques sévères (en partie fatale) par ex choc anaphylactique (voir rubrique 4.4)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

<i>Peu fréquent :</i>	Anorexie
-----------------------	----------

Troubles pshychiatriques

<i>Peu fréquent:</i>	Nervosité, insomnie
<i>Rare:</i>	Agitation
<i>Inconnu</i>	Aggression, anxiété, délire, hallucination

Troubles du système nerveux

<i>Fréquent:</i>	Céphalée
<i>Peu fréquent:</i>	Sensations vertigineuses, somnolence, dysgeusie, paresthésie

Inconnu : Syncope, convulsion, hypoesthésie, hyperactivité psychomotrice, anosmie, agueusie, parosmie, myasthénie grave (voir rubrique 4.4)

Troubles de la vision

Fréquent: Trouble visuel

Inconnu: Vision floue*

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Trouble auditif, vertiges

Inconnu: déficit de l'audition incluant surdité et/ou acouphènes

Troubles cardiaques

Peu fréquent: Palpitations

Inconnu: Torsades de pointes (voir rubrique 4.4), arythmie (voir rubrique 4.4) y compris une tachycardie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)

Troubles vasculaires

Peu fréquent: Bouffées congestives

Inconnu : Hypotension

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Peu fréquent Dyspnée, épistaxis

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent : Diarrhée

Fréquent : Vomissement, douleur abdominale, nausée

Peu fréquent : Gastrite, constipation, dyspepsie, flatulence, dysphagie, distension abdominale, sécheresse buccale, éructation, ulcération buccale, ptyalisme

Inconnu : Pancréatite, décoloration de la langue

Troubles hépatobiliaires

Rare: Fonction hépatique anormale, ictère cholestatique

Inconnu : Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort) (voir rubrique 4.4), hépatite fulminante, nécrose hépatique

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquent : Rash cutané, prurit, urticaire, dermatite, sécheresse cutanée, hyperhidrose

Rare : Réaction de photosensibilité, pustulose exanthématique aiguë généralisée, DRESS (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) *

Inconnu : Syndrome de Steven-Johnson, Nécrolyse Epidermique Toxique, érythème multiforme

*Fréquence estimée avec la "règle des trois"

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Peu fréquent : Ostéoarthrite, myalgie, douleur dorsale, cervicalgie
Inconnu Arthralgie

Troubles rénaux et urinaires

Peu fréquent: Dysurie, douleur rénale
Inconnu : Insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle

Troubles des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : Métrorragie, trouble testiculaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : Douleur thoracique, œdème, asthénie, malaise, fatigue, œdème du visage, pyrexie, douleur, œdème périphérique

Investigations

Fréquent : Diminution de la numération lymphocytaire, Augmentation de la numération des éosinophiles, Diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang, Augmentation du taux de basophiles, Augmentation du taux de monocytes, Augmentation du taux de neutrophiles

Peu fréquent : Augmentation de ALAT et ASAT, augmentation de la bilirubine sanguine, de l'urémie, de la créatininémie, de la phosphatase alcaline dans le sang, des chlorures, du glucose, des plaquettes, des bicarbonates, kaliémie anormale, diminution de l'hématocrite, taux de sodium anormal

Ingestion et empoisonnement

Peu fréquent: Complication après la procédure

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:

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: Anorexie

Affections du système nerveux

Fréquent: Etourdissements, maux de tête, paresthésie, dysgueusie

Peu fréquent: Hypoesthésie

Affections oculaires

Fréquent: Troubles de la vue

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent: Surdité

Rare : Déficit de l'audition, acouphènes

Affections cardiaques

Rare: Palpitations

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: Diarrhée, douleurs abdominales, nausée, flatulence, gêne abdominale, selles liquides

Affections hépatobiliaires

Rare: Hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: Eruption cutanée, prurit

Rare: Syndrome de Stevens-Johnson, réactions de photosensibilité

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent: Arthralgie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: Fatigue

Rare: Asthénie, malaise

4.9. Surdosage

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

Symptôme

Les symptômes typiques d'une intoxication aux macrolides sont une perte réversible de l'ouïe, de sévères nausées, vomissements et une diarrhée.

Traitement

En cas de surdosage, l'administration du charbon activé et des mesures générales symptomatiques et supportives sont indiquées

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : L'azithromycine est un dérivé semi-synthétique d'azalide avec un cycle lactone à 15 chaînons. Les azalides appartiennent aux antibiotiques macrolides

Code ATC : J01FA10

Mécanisme d'action

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.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'efficacité de l'azithromycine est mieux décrite par la relation ASC / CMI, où l'ASC décrit l'aire sous la courbe et la CMI représente la concentration inhibitrice moyenne du microbe concerné.

Suite à l'évaluation des études chez les enfants, l'utilisation de l'azithromycine n'est pas recommandée pour le traitement du paludisme, ni en monothérapie ni en association avec des médicaments à base de chloroquine ou d'artémisinine, car la non-infériorité par rapport aux médicaments antipaludiques recommandés dans le traitement du paludisme non compliqué n'était pas.

Mécanisme de résistance

La résistance à l'azithromycine peut être naturelle ou acquise. On dénombre 3 principaux mécanismes de résistances :

- Efflux : la résistance peut être due à une augmentation du nombre de pompes d'efflux sur la membrane cellulaire. En particulier, les liaisons 14- et 15- des macrolides sont altérées. (Phénotype M)
- Modification de la structure cellulaire : la méthylation de la sous unité 23 S du ribosome peut réduire l'affinité des sites de liaison ribosomale, ce qui peut entraîner une résistance microbienne aux macrolides, aux lincosamides et aux streptogramines du groupe B (SB) (phénotype MLS_B).
- L'inactivation enzymatique des macrolides n'a aucun effet clinique significatif.

En présence du phénotype M, il existe une résistance croisée complète entre l'azithromycine et la clarithromycine, l'érythromycine et la roxithromycine. Avec le phénotype MLS_B, une résistance croisée supplémentaire existe avec la clindamycine et la streptogramine B. Une résistance croisée partielle existe avec la spiramycine.

Concentrations critiques

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) seuil (V9.0)

Pathogènes	S≤ (mg/l)	R> (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 ^a	2 ^a
<i>Streptococcus</i> spp. (groupes A, B, C, G)	0.25 ^a	0.5 ^a
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25 ^a	0.5 ^a
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.25 ^a	0.5 ^a
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 ^b	1 ^b

^a L'Erythromycine peut être utilisé pour déterminer la sensibilité de l'azithromycine, de la clarithromycine et de la roxithromycine.

^b L'azithromycine est toujours utilisée en association avec un autre antibiotique efficace. Le point de rupture est basé sur la valeur seuil épidémiologique (ECOFF), qui distingue les isolats de type sauvage de ceux à sensibilité réduite.

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.

Le diagnostic microbiologique avec la détection du pathogène et de sa sensibilité à l'azithromycine doit être tenté, en particulier dans le cas d'infections graves ou d'échecs thérapeutiques

Tableau de sensibilité

Espèces généralement sensibles
Microorganismes aérobie à Gram-positif
<i>Mycobacterium avium</i> ⁰
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Microorganismes aérobie à Gram-négatif
<i>Haemophilus influenza</i> ^s (uniquement pour la forme suspension orale)
<i>Legionella pneumophila</i> ⁰

<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Other microorganisms
<i>Chlamydia trachomatis</i> ⁰
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ⁰
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ⁰
Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème
Microorganismes aérobie à Gram- positif
<i>Staphylococcus aureus</i> méthicillino-sensibles
<i>Staphylococcus aureus</i> méthicillino-resistants *
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^Ω
Microorganismes intrinsèquement résistants
Microorganismes aérobie à Gram-négatif
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

⁰ Aucune donnée n'est disponible au moment de la publication du tableau. La sensibilité est estimée dans la littérature primaire, les travaux standards et les recommandations thérapeutiques

\$ La sensibilité naturelle de la plupart des isolats réside de la fourchette intermédiaire

+ Le pourcentage de résistance est supérieur à 50% dans au moins une région

Ω Le pourcentage de résistance des isolats responsables des maladies invasives est <10%

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration orale, les pics plasmatiques sont atteints après 2 à 3 heures. La demi-vie terminale d'élimination plasmatique, fidèle reflet de la demi-vie de déplétion tissulaire, est de 2 à 4 jours. Après 5 jours de traitement, les valeurs de Aire Sous la Courbe (ASC) sont légèrement élevées ont été observées chez les patients âgés (>65 ans) comparés aux patients jeunes (<40ans). Cependant, ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Toutefois, un ajustement de la dose n'est pas recommandé.

Dans des études chez l'animal, des concentrations élevées d'azithromycine ont été observées dans les phagocytes. Dans des modèles expérimentaux, des concentrations plus élevées d'azithromycine ont été libérées pendant la phagocytose active que par les phagocytes non stimulés. Ce qui, dans les modèles animaux, induit un relargage de concentrations élevées d'azithromycine vers le foyer d'infection.

Non linéaire

Les données de l'étude suggèrent une pharmacocinétique non linéaire dans la fourchette thérapeutique.

Distribution

Des études cinétiques ont montré que les concentrations d'azithromycine dans le sérum sont manifestement plus élevées que celles dans le plasma (jusqu'à 50 fois la concentration maximale observée dans le plasma), indiquant que la substance active est fortement liée aux tissus (volume de distribution à l'équilibre : 31 l/kg). Les concentrations dans les tissus cibles tels que le poumon, les

amygdales et la prostate dépassent la CMI 90 pour les germes sensibles après une dose unique de 500 mg.

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

Elimination

Environ 12% d'une dose administrée par voie intraveineuse est excrété dans les urines sous forme inchangée après une période 3 jours ; la majorité dans les premières 24 heures. Des concentrations particulièrement élevées d'azithromycine sous forme inchangée ont été trouvées dans la bile humaine. Dix métabolites ont été identifiés (formés par une déméthylation N- et O-, par l'hydroxylation des cycles de désosamine et d'aglycone et par la scission du cladinose conjugué). D'après les recherches, les métabolites n'ont pas d'influence sur l'activité microbiologique de l'azithromycine.

Après une dose orale unique d'azithromycine 1 g, la pharmacocinétique est restée inchangée chez les sujets ayant un débit de filtration glomérulaire entre 10 et 80 ml / min. À un débit de filtration glomérulaire <10 ml / min, il y a eu des différences statistiquement significatives par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale en ASC₀₋₁₂₀ (8,8 µg xh / ml contre 11,7 µg xh / ml), C_{max} (1,0 µg / ml contre 1,6 pg / ml) et CLr (2,3 ml / min / kg contre 0,2 ml / min / kg).

Chez les patients avec une insuffisance hépatique légère à modérée, il n'y a pas de preuve d'un changement important dans la pharmacocinétique sérique de l'azithromycine comparés aux patients à fonction hépatique normale. Chez ces patients, la récupération urinaire de l'azithromycine semble augmenter peut-être pour compenser la clairance hépatique réduite.

5.3. Données de précautions précliniques

Une phospholipidose (accumulation intracellulaire de phospholipides) a été observée dans différents tissus (par exemple œil, ganglions de la racine dorsale, foie, vésicule biliaire, rein, rate et/ou pancréas) de souris, de rats et de chiens ayant reçu des doses multiples d'azithromycine. Une phospholipidose a été observée dans des proportions similaires dans les tissus de rats et de chiens nouveau-nés. L'effet s'est avéré réversible à l'arrêt du traitement par azithromycine. La signification de ces observations pour les animaux et les êtres humains n'est pas connue.

Des études électrophysiologiques ont montré que l'azithromycine allonge l'intervalle QT.

Les tests *in vivo* et *in vitro* n'ont montré aucune possibilité de mutations génétiques et chromosomiques.

Des études de carcinogénicité à long terme sur des animaux n'ont pas été réalisées étant donné que le médicament est indiqué uniquement pour un traitement à court terme et qu'aucun signe n'indique une activité cancérogène

Aucun effet tératogène n'est observé dans des études animales d'embryotoxicité chez les souris et les rats. Chez ces derniers, des posologies d'azithromycine de 100 et 200 mg/kg de poids corporel par jour mène à de légers retards dans l'ossification du fœtus et dans la prise de poids maternel. Dans des études péri-/postnatales chez les rats, de légers retards ont été observés après un traitement avec 50 mg/kg/jour d'azithromycine et plus.

Des études néonatales chez les rats et les chiens n'ont pas montré de sensibilité plus élevée à l'azithromycine que les animaux adultes des espèces respectives.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Phosphate de calcium dibasique (anhydre), cellulose microcristalline, amidon de maïs, silice (colloïdale anhydre), carmellose sodique, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, hypromellose, monohydrate de lactose, itandioxide, macrogol, citrate de sodium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Conditions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 30°C. Conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage

Plaquette thermoformée en PVC/PVDC/Alu.

Conditionnement: Boîtes de 2, 3 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Mode d'emploi et manipulation

Aucune disposition particulière

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

SANDOZ GmbH

Biochemiestrasse 10

A-6250 Kundl

Autriche

8. FABRICANT

S.C. Sandoz S.R.L.

7A Livezeni Street

540472 Targu Mures

ROUMANIE

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Septembre 2020, selon le CDS version 06 du 07 Avril 2020.

10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Uniquement sur ordonnance