

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 octobre 2015

ZITHROMAX 250 mg, comprimés pelliculés

B/6 (CIP : 34009 351 773 2 2)

ZITHROMAX monodose 250 mg, comprimés pelliculés

B/4 (CIP : 34009 351 777 8 0)

ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable

Flacon de 29,3 g (CIP : 34009 356 564 2 1)

Flacon de 35,6 g (CIP : 34009 356 565 9 9)

AZADOSE 600 mg, comprimés pelliculés

B/8 (CIP : 34009 343 337 2 9)

Laboratoire PFIZER

DCI	azithromycine
Code ATC (2015)	J01FA10 (Macrolides)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none"> « [...] Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé. Surinfections des bronchites aiguës, Exacerbations des bronchites chroniques, Infections stomatologiques. [...] » <p>ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANT, poudre pour suspension buvable</p> <ul style="list-style-type: none"> « [...] Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé, chez l'enfant à partir de 3 ans. [...] » <p>ZITHROMAX monodose 250 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> « [...] Urétrites et cervicites non gonococciques dus à Chlamydiae trachomatis. La capacité d'un traitement par azithromycine d'éradiquer une tréponématose non diagnostiquée n'a pas été évaluée » <p>AZADOSE 600 mg, comprimé</p> <ul style="list-style-type: none"> « [...] Prophylaxie des infections à Mycobacterium avium-intracellulaire (MAC), chez les patients infectés par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) [...] »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	ZITHROMAX 250 mg , comprimé pelliculé : 28/06/1999 ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANT , poudre pour suspension buvable : 12/04/2001 ZITHROMAX monodose 250 mg : 28/06/1999 AZADOSE 600 mg , comprimé : 29/05/1997 Etude PASS en cours : La soumission du rapport final de l'étude au PRAC et à la FDA est prévue pour le mois de novembre 2016. Des modifications de RCP sont survenues depuis le dernier examen de la Commission (cf. Annexe 1).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2015 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J01 Antibactérien à usage systémique J01F Macrolides, Lincosamides, Streptogramines J01FA Macrolides J01FA10 Azithromycine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande de renouvellement conjoint des spécialités à base d'azithromycine commercialisées par le laboratoire PFIZER, réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 02/02/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 16/02/2011 la Commission a considéré que le SMR de l'ensemble des spécialités à base d'azithromycine était important dans les indications de l'AMM, à l'exception de l'indication « surinfection des bronchites aiguës » de la spécialité ZITHROMAX 250 mg dont le SMR est insuffisant. D'après le laboratoire, une demande de suppression de cette indication a été déposée auprès de l'ANSM.

Un signal de tolérance a été évalué par le PRAC¹ en 2014 et la FDA² concernant le risque d'événements cardiaques mortels, soulevé par les résultats d'une étude observationnelle (cf. paragraphe 4.2.). Etant donné que les données disponibles ont été considérées comme insuffisantes à ce stade pour pouvoir conclure, une étude observationnelle additionnelle a été mise en place dont les résultats finaux sont attendus en 2016.

¹ EMA. Azithromycin :Signal of potentially fatal heart events. PRAC recommendation. [internet]. Publié le 3/12/2013, Consulté le 02/09/2015. Disponible sur : http://db.cbg-meb.nl/veegactie/csp/Azithromycine_jul2014.pdf

² FDA. Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms [internet]. Publié le 3/12/2013, Consulté le 02/09/2015. Disponible sur : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm341822.htm>

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

3.1.1 ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'azithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles:

- angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- surinfections des bronchites aiguës,
- exacerbations des bronchites chroniques,
- infections stomatologiques.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

3.1.2 ZITHROMAX MONODOSE 250 mg, comprimé pelliculé

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'azithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles:

- urétrites et cervicites non gonococciques dus à *Chlamydiae trachomatis*.

La capacité d'un traitement par azithromycine d'éradiquer une tréponématose non diagnostiquée n'a pas été évaluée.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

3.1.3 ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'azithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles:

- angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé, chez l'enfant à partir de 3 ans.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

3.1.4 AZADOSE 600 mg, comprimé pelliculé

« Azadose est indiqué, dans la prophylaxie des infections à *Mycobacterium avium-intracellulaire* (MAC), chez les patients infectés par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) et présentant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm³.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

03.3 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« [...] Prolongation de l'intervalle QT

Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec les macrolides, dont l'azithromycine (voir rubrique 4.8 du RCP). Dans la mesure où les situations suivantes peuvent amener à un risque accru d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointes) susceptible d'entraîner un décès, la prudence est de rigueur lors du traitement par azithromycine de patients :

- Présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté.
- Recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5 du RCP).
- Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave.

Les femmes et les patients âgés peuvent aussi être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT. [...]»

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{3,4}. La Commission a par ailleurs identifié d'autres données pertinentes pour son évaluation^{5,6}.

Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

4.2.1 Données issues des études observationnelles – tolérance cardiovasculaire

Une alerte de tolérance a été émise par la FDA en 2012 concernant une possible augmentation du de la mortalité cardiovasculaire, suite à la publication des résultats d'une étude de cohorte effectuée chez les usagers du Medicaid au Tennessee⁷. Dans cette étude les patients sous azithromycine avaient une moyenne d'âge de 49 ans.

Deux autres études évaluant la tolérance cardiovasculaire de l'azithromycine ont été publiées par la suite^{8,9}. Ces deux études suggèrent que le risque cardiovasculaire ne concernerait pas les populations jeunes et en bonne santé. Une étude de cohorte rétrospective¹⁰ a également été effectuée.

Les résultats de l'ensemble de ces études suggèrent que l'effet sur l'intervalle QT de l'azithromycine a parfois des conséquences mortelles. Chez les patients ayant des facteurs de risque (cf. paragraphe 3.3), le RCP des spécialités à base d'azithromycine préconise une surveillance renforcée.

Au niveau européen, le PRAC a conclu que des études supplémentaires avec notamment une puissance et un contrôle adéquat des facteurs de confusion étaient nécessaires afin de confirmer le signal. Les résultats de l'étude mise en œuvre seront disponibles en 2016.

³Interventions for the prevention of mycobacterium avium complex in adults and children with HIV. The Cochrane library 2013, Issue 4.

⁴Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz et al. Azithromycin : A new concept in adjuvant treatment of periodontis. European Journal of Pharmacology 705 2013 135-139

⁵van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, Habraken H, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cité 28 août 2015]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004406.pub3/abstract>

⁶Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 9. [DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub3]

⁷Ray WA, Murray KT, Hall K, Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N Engl J Med, 17 mai 2012, 366:1881-1890

⁸Svanström H, Pasternak B, Hviid A., Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. N Engl J Med, 2 mai 2013, 368:1704-1712

⁹Christine M. Khosropour, Jeffrey D. Capizzi, Sean D. Schafer, James B. Kent, Julia C. Dombrowski, Matthew R. Golden, Lack of Association between Azithromycin and Death from Cardiovascular Causes. N Engl J Med, 15 mai 2014, 370:1961-1962

¹⁰Gowtham A. Rao, Joshua R. Mann, Azza Shoaibi, Charles Lee Bennett, Georges Nahhas, S. Scott Sutton, Sony Jacob, Scott M. Strayer, Azithromycin and Levofloxacin Use and Increased Risk of Cardiac Arrhythmia and Death. Annals of family medicine, Mars-avril 2014, vol 12 n°2:127-127

4.2.2 Données de pharmacovigilance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} mai 2011 au 30 avril 2014). Dans cette période, il est estimé qu'un total de 102 337 790 patients ont été exposés à l'azithromycine sous la forme des spécialités commercialisées par Pfizer. Le tableau ci-après montre un résumé des notifications reçues pendant la période.

Tableau 1. Classes système-organe (SOC) et termes préférentiels (PT) avec le plus grande nombre de notifications.

Terme préférentiel (PT) MedDRA	Nombre de notifications	Nombre d'événements graves
SOC Top 1: Troubles gastro-intestinaux	Total 2028 Cas	
Diarrhées	795	93
Vomissements	524	44
Nausées	350	58
Douleurs abdominales	292	58
Douleurs abdominales hautes	151	17
SOC Top 2: Blessures, empoisonnement et complications liées à la procédure	Total 1928 Cas	
Utilisation hors-AMM	694	20
Erreur dans la dose administrée	116	4
Problème d'utilisation	116	3
Surdosage	106	5
Circonstance ou information susceptible de produire une erreur médicamenteuse	104	3
SOC Top 3: Troubles généraux et problèmes du site d'administration	Total 1162 Cas	
Médicament non efficace	291	80
Malaise	124	34
Pyrexie	123	46
Asthénie	66	23
Interaction médicamenteuse	65	44
SOC Top 4: Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Total 1009 Cas	
Rash	326	52
Urticaire	172	32
Prurit	158	25
Erythème	99	14
Eruption due à des médicaments	71	16
SOC Top 5: Troubles du système nerveux	Total 670 Cas	
Étourdissements	153	51
Maux de tête	138	49
Dysgueusie	76	8
Hypoesthésie	55	15
Agueusie	48	16

Tableau 2. Données de pharmacovigilance pour la tolérance cardiovasculaire

Terme préférentiel (PT) MedDRA	Nombre de notifications	Nombre d'événements graves
Palpitations	71	23
Arythmies	25	16
Tachycarde	21	9
Arrêt cardiaque	18	18
Infarctus du myocarde	15	15
Tachycarde ventriculaire	15	15
Augmentation de la fréquence cardiaque	30	16
Prolongement de l'intervalle QT	28	28

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. Annexe 1).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile Automne 2014) :

4.3.1 ZITHROMAX monodose 250 mg, comprimés pelliculés

Cette spécialité a fait l'objet de 90 415 prescriptions. Elle est majoritairement prescrite dans les infections à Chlamydia (sans précision) (28%).

4.3.2 ZITHROMAX 250mg, comprimés pelliculés

Cette spécialité a fait l'objet de 609 402 prescriptions. Elle est majoritairement prescrite dans les pharyngites aiguës (sans précision) (20%).

4.3.3 ZITHROMAX 40mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable

Cette spécialité a fait l'objet de 118 681 prescriptions. Elle est majoritairement prescrite dans les pharyngites aiguës (sans précision) (36,5%).

4.3.4 AZADOSE 600 mg, comprimés pelliculés

Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Angine aiguë à streptocoque du groupe A (SGA)^{11,11,12}

Dans le cadre de la prise en charge des angines aiguës à SGA le traitement recommandé en première intention est l'amoxicilline par voie orale à la dose de 50 mg/kg et par jour chez l'enfant et de 2 g/jour chez l'adulte en 2 prises par jour et pour une durée de 6 jours (Grade B).

En cas d'allergie vraie aux pénicillines sans allergie aux céphalosporines (situation la plus fréquente) : les céphalosporines de 2ème et 3ème génération par voie orale sont recommandées :

- chez l'enfant : cefpodoxime (du fait d'une mauvaise acceptabilité et d'une mauvaise adhérence au traitement les suspensions de céfuroxime-axétil ne sont plus recommandées) ;
- chez l'adulte : céfuroxime-axétil ou cefpodoxime ou céfotiam;

Enfin, en cas de contre-indication à l'ensemble des bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines) : les macrolides (ayant une durée de traitement raccourcie validée par l'AMM) : **azithromycine**, clarithromycine ou josamycine sont recommandés.

4.4.2 Surinfection des bronchites aiguës

Les recommandations actuelles précisent clairement que l'abstention de toute prescription d'antibiotique doit être la règle dans la prise en charge thérapeutique des bronchites aiguës, y compris chez les sujets à risque décrits dans l'AMM. En effet, aucune preuve n'a pu être apportée sur l'intérêt d'un antibiotique dans ce cas, quelle que soit la durée de traitement et quel que soit l'antibiotique utilisé.

4.4.3 Exacerbations des bronchites chroniques^{13,14}

S'agissant d'une pathologie inflammatoire des bronches dont l'origine n'est pas toujours infectieuse (et notamment bactérienne), il convient de ne pas traiter toute exacerbation de Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) par des antibiotiques. L'argument clinique prépondérant en faveur de l'étiologie bactérienne d'une exacerbation de BPCO est la mise en évidence d'une purulence verdâtre franche des crachats. L'indication d'une antibiothérapie repose également sur le stade de la BPCO apprécié, en l'absence de résultats d'EFR, sur l'existence et l'importance d'une dyspnée, toujours évaluée en dehors de toute exacerbation. Les macrolides restent recommandés en première intention parmi d'autres molécules dont l'amoxicilline, chez les patients atteints de BPCO avec dyspnée d'effort et/ou VEMS<50 %, en présence d'expectoration purulente.

4.4.4 Urétrites et cervicites non gonococciques dus à *Chlamydiae trachomatis*¹⁵.

La prise en charge d'une infection confirmée par *Chlamydiae trachomatis* comprend l'instauration d'une antibiothérapie, la notification des partenaires sexuels et la recommandation d'abstinence sexuelle jusqu'à la guérison de ces derniers et du cas index.

Chez un patient symptomatique, le traitement doit être instauré sans attendre la confirmation microbiologique. Les infections non compliquées peuvent être traitées par azithromycine 1 g en dose unique ou doxycycline aux posologies recommandées dans le RCP.

¹¹SPIILF. Recommandations de bonnes pratiques-Novembre 2011 : Antibiothérapie par voie générale en pratique courante au cours des infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant.

¹²Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2012 Nov;55(10):e86-e102

¹³AFSSAPS 2010 : Mise au point : Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte

¹⁴HAS. Guide du parcours de soins : Bronchopneumopathie chronique obstructive. Juin 2014.

¹⁵SIGN. Management of genital Chlamydia trachomatis infection. Mars 2009.

4.4.5 Infections stomatologiques

Chez l'adulte, à la fonction rénale normale, les antibiotiques recommandés en première intention sont¹⁶:

- amoxicilline, 2 g par jour en deux prises pendant 7 jours
- ou **azithromycine, 500 mg par jour en une prise pendant 3 jours**,
- ou clarithromycine, 1000 mg par jour en deux prises pendant 7 jours,
- ou spiramycine, 9 MUI par jour en trois prises pendant 7 jours,
- ou clindamycine, 1200 mg par jour en deux prises pendant 7 jours.

Le traitement de certaines infections stomatologiques ne relevé pas d'une antibiothérapie : p.ex. les caries, les pulpopathies, les complications périapicales, les parodontites chroniques et les mucosites péri-implantaires. L'antibiothérapie en cas d'abcès parodontal, péri-implantite ou cellulite chronique, n'est recommandée que chez les patients immunodéprimés ou à haut risque d'endocardite infectieuse.

4.4.6 Infections à mycobacterium avium-intracellulaire (MAC), chez les patients infectés par le VIH

D'après le rapport du CNS et ARNS de juillet 2013¹⁷, chez les patients profondément immunodéprimés pour lesquels le traitement antirétroviral et la surveillance clinique rapprochée permettent de débiter précocement une thérapie curative dès positivité de l'hémoculture (réalisée systématiquement à moins de 100 CD4/mm³ lors de la prise en charge initiale), un traitement par azithromycine n'est plus systématique en prophylaxie primaire (préventive sans infection manifeste).

En prophylaxie secondaire (thérapie suppressive après une infection manifeste), le traitement d'entretien repose sur clarithromycine 1 g/j et ethambutol 15 mg/kg/j.

L'azithromycine est une alternative à la clarithromycine en cas d'interactions ou d'intolérance.

¹⁶AFSSAPS. Prescription des antibiotiques en odontologie ou stomatologie. Juillet 2011

¹⁷Rapport du CNS et ARNS sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Juillet 2013.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 16/02/2011 ne doivent pas être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique (SGA) chez l'adulte (ZITHROMAX 250 mg) et enfant à partir de 3 ans (ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANT) en alternative au traitement par bêta-lactamines

▀ Les angines à SGA évoluent le plus souvent favorablement en 3-4 jours même en l'absence de traitement antibiotique. Cependant, elles peuvent donner lieu à des complications potentiellement graves (syndromes post-streptococciques: rhumatisme articulaire aigu, glomérulonéphrite aiguë), et complications septiques loco-régionales dont la prévention justifie la mise en œuvre d'une antibiothérapie.

▀ Il s'agit d'un traitement préventif des complications infectieuses locorégionales ou non suppuratives.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▀ Il existe des alternatives lorsque les bêta-lactamines ne peuvent pas être utilisées, notamment les autres macrolides.

▀ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZITHROMAX 250 mg et ZITHROMAX 40mg/ml ENFANT reste important dans les angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.

5.1.2 Surinfections des bronchites aiguës

▀ Les bronchites aiguës sont d'origine virale ou viro-bactérienne, et bénigne. Elles ont un potentiel de gravité : aux âges extrêmes de la vie; par une diffusion éventuelle des lésions aux bronchioles; par leur survenue chez l'insuffisant respiratoire ou cardiaque; par les séquelles (rares) qu'elles peuvent entraîner (bronchectasies, bronchiolite oblitérante).

▀ Le traitement antibiotique n'a pas démontré d'impact sur l'évolution des bronchites aiguës.

▀ Le rapport efficacité/effet indésirables est insuffisant.

▀ Il existe des alternatives, notamment le traitement symptomatique.

▀ Le traitement antibiotique n'a pas de place dans le traitement des bronchites aiguës.

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par ZITHROMAX 250 mg reste insuffisant dans les surinfections des bronchites aiguës.

5.1.3 Exacerbations des bronchites chroniques d'origine bactérienne

▀ Les exacerbations des bronchites chroniques d'origine bactérienne ont un impact considérable sur la qualité de vie et peuvent avoir des complications comme l'hypoxémie. Les épisodes d'origine infectieuse ont une réponse inflammatoire augmentée.

▀ Il s'agit d'un traitement curatif.

▀ Le rapport efficacité/effet indésirables est important

▀ Il existe des alternatives, notamment l'amoxicilline et les autres macrolides.

▀ Il s'agit d'un traitement de première intention.

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par ZITHROMAX 250 mg comprimé pelliculé reste important dans les exacerbations sévères des bronchites

chroniques d'origine bactérienne (stade III) avec expectoration franchement purulente verdâtre.

5.1.4 Infections stomatologiques

- ▶ Ces affections se caractérisent par une évolution potentiellement grave ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Il s'agit d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par ZITHROMAX 250 mg comprimé pelliculé reste important dans les infections stomatologiques.

5.1.5 Urétrites et cervicites non gonococciques dus à *Chlamydiae trachomatis*.

- ▶ Ces affections se caractérisent par une évolution potentiellement grave et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Il s'agit d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par ZITHROMAX monodose 250 mg reste important dans les urétrites et cervicites non gonococciques dus à *Chlamydiae trachomatis*.

5.1.6 Infections à *Mycobacterium avium-intracellulaire* (MAC) chez les patients infectés par le VIH

- ▶ Ces affections se caractérisent par une évolution potentiellement grave et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Il s'agit d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de seconde intention.

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par AZADOSE 600 mg reste important dans cette indication.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM excepté dans les surinfections des bronchites aiguës.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Demande de données**

La Commission souhaite être destinataire des résultats des études demandées par le PRAC et la FDA sur le risque cardiovasculaire de l'azithromycine ainsi que de toute autre donnée pertinente dans l'évaluation ce risque.

Annexe 1. Modifications du RCP survenues depuis le dernier renouvellement d'inscription

- **ZITHROMAX 250 mg**, comprimé pelliculé

RCP en vigueur lors de la réévaluation	Dernier RCP en vigueur
<p>4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u></p> <p>Adulte</p> <ul style="list-style-type: none">• angines , infections stomatologiques : 500 mg (2 comprimés) par jour pendant 3 jours.• Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité, dans ces indications, plusieurs jours après la dernière prise.• surinfections des bronchites aiguës, exacerbations des bronchites chroniques : 500 mg (2 comprimés) le premier jour puis 250 mg (1 comprimé) les 4 jours suivants. La durée de traitement sera de 5 jours.• pas de modification de posologie chez le sujet âgé.• même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et Précautions particulières d'emploi).	<p>4.2. Posologie et mode d'administration Posologie Adulte</p> <ul style="list-style-type: none">• angines , infections stomatologiques : 500 mg (2 comprimés) par jour pendant 3 jours.• Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité, dans ces indications, plusieurs jours après la dernière prise.• surinfections des bronchites aiguës, exacerbations des bronchites chroniques : 500 mg (2 comprimés) le premier jour puis 250 mg (1 comprimé) les 4 jours suivants. La durée de traitement sera de 5 jours. <p>Modifications :</p> <ul style="list-style-type: none">• Sujet âgé : la posologie recommandée est la même que chez le patient adulte. Les patients âgés pouvant présenter des conditions pro-arythmogènes, la prudence est particulièrement recommandée en raison du risque d'apparition d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes (voir rubrique 4.4) pas de modification de posologie chez le sujet âgé.• même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (cf. voir rubrique 4.4 Mises en garde et Précautions particulières d'emploi).
<p>4.3. Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none">• antécédents de réaction allergique à l'azithromycine ou à tout autre macrolide,• association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions),• association avec le cisapride (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).	<p>4.3. Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none">• antécédents de réaction allergique à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout autre macrolide, au kétolide ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1),• association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine (voir rubriques 4.4 et 4.5),• association avec le cisapride (voir rubrique 4.5), <p>Ajout :</p> <ul style="list-style-type: none">• association avec la colchicine (voir rubrique 4.5),• insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

<p>Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE UTILISÉ en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • association avec les agonistes dopaminergiques : bromocriptine, cabergoline, pergolide (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). 	<p>Suppression du paragraphe :</p> <p>Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE UTILISÉ en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • association avec les agonistes dopaminergiques : bromocriptine, cabergoline, pergolide (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min). En l'absence de données chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40ml/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente.</p> <p>Chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne (classe A) à modérée (classe B), il n'y a pas eu de changement marqué de la cinétique sérique de l'azithromycine par rapport à celle de patients aux fonctions hépatiques normales. Chez ces patients, on constate une augmentation de l'élimination urinaire, peut être pour compenser la clairance hépatique réduite. C'est pourquoi aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée.</p> <p>Cependant, parce que le foie est la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique importante ni chez les patients atteints de cholestase sévère.</p> <p>Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques ont été rapportées. La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement.</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p> <p>Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'épisodes de torsades de pointes ont été</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Modification du paragraphe :</p> <p>Prolongation de l'intervalle QT Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec les macrolides, dont l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Dans la mesure où les situations suivantes peuvent amener à un risque accru d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointes) susceptible d'entraîner un décès, la prudence est de rigueur lors du traitement par azithromycine de patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté. • Recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5). • Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie. • Présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave. <p>Les femmes et les patients âgés peuvent aussi être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT.</p> <p>Hypersensibilité Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques (rarement fatales) ont été rapportées. La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement.</p> <p>Réactions cutanées De plus, des réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital telles que des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées. Les patients doivent être prévenus de la surveillance des effets cutanés ainsi que des signes et symptômes évocateurs qui apparaissent généralement dans</p>

observés avec l'azithromycine en association ou en monothérapie. Son utilisation chez des patients présentant un QT long congénital, une hypokaliémie, une bradycardie ou traités par d'autres médicaments allongeant le QT devra être prudente.

les premières semaines de traitement. En cas de symptômes évocateurs (par ex. éruption progressive cutanée souvent associée à des lésions ou cloques au niveau des muqueuses), l'azithromycine doit être immédiatement arrêtée. Il est recommandé de ne pas réintroduire de traitement.

Hépatotoxicité

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère ni chez les patients atteints de cholestase sévère. Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Certains patients pouvaient avoir eu une pathologie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

Des examens de la fonction hépatique devront être réalisés immédiatement en cas de survenue de signes ou de symptômes d'une altération de la fonction hépatique, tels que la survenue d'un développement rapide d'une asthénie associée à un ictère, des urines foncées, une tendance aux des saignements ou une encéphalopathie hépatique. La prise d'azithromycine doit être immédiatement interrompue arrêtée en cas d'apparition de dysfonctions hépatiques.

Diarrhées associées à Clostridium difficile

Des cas de diarrhée associée à Clostridium difficile (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques, y compris l'azithromycine. Leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement par antibiotiques modifie la flore du côlon, conduisant ainsi à une prolifération excessive de C. difficile.

C. difficile produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. Ces souches productrices de toxines augmentent la morbidité et la mortalité, les infections pouvant être réfractaires au traitement antibiotique et nécessiter une colectomie. La présence d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients développant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

Myasthénie

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

Surinfection

Comme avec tous les antibiotiques, la surveillance de signes de surinfection par des organismes non-sensibles, incluant les champignons, est recommandée.

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 rubriques 4.3 et 4.5).

Comme avec tous les antibiotiques, la surveillance de signes de surinfection par des organismes non-sensibles, incluant les champignons, est recommandée.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min), une augmentation de 33% de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée. Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente.

Des cas de diarrhées associées à Clostridium difficile sont rapportés avec l'utilisation de nombreux antibiotiques, dont l'azithromycine. La sévérité de ces diarrhées peut aller jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

En cas d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min), une augmentation de 33% de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée. Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/mn). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/mn, la prescription d'azithromycine doit être prudente.

Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec d'autres macrolides.

Un effet similaire ne peut pas être totalement exclu avec l'azithromycine chez les patients présentant un risque accru de prolongement de la repolarisation cardiaque (voir rubrique 4.8); par conséquent, la prudence est de rigueur lors du traitement de patients :

- Présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté.
- Recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT telles que des antiarythmiques de classes IA et III, le cisapride et la terféridine.
- Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Présentant une bradycardie, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave.

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

Liés aux excipients

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un

	syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladie héréditaire rare).
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisapride : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. - Dihydroergotamine : Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle). - Ergotamine : Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergotamine). <p><u>Associations déconseillées</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage. - Colchicine Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales. - Ciclosporine Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. 	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisapride : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. <p>Ajout :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colchicine : Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales. - Dihydroergotamine (voir rubrique 4.4): Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle). - Ergotamine (voir rubrique 4.4) : Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergotamine). <p><u>Associations déconseillées</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage. <p>Suppression du paragraphe suivant (cf. Association contre-indiquées) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colchicine Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.

- Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Ajout :

- Atorvastatine :

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

- Ciclosporine

Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.

Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.

Suppression :

~~— Anticoagulants oraux~~

~~Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt~~

Ajout :

- Digoxine :

Élévation de la digoxémie par augmentation de l'absorption de la digoxine. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt.

- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, notamment antiarythmiques de classe IA (ex : quinidine), de classe III (ex : amiodarone, sotalol), antipsychotiques (ex : phénothiazines,

pimozide), antidépresseurs tricycliques (ex : citalopram), certaines fluoroquinolones (ex : moxifloxacine, lévofloxacine). L'hypokaliémie (médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (médicaments bradycardisants) ou un allongement pré-existant de l'intervalle QT, congénital ou acquis (voir rubrique 4.4).

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

- **Simvastatine :**

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

- **Antivitamines K**

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

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

Sans objet.

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

Il n'y a pas de données suggérant que l'azithromycine pourrait avoir un effet sur l'aptitude des patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis qu'ils peuvent

	<p>présenter des effets indésirables, tels qu'une sensation vertigineuse, somnolence, certains troubles visuels ou auditifs au cours du traitement par azithromycine. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Infections et infestations : candidose</u> - <u>Affections hématologiques et du système lymphatique : des cas isolés de thrombocytopénie ont été rapportés.</u> - <u>Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, exceptionnellement œdème de Quincke.</u> - <u>Affections psychiatriques : de rares cas d'agressivité, nervosité, agitation, et anxiété ont été rapportés.</u> - <u>Affections du système nerveux : sensations vertigineuses, de rares cas de convulsions ont été rapportés. Rares cas de dysgueusies et/ou dysnosmie pouvant aller jusqu'à l'agueusie et/ou l'anosmie.</u> - <u>Affections de l'oreille et du labyrinthe : de rares cas de troubles de l'audition avec acouphène ou surdité, réversibles dans la majorité des cas ont été rapportés.</u> - <u>Affections cardiaques : rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes.</u> - <u>Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée (rarement sévère), gêne abdominale, pancréatite. De rares cas de colites pseudomembraneuses ont été rapportés.</u> - <u>Affections hépatobiliaires : augmentation des enzymes hépatiques réversible à l'arrêt du traitement. Rares cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique ayant rarement engagé le pronostic vital. Cependant, aucun lien de causalité n'a pu être établi. Des cas isolés d'hépatite cholestatique ont été rapportés.</u> - <u>Affections de la peau et du tissu sous cutané : rash cutané, photosensibilité, urticaire, prurit.</u> - <u>Affections musculo-squelettiques et systémiques : arthralgies.</u> 	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché par systèmes organes et fréquence. Les fréquences de groupe sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; et indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <p>Effets indésirables possiblement ou probablement liés à l'azithromycine selon l'expérience au cours des essais cliniques et la surveillance après la mise sur le marché :</p> <p style="text-align: center;">Tableau</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p> <p>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 le système national de déclaration: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet www.ansm.sante.fr.</p>

<p>4.9 Surdosage</p> <p>Il n'existe pas de données à ce sujet. Conduite à tenir : lavage gastrique et traitement symptomatique.</p>	<p>4.9 Surdosage</p> <p>Les effets indésirables observés avec des doses plus importantes que les doses recommandées étaient similaires à ceux observés aux doses recommandées.</p> <p>Conduite à tenir en cas de surdosage: lavage gastrique et traitement symptomatique.</p>
<p>5.1 Propriété pharmacodynamique</p>	<p>5.1 Propriété pharmacodynamique</p> <p>Identique à la version en vigueur lors du dernier renouvellement avec ajout :</p> <p><u>Électrophysiologie cardiaque :</u></p> <p>L'allongement de l'intervalle QTc a été étudié dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, menée sur 116 volontaires 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. Lorsque l'on compare les résultats observés entre les volontaires sains recevant de la chloroquine associée à l'azithromycine et ceux recevant de la chloroquine seule, il a été observé que les moyennes maximales (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95%) de l'intervalle QTcF étaient augmentées respectivement de 5 (10) ms, de 7 (12) ms et de 9 (14) ms avec des doses d'azithromycine de 500 mg, 1000 mg et 1500 mg.</p>

- ZITHROMAX MONODOSE 250 mg, comprimé pelliculé :

RCP en vigueur lors de la réévaluation	Dernier RCP en vigueur
<p>4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u></p> <p>Adulte</p> <p>1 g, soit 4 comprimés, en une prise unique.</p> <ul style="list-style-type: none"> - pas de modification de posologie chez le sujet âgé. - même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et Précautions particulières d'emploi). <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, en une prise unique journalière.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u></p> <p>Adulte</p> <p>1 g, soit 4 comprimés, en une prise unique.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Sujet âgé</i> : la posologie recommandée est la même que chez le patient adulte. Les patients âgés pouvant présenter des conditions pro-arythmogènes, La prudence est particulièrement recommandée en raison du risque d'apparition d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes (voir rubrique 4.4). - même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (voir rubrique 4.4). <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, en une prise unique journalière</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> -antécédents de réaction allergique à l'azithromycine ou à tout autre macrolide, -association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions), -association avec le cisapride (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). <p>Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE UTILISÉ en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> -association avec les agonistes dopaminergiques : bromocriptine, cabergoline, pergolide (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). 	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • antécédents de réaction allergique à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout autre macrolide, au kétolide ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1), • association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine (voir rubriques 4.4 et 4.5), • association avec le cisapride (voir rubrique 4.5), • association avec la colchicine (voir rubrique 4.5), • insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min).</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Prolongation de l'intervalle QT</u> Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de</p>

En l'absence de données chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40ml/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente.

Chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne (classe A) à modérée (classe B), il n'y a pas eu de changement marqué de la cinétique sérique de l'azithromycine par rapport à celle de patients aux fonctions hépatiques normales.

Chez ces patients, on constate une augmentation de l'élimination urinaire, peut-être pour compenser la clairance hépatique réduite. C'est pourquoi aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée.

Cependant, parce que le foie est la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique importante ni chez les patients atteints de cholestase sévère.

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques ont été rapportées.

La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'épisodes de torsades de pointes ont été observés avec l'azithromycine en association ou en monothérapie. Son utilisation chez des patients présentant un QT long congénital, une hypokaliémie, une bradycardie ou traités par d'autres médicaments allongeant le QT devra être prudente.

l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec les macrolides, dont l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Dans la mesure où les situations suivantes peuvent amener à un risque accru d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointes) susceptible d'entraîner un décès, la prudence est de rigueur lors du traitement par azithromycine de patients :

- Présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté.
- Recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).
- Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave.

Les femmes et les patients âgés peuvent aussi être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT.

Hypersensibilité

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques (rarement fatales) ont été rapportées.

La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement.

Réactions cutanées

De plus, des réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital telles que des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées. Les patients doivent être prévenus de la surveillance des effets cutanés ainsi que des signes et symptômes évocateurs qui apparaissent généralement dans les premières semaines de traitement. En cas de symptômes évocateurs (par ex. éruption progressive cutanée souvent associée à des lésions ou cloques au niveau des muqueuses), l'azithromycine doit être immédiatement arrêtée. Il est recommandé de ne pas réintroduire ce traitement.

Hépatotoxicité

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une

insuffisance hépatique sévère ni chez les patients atteints de cholestase sévère. Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Certains patients pouvaient avoir eu une pathologie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

Des examens de la fonction hépatique devront être réalisés immédiatement en cas de survenue de signes ou de symptômes d'une altération de la fonction hépatique, tels que la survenue rapide d'une asthénie associée à un ictère, des urines foncées, une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique. La prise d'azithromycine doit être immédiatement interrompue en cas d'apparition de dysfonction hépatique.

Diarrhées associées à *Clostridium difficile*

Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques y compris l'azithromycine. Leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement par antibiotiques modifie la flore du côlon, conduisant ainsi à une prolifération excessive de *C. difficile*.

C. difficile produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. Ces souches productrices de toxines augmentent la morbidité et la mortalité, les infections pouvant être réfractaires au traitement antibiotique et nécessiter une colectomie. La présence d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients développant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques.

Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

Myasthénie

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

Surinfection

Comme avec tous les antibiotiques, la surveillance de signes de surinfection par des organismes non-sensibles, incluant les champignons, est recommandée.

Dérivés de l'ergot de seigle

En cas de traitement par les dérivés de l'ergot de seigle, certains

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

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ **Cisapride**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ **Dihydroergotamine**

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

+ **Ergotamine**

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergotamine).

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

- **Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques**

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 rubriques 4.3 et 4.5).

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min), une augmentation de 33% de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée.

Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente.

Liés aux excipients

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Associations contre-indiquées

+ **Cisapride**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ **Colchicine**

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

+ **Dihydroergotamine (voir rubrique 4.4)**

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

+ **Ergotamine (voir rubrique 4.4)**

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de

(bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide).

Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

- **Colchicine**

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Ciclosporine**

Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.

+ **Anticoagulants oraux**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergotamine).

Associations déconseillées

+ **Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques**

(Bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide).

Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Atorvastatine :**

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

+ **Ciclosporine**

Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.

Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.

+ **Digoxine :**

Élévation de la digoxémie par augmentation de l'absorption de la digoxine.

Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt

- **Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes,** notamment antiarythmiques de classe IA (ex : quinidine), de classe III (ex : amiodarone, sotalol), antipsychotiques (ex : phénothiazines, pimozide), antidépresseurs tricycliques (ex : citalopram), certaines fluoroquinolones (ex : moxifloxacine, lévofloxacine). L'hypokaliémie (médicaments hypokaliémiant) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (médicaments bradycardisants) ou un allongement pré-existant de l'intervalle QT, congénital ou acquis (voir rubrique 4.4).

	<p>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p>Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.</p> <p>+ Simvastatine : Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.</p> <p>Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.</p> <p>+ Antivitamines K</p> <p>Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.</p> <p>Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.</p> <p><u>Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR</u></p> <p>De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>1^{er} trimestre :</p> <p>Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine</p>	<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>1^{er} trimestre :</p> <p>Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine</p>

<p>au cours du premier trimestre de la grossesse. En effet, bien que les données animales chez le rongeur ne mettent pas en évidence d'effet malformatif, les données cliniques sont insuffisantes.</p> <p>A partir du second trimestre :</p> <p>En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'azithromycine peut être envisagée à partir du second trimestre de la grossesse si besoin. En effet, bien qu'elles soient limitées, les données cliniques sont rassurantes en cas d'exposition au-delà du premier trimestre.</p>	<p>au cours du premier trimestre de la grossesse. En effet, bien que les données animales chez le rongeur ne mettent pas en évidence d'effet malformatif, les données cliniques sont insuffisantes.</p> <p>A partir du second trimestre :</p> <p>En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'azithromycine peut être envisagée à partir du second trimestre de la grossesse si besoin. En effet, bien qu'elles soient limitées, les données cliniques sont rassurantes en cas d'utilisation au-delà du premier trimestre.</p>
<p>4.7. Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Sans objet.</p>	<p>4.7. Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Il n'y a pas de données suggérant que l'azithromycine pourrait avoir un effet sur l'aptitude des patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter des effets indésirables, tels qu'une sensation vertigineuse, somnolence, certains troubles visuels ou auditifs au cours du traitement par azithromycine. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infections et infestations : candidose - Affections hématologiques et du système lymphatique : des cas isolés de thrombocytopenie ont été rapportés. - Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, exceptionnellement œdème de Quincke. - Affections psychiatriques : de rares cas d'agressivité, nervosité, agitation et anxiété ont été rapportés. - Affections du système nerveux : sensations vertigineuses, de rares cas de convulsions ont été rapportés. Rares cas de dysgueusies et/ou dysnosmie pouvant aller jusqu'à l'agueusie et/ou l'anosmie. - Affections de l'oreille et du labyrinthe : de rares cas de troubles de l'audition avec acouphène ou surdité, réversibles dans la majorité des 	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché par systèmes organes et fréquence. Les fréquences de groupe sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; et indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <p>Effets indésirables possiblement ou probablement liés à l'azithromycine selon l'expérience au cours des essais cliniques et la surveillance après la mise sur le marché :</p> <p style="text-align: center;">TABLEAU</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du</p>

<p>cas ont été rapportés.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Affections cardiaques : rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes. - Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée (rarement sévère), gêne abdominale, pancréatite. De rares cas de colites pseudomembraneuses ont été rapportés. - Affections hépatobiliaires : augmentation des enzymes hépatiques réversibles à l'arrêt du traitement. Rares cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique ayant rarement engagé le pronostic vital. Cependant, aucun lien de causalité n'a pu être établi. Des cas isolés d'hépatite cholestatique ont été rapportés. - Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash cutané, photosensibilité, urticaire, prurit. - Affections musculo-squelettiques et systémiques : arthralgies. 	<p>médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet www.ansm.sante.fr.</p>
<p>4.9 Surdosage Il n'existe pas de données à ce sujet. Conduite à tenir : lavage gastrique et traitement symptomatique.</p>	<p>4.9 Surdosage Les effets indésirables observés avec des doses plus importantes que les doses recommandées étaient similaires à ceux observés aux doses recommandées. Conduite à tenir en cas de surdosage: lavage gastrique et traitement symptomatique.</p>
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, code ATC : J01FA10 (J : Anti-infectieux). Antibiotique de la famille des macrolides. L'azithromycine est la première molécule de la classe des antibiotiques des azalides (famille des macrolides). L'azithromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, code ATC : J01FA10 (J : Anti-infectieux). Antibiotique de la famille des macrolides. L'azithromycine est la première molécule de la classe des antibiotiques des azalides (famille des macrolides). L'azithromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.</p>

Spectre d'activité antibactérienne

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S \leq 0,5 mg/l et R > 4 mg/l

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU

Spectre d'activité antibactérienne

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S \leq 0,5 mg/l et R > 4 mg/l

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU

Ajout du paragraphe

Électrophysiologie cardiaque :

L'allongement de l'intervalle QTc a été étudié dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, menée sur 116 volontaires 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. Lorsque l'on compare les résultats observés entre les volontaires sains recevant de la chloroquine associée à l'azithromycine et ceux recevant de la chloroquine seule, il a été observé que les moyennes maximales (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95%) de l'intervalle QTcF étaient augmentées respectivement de 5 (10) ms, de 7 (12) ms et de 9 (14) ms avec des doses d'azithromycine de 500 mg, 1000 mg et 1500 mg.

- ZITHROMAX 40 mg/ml Enfants, poudre pour suspension buvable:

RCP en vigueur lors de la réévaluation	Dernier RCP en vigueur
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Posologie</u></p> <p>Enfants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 mg/kg/jour, en une prise unique journalière, sans dépasser la posologie adulte (500 mg/jour), pendant 3 jours. <p>Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité plusieurs jours après la dernière prise.</p> <p>Même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (cf. rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi).</p> <p><u>Mode d'administration :</u></p> <p>Le traitement se déroule sur 3 jours avec une seule prise par jour.</p> <p>La suspension buvable peut être administrée pendant ou en dehors des repas.</p> <p>Administrer uniquement après reconstitution de la suspension : ajouter à la poudre contenue dans le flacon une quantité suffisante d'eau mesurée à l'aide du godet-verseur. Mettre en place le bouchon-adaptateur.</p> <p>La seringue s'introduit dans le bouchon adaptateur.</p> <p>Il est nécessaire d'agiter le flacon avant chaque utilisation.</p> <p>La dose à administrer doit être prélevée à l'aide de la seringue pour administration orale graduée en kg. Ainsi le poids indiqué correspond à la dose pour une prise.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En dessous de 25 kg : la posologie journalière est variable selon le poids de l'enfant (20 mg/kg/j). Par exemple, la graduation 15 sur la seringue correspond à la dose à administrer pour un enfant de 15 kg • A partir de 25 kg et au-delà : dans tous les cas, la posologie journalière est fixe (500 mg/jour) ce qui correspond à la graduation 	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Posologie</u></p> <p><u>Enfants</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg/kg/jour, en une prise unique journalière, sans dépasser la posologie adulte (500 mg/jour), pendant 3 jours. <p>Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité plusieurs jours après la dernière prise.</p> <p>Même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (voir rubrique 4.4.).</p> <p><u>Mode d'administration :</u></p> <p>Le traitement se déroule sur 3 jours avec une seule prise par jour.</p> <p>La suspension buvable peut être administrée pendant ou en dehors des repas.</p> <p>Administrer uniquement après reconstitution de la suspension.</p> <p>Reconstitution de la suspension buvable</p> <ol style="list-style-type: none">  Agiter vigoureusement le flacon afin de détacher la poudre du fond. Ouvrir le flacon en exerçant une forte pression sur le bouchon et en le tournant en même temps (bouchon de sécurité).  Remplir le godet verseur joint avec de l'eau jusqu'au trait indiqué.

« 25 kg = dose max/jour » sur la seringue.



4. Verser le contenu du godet-verseur dans le flacon contenant la poudre (1 seule fois)
5. Séparer le bouchon adaptateur de la seringue graduée et bien enfoncer celui-ci dans le flacon.
6. Refermer le flacon avec le bouchon de sécurité.
7. Agiter vigoureusement le flacon plusieurs fois jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène.

Administration du médicament

1. Agiter la suspension buvable avant chaque prise.
2. Ouvrir le bouchon de sécurité du flacon.



3. Introduire la seringue pour administration orale dans le bouchon adaptateur et retourner l'ensemble flacon+seringue pour administration orale en maintenant l'ensemble en position verticale.
4. Aspirer la dose prescrite par le médecin à l'aide de la seringue pour administration orale. Elle est graduée en kg. Ainsi, le poids indiqué par les graduations correspond à la dose pour une prise.
 - Si l'enfant pèse moins de 25 kg : la posologie journalière est variable selon le poids de l'enfant (20 mg/kg/j).
 - Par exemple, la graduation 15 sur la seringue correspond à la dose à administrer pour un enfant de 15 kg, et la graduation 20 sur la seringue correspond à la dose à administrer pour un enfant de 20 kg.
 - Si l'enfant pèse 25 kg ou plus : dans tous les cas, la posologie journalière est fixe (500 mg/jour) ce qui correspond à la graduation « 25 kg = dose max/jour » sur la seringue.
5. Retirer la seringue pour administration orale du flacon et administrer le médicament à l'enfant.
6. Fermer le flacon en vissant à fond le bouchon de sécurité.



7. Rincer la seringue pour administration orale à l'eau après utilisation, puis la ranger dans la boîte.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ en cas de :

- antécédents de réaction allergique à l'azithromycine ou à tout autre macrolide,
- association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions),
- association avec le cisapride (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE UTILISÉ en cas de :

- + association avec les agonistes dopaminergiques : bromocriptine, cabergoline, pergolide (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ en cas de :

- antécédents de réaction allergique à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout autre macrolide, au kétolide ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1),
- association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine (voir rubriques 4.4 et 4.5),
- association avec le cisapride (voir rubrique 4.5),
- association avec la colchicine (voir rubrique 4.5),
- insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/mn). En l'absence de données chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40ml/mn, la prescription d'azithromycine doit être prudente.

Chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne (classe A) à modérée (classe B), il n'y a pas eu de changement marqué de la cinétique sérique de l'azithromycine par rapport à celle de patients aux fonctions hépatiques normales.

Chez ces patients, on constate une augmentation de l'élimination urinaire, peut-être pour compenser la clairance hépatique réduite. C'est pourquoi aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée.

Cependant, parce que le foie est la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique importante ni chez les patients

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Prolongation de l'intervalle QT

Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec les macrolides, dont l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Dans la mesure où les situations suivantes peuvent amener à un risque accru d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointes) susceptible d'entraîner un décès, la prudence est de rigueur lors du traitement par azithromycine de patients :

- Présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté.
- Recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).
- Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie

atteints de cholestase sévère.

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques ont été rapportées.

La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'épisodes de torsades de pointes ont été observés avec l'azithromycine en association ou en monothérapie. Son utilisation chez des patients présentant un QT long congénital, une hypokaliémie, une bradycardie ou traités par d'autres médicaments allongeant le QT devra être prudente.

En raison de la présence de glucose et de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Ce médicament contient 774,16 mg de saccharose par ml : en tenir compte dans la ration journalière.

Ce médicament contient 1,472 mg de sodium par ml : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave.

Les femmes et les patients âgés peuvent aussi être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT.

Hypersensibilité

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques (rarement fatales) ont été rapportées. La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement.

Réactions cutanées

De plus, des réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital telles que des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées. Les patients doivent être prévenus de la surveillance des effets cutanés ainsi que des signes et symptômes évocateurs qui apparaissent généralement dans les premières semaines de traitement. En cas de symptômes évocateurs (par ex. éruption progressive cutanée souvent associée à des lésions ou cloques au niveau des muqueuses), l'azithromycine doit être immédiatement arrêtée. Il est recommandé de ne pas réintroduire ce traitement.

Hépatotoxicité

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère ni chez les patients atteints de cholestase sévère. Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Certains patients pouvaient avoir eu une pathologie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

Des examens de la fonction hépatique devront être réalisés immédiatement en cas de survenue de signes ou de symptômes d'une altération de la fonction hépatique, tels que la survenue rapide d'une asthénie associée à un ictère, des urines foncées, une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique. La prise d'azithromycine doit être immédiatement interrompue en cas d'apparition de dysfonction hépatique.

Diarrhées associées à *Clostridium difficile*

Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques y compris

l'azithromycine. Leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement par antibiotiques modifie la flore du côlon, conduisant ainsi à une prolifération excessive de *C. difficile*.

C. difficile produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. Ces souches productrices de toxines augmentent la morbidité et la mortalité, les infections pouvant être réfractaires au traitement antibiotique et nécessiter une colectomie. La présence d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients développant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

Myasthénie

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

Surinfection

Comme avec tous les antibiotiques, la surveillance de signes de surinfection par des organismes non-sensibles, incluant les champignons, est recommandée.

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 rubriques 4.3 et 4.5).

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min), une augmentation de 33% de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée.

Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40

	<p>ml/min, la prescription d'azithomycine doit être prudente.</p> <p><u>Liés aux excipients</u></p> <p>Ce médicament contient du saccharose et du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.</p> <p>Ce médicament contient 3,87 g de saccharose pour 5 ml de suspension reconstituée, dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète</p> <p>Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par ml de suspension, c'est-à-dire « sans sodium ».</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisapride Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. - Dihydroergotamine Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle). - Ergotamine Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergotamine) <p><u>Associations déconseillées</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage. - Colchicine 	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisapride Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. <p>Ajout :</p> <p>+ Colchicine</p> <p>Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dihydroergotamine (voir rubrique 4.4) Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle). - Ergotamine (voir rubrique 4.4) Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergotamine). <p><u>Associations déconseillées</u></p>

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Ciclosporine**

Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide

- **Anticoagulants oraux**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque.

Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

- **Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques**

(Bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide)

Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

Suppression du paragraphe suivant :

Colchicine

~~Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.~~

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Atorvastatine**

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

- **Ciclosporine**

Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.

Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.

+ **Digoxine :**

Élévation de la digoxémie par augmentation de l'absorption de la digoxine.

Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt.

- **Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes,**

notamment antiarythmiques de classe IA (ex : quinidine), de classe III (ex : amiodarone, sotalol), antipsychotiques (ex : phénothiazines, pimozide), antidépresseurs tricycliques (ex : citalopram), certaines fluoroquinolones (ex : moxifloxacine, lévofloxacine). L'hypokaliémie (médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (médicaments bradycardisants) ou un allongement pré-existant de l'intervalle QT,

	<p>congénital ou acquis (voir rubrique 4.4).</p> <p>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p>Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.</p> <p>+ Simvastatine : Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.</p> <p>Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.</p> <p>+ Antivitamines K</p> <p>Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.</p> <p>Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.</p> <p><u>Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR</u></p> <p>De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>1^{er} trimestre :</p> <p>Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du premier trimestre de la grossesse. En effet, bien que les données animales chez le rongeur ne mettent pas en évidence d'effet malformatif, les données cliniques sont insuffisantes.</p>	<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>1^{er} trimestre :</p> <p>Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du premier trimestre de la grossesse. En effet, bien que les données animales chez le rongeur ne mettent pas en évidence d'effet malformatif, les données cliniques sont insuffisantes.</p>

<p>A partir du second trimestre :</p> <p>En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'azithromycine peut être envisagée à partir du second trimestre de la grossesse si besoin. En effet, bien qu'elles soient limitées, les données cliniques sont rassurantes en cas d'exposition au-delà du premier trimestre.</p>	<p>A partir du second trimestre :</p> <p>En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'azithromycine peut être envisagée à partir du second trimestre de la grossesse si besoin. En effet, bien qu'elles soient limitées, les données cliniques sont rassurantes en cas d'utilisation au-delà du premier trimestre.</p>
<p>4.7. Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Sans objet.</p>	<p>4.7. Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Il n'y a pas de données suggérant que l'azithromycine pourrait avoir un effet sur l'aptitude des patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter des effets indésirables, tels qu'une sensation vertigineuse, somnolence, certains troubles visuels ou auditifs au cours du traitement par azithromycine. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infections et infestations : candidose - Affections hématologiques et du système lymphatique : des cas isolés de thrombocytopenie ont été rapportés. - Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, exceptionnellement œdème de Quincke. - Affections psychiatriques : de rares cas d'agressivité, nervosité, agitation et anxiété ont été rapportés. - Affections du système nerveux : sensations vertigineuses, de rares cas de convulsions ont été rapportés. Rares cas de dysgueusies et/ou dysnosmie pouvant aller jusqu'à l'ageusie et/ou l'anosmie. - Affections de l'oreille et du labyrinthe : de rares cas de troubles de l'audition avec acouphène ou surdité, réversibles dans la majorité des cas ont été rapportés. - Affections cardiaques : rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de 	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché par systèmes organes et fréquence. Les fréquences de groupe sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; et indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <p>Effets indésirables possiblement ou probablement liés à l'azithromycine selon l'expérience au cours des essais cliniques et la surveillance après la mise sur le marché :</p> <p style="text-align: center;">TABLEAU</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport</p>

<p>torsades de pointes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée (rarement sévère), gêne abdominale, pancréatite. De rares cas de colites pseudomembraneuses ont été rapportés. - Affections hépatobiliaires : augmentation des enzymes hépatiques réversibles à l'arrêt du traitement. Rares cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique ayant rarement engagé le pronostic vital. Cependant, aucun lien de causalité n'a pu être établi. Des cas isolés d'hépatite cholestatique ont été rapportés. - Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash cutané, photosensibilité, urticaire, prurit. - Affections musculo-squelettiques et systémiques : arthralgies. 	<p>bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet www.anism.sante.fr.</p>
<p>4.9 Surdosage Il n'existe pas de données à ce sujet. Conduite à tenir : lavage gastrique et traitement symptomatique.</p>	<p>4.9 Surdosage Les effets indésirables observés avec des doses plus importantes que les doses recommandées étaient similaires à ceux observés aux doses recommandées. Conduite à tenir en cas de surdosage: lavage gastrique et traitement symptomatique.</p>
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, code ATC : J01FA10 (J : Anti-infectieux). Antibiotique de la famille des macrolides. L'azithromycine est la première molécule de la classe des antibiotiques des azalides (famille des macrolides). L'azithromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique. <u>Spectre d'activité antibactérienne</u></p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, code ATC : J01FA10 (J : Anti-infectieux). Antibiotique de la famille des macrolides. L'azithromycine est la première molécule de la classe des antibiotiques des azalides (famille des macrolides). L'azithromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique. <u>Spectre d'activité antibactérienne</u></p>

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ et $R > 4 \text{ mg/l}$

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ et $R > 4 \text{ mg/l}$

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU

Ajout du paragraphe

Électrophysiologie cardiaque :

L'allongement de l'intervalle QTc a été étudié dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, menée sur 116 volontaires 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. Lorsque l'on compare les résultats observés entre les volontaires sains recevant de la chloroquine associée à l'azithromycine et ceux recevant de la chloroquine seule, il a été observé que les moyennes maximales (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95%) de l'intervalle QTcF étaient augmentées respectivement de 5 (10) ms, de 7 (12) ms et de 9 (14) ms avec des doses d'azithromycine de 500 mg, 1000 mg et 1500 mg.

- AZADOSE® 600mg, comprimé :

RCP en vigueur lors de la réévaluation	Dernier RCP en vigueur
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Mode d'administration</p> <p>Azadose sera administré en dose unique. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Cependant, l'administration avant un repas peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale du produit.</p> <p>Posologie</p> <p><i>Chez l'adulte</i> : Pour la prophylaxie des infections à MAC chez les patients infectés par le VIH la posologie est de 1200 mg une fois par semaine.</p> <p><i>Sujet âgé</i> : La même posologie sera recommandée.</p> <p><i>Insuffisance rénale</i> : La même posologie sera utilisée en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 40 ml/mn).</p> <p>Il n'y a pas de donnée disponible pour les patients atteints d'une insuffisance rénale plus sévère (cf.: précaution d'emploi).</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i> : La dose de 1200 mg par semaine sera utilisée en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée (cf.: précaution d'emploi).</p> <p><i>Enfants</i> : L'efficacité et la tolérance de l'azithromycine dans la prophylaxie des infections à MAC n'ont pas été étudiées chez l'enfant. D'après les données de pharmacocinétique disponibles chez l'enfant, une dose de 20 mg/kg devrait représenter la même exposition que la dose de 1200 mg chez l'adulte, mais avec une concentration maximale supérieure</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Mode d'administration</p> <p>Azadose sera administré en dose unique. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Cependant, l'administration avant un repas peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale du produit.</p> <p>Posologie</p> <p>Chez l'adulte : Pour la prophylaxie des infections à MAC chez les patients infectés par le VIH la posologie est de 1200 mg une fois par semaine.</p> <p><i>Sujet âgé</i> : La même posologie sera recommandée est la même que chez le patient adulte. Les patients âgés pouvant présenter des conditions pro-arythmogènes, la prudence est particulièrement recommandée en raison du risque d'apparition d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes (voir rubrique 4.4).</p> <p><i>Insuffisance rénale</i> : La même posologie sera utilisée en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 40 ml/mn). Il n'y a pas de donnée disponible pour les patients atteints d'une insuffisance rénale plus sévère (voir rubrique 4.4cf.: précaution d'emploi).</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i> : La dose de 1200 mg par semaine sera utilisée en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.4cf.: précaution d'emploi).</p> <p><i>Enfants</i> : L'efficacité et la tolérance de l'azithromycine dans la prophylaxie des infections à MAC n'ont pas été étudiées chez l'enfant. D'après les données de pharmacocinétique disponibles chez l'enfant, une dose de 20 mg/kg devrait représenter la même exposition que la dose de 1200 mg chez l'adulte, mais avec une concentration maximale supérieure</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Ce médicament est contre-indiqué en cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'insuffisance hépatique sévère, • d'antécédents d'allergie à l'azithromycine ou aux autres macrolides, • d'association aux vasoconstricteurs de l'ergot de seigle et au cisapride (cf. : Interactions médicamenteuses). <p>Ce médicament est généralement déconseillé en association à la bromocriptine (cf. : Interactions médicamenteuses).</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • antécédents de réaction allergique à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout autre macrolide, au kétolide ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1), • association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine (voir rubriques 4.4 et 4.5), • association avec le cisapride (voir rubrique 4.5), • association avec la colchicine (voir rubrique 4.5), • insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min). En l'absence de données chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente.

Chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne (classe A) à modérée (classe B), il n'y a pas eu de changement marqué de la cinétique sérique de l'azithromycine par rapport à celle de patients aux fonctions hépatiques normales.

Chez ces patients, on constate une augmentation de l'élimination urinaire, peut-être pour compenser la clairance hépatique réduite. C'est pourquoi aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée.

Dépendant, parce que le foie est la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique importante ni chez les patients atteints de cholestase sévère.

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques ont été rapportées.

La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'épisodes de torsades de pointes ont été observés avec l'azithromycine en association ou en monothérapie. Son utilisation chez des patients présentant un QT long congénital, une hypokaliémie, une bradycardie ou traités par d'autres médicaments allongeant le QT devra être prudente.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'association avec la rifabutine ne sera considérée que chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine à un stade avancé.

Prolongation de l'intervalle QT

Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec les macrolides, dont l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Dans la mesure où les situations suivantes peuvent amener à un risque accru d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointes) susceptible d'entraîner un décès, la prudence est de rigueur lors du traitement par azithromycine de patients :

- Présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté.
- Recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).
- Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave.

Les femmes et les patients âgés peuvent aussi être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT.

Hypersensibilité

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques (rarement fatales) ont été rapportées. La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement.

Réactions cutanées

De plus, des réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital telles que des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées. Les patients doivent être prévenus de la surveillance des effets cutanés ainsi que des signes et symptômes évocateurs qui apparaissent généralement dans les premières semaines de traitement. En cas de symptômes évocateurs (par ex. éruption progressive cutanée souvent associée à des lésions ou cloques au niveau des muqueuses), l'azithromycine doit être immédiatement arrêtée. Il est recommandé de ne pas réintroduire ce traitement.

Hépatotoxicité

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère ni chez les patients atteints de cholestase sévère.

Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine (voir rubrique 4.8).

Certains patients pouvaient avoir eu une pathologie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

Des examens de la fonction hépatique devront être réalisés immédiatement en cas de survenue de signes ou de symptômes d'une altération de la fonction hépatique, tels que la survenue d'un développement rapide d'une asthénie associée à un ictère, des urines foncées, des une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique. La prise d'azithromycine doit être arrêtée immédiatement interrompue en cas d'apparition de dysfonctions hépatiques.

Diarrhées associées à Clostridium difficile

Des cas de diarrhée associée à Clostridium difficile (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques y compris l'azithromycine. Leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement par antibiotiques modifie la flore du côlon, conduisant ainsi à une prolifération excessive de C. difficile.

C. difficile produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. Ces souches productrices de toxines augmentent la morbidité et la mortalité, les infections pouvant être réfractaires au traitement antibiotique et nécessiter une colectomie. La présence d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients développant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

Myasthénie

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

Surinfection

Comme avec tous les antibiotiques, la surveillance de signes de surinfection par des organismes non-sensibles, incluant les champignons, est recommandée.

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 rubriques 4.3 et 4.5).

Comme avec tous les antibiotiques, la surveillance de signes de surinfection par des organismes non-sensibles, incluant les champignons, est recommandée.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min), une augmentation de 33% de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée.

Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance

rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente.

Enfants

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

Des cas de diarrhées associées à *Clostridium difficile* sont rapportés avec l'utilisation de nombreux antibiotiques, dont l'azithromycine. La sévérité de ces diarrhées peut aller jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital.

Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

En cas d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 ml/min), une augmentation de 33% de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée.

Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente.

Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec d'autres macrolides.

Un effet similaire ne peut pas être totalement exclu avec l'azithromycine chez les patients présentant un risque accru de prolongement de la repolarisation cardiaque (voir rubrique 4.8) ; par conséquent, la prudence est de rigueur lors du traitement de patients :

- Présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté.
- Recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT telles que des antiarythmiques de classes IA et III, le cisapride et la terfénaire.
- Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Présentant une bradycardie, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave.

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

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

Liés aux excipients

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Azithromycine et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (voir aussi associations déconseillées).

Pour l'azithromycine, des observations isolées mentionnent des cas d'allongement du QT et des torsades de pointes. Bien que les données disponibles à ce jour ne permettent pas de valider une majoration de ce risque en cas d'association avec d'autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, il semble toutefois plus prudent d'éviter ce type d'association.

Associations contre-indiquées

- **Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs : dihydroergotamine, ergotamine.**

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle)

- **Cisapride**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées

- **Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide)**

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

Suppression du paragraphe :

Azithromycine et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (voir aussi associations déconseillées).

Pour l'azithromycine, des observations isolées mentionnent des cas d'allongement du QT et des torsades de pointes. Bien que les données disponibles à ce jour ne permettent pas de valider une majoration de ce risque en cas d'association avec d'autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, il semble toutefois plus prudent d'éviter ce type d'association.

Associations contre-indiquées

- **Cisapride**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

- **Colchicine**

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

- **Dihydroergotamine** (voir rubrique 4.4)

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

- **Ergotamine** (voir rubrique 4.4)

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergotamine).

Associations déconseillées

- **Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques** (Bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide)

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'agoniste dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

- **Colchicine**

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

- **Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes** (antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sultopride, sulpiride, tiapride), autres : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfántrine, méthadone, moxifloxacine, mizolastine, pentamidine, sertindole, spiramycine IV, vincamine IV).

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Si cela est possible, préférer un autre antibiotique. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

Suppression :

- **Colchicine**

~~Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.~~

- **Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes** (~~antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sultopride, sulpiride, tiapride), autres : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfántrine, méthadone, moxifloxacine, mizolastine, pentamidine, sertindole, spiramycine IV, vincamine IV.~~

~~Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.~~

~~Si cela est possible, préférer un autre antibiotique. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG.~~

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Atorvastatine :**

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

- **Ciclosporine :**

Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la

<p>- Ciclosporine :</p> <p>Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.</p> <p>Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant le traitement et après son arrêt.</p> <p>- Anticoagulants oraux :</p> <p>Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.</p>	<p>créatininémie.</p> <p>Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.</p> <p>- Digoxine :</p> <p>Elévation de la digoxémie par augmentation de l'absorption de la digoxine.</p> <p>Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt.</p> <p>- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, notamment antiarythmiques de classe IA (ex : quinidine), de classe III (ex : amiodarone, sotalol), antipsychotiques (ex : phénothiazines, pimozide), antidépresseurs tricycliques (ex : citalopram), certaines fluoroquinolones (ex : moxifloxacine, lévofloxacine). L'hypokaliémie (médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (médicaments bradycardisants) ou un allongement pré-existant de l'intervalle QT, congénital ou acquis (voir rubrique 4.4).</p> <p>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p>Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.</p> <p>- Simvastatine :</p> <p>Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.</p> <p>Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.</p> <p>- Antivitamines K</p> <p>Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.</p> <p>Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.</p>
--	---

Associations possibles

- **Zidovudine :**

Chez les patients HIV positifs traités par la zidovudine, lors d'une étude cinétique où l'azithromycine était donnée en association à raison d'un gramme par semaine en une seule prise, aucune modification des paramètres cinétiques de la zidovudine et de son métabolite glucuronide n'a été montrée. Seule une réduction du temps pour atteindre la concentration maximale d'azithromycine a été notée chez certains patients.

- **Didanosine :**

L'azithromycine ne modifie pas la pharmacocinétique de la didanosine.

- **Efavirenz :**

L'administration concomitante d'une dose unique de 600 mg d'azithromycine et de 400 mg d'éfavirenz une fois par jour pendant 7 jours n'a pas entraîné d'interactions pharmacocinétiques significatives sur le plan clinique.

- **Indinavir :**

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

- **Triméthoprim / sulfaméthoxazole :**

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

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

- **Zidovudine :**

Chez les patients HIV positifs traités par la zidovudine, lors d'une étude cinétique où l'azithromycine était donnée en association à raison d'un gramme par semaine en une seule prise, aucune modification des paramètres cinétiques de la zidovudine et de son métabolite glucuronide n'a été montrée. Seule une réduction du temps pour atteindre la concentration maximale d'azithromycine a été notée chez certains patients.

- **Didanosine :**

L'azithromycine ne modifie pas la pharmacocinétique de la didanosine.

- **Efavirenz :**

L'administration concomitante d'une dose unique de 600 mg d'azithromycine et de 400 mg d'éfavirenz une fois par jour pendant 7 jours n'a pas entraîné d'interactions pharmacocinétiques significatives sur le plan clinique.

- **Indinavir :**

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

- **Triméthoprim / sulfaméthoxazole :**

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

<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter.</p>	<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>Paragraphe identique à la version en vigueur lors du dernier renouvellement</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Absence de données sur le passage dans le lait maternel.</p> <p>L'innocuité de l'azithromycine chez la femme allaitante n'ayant pas été établie, la prescription ne sera effectuée que si les bénéfices attendus apparaissent supérieurs aux risques encourus.</p>
<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Sans objet</p>	<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Il n'y a pas de données suggérant que l'azithromycine pourrait avoir un effet sur l'aptitude des patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter des effets indésirables, tels qu'une sensation vertigineuse, somnolence, certains troubles visuels ou auditifs au cours du traitement par azithromycine. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infections et infestations : candidose • Affections hématologiques et du système lymphatique : des cas isolés de thrombocytopenie ont été rapportés. • Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, exceptionnellement œdème de Quincke. • Affections psychiatriques : de rares cas d'agressivité, nervosité, agitation et anxiété ont été rapportés. • Affections du système nerveux : sensations vertigineuses, de rares cas de convulsions ont été rapportés. Rares cas de dysgueusies et/ou dysnosmie pouvant aller jusqu'à l'agueusie et/ou l'anosmie. • Affections de l'oreille et du labyrinthe : des cas de troubles de l'audition avec acouphène ou surdité, réversibles dans la majorité des cas ont été rapportés. • Affections cardiaques : rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes. • Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée (rarement sévère), gêne abdominale, pancréatite. De rares cas 	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché par systèmes organes et fréquence. Les fréquences de groupe sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; et indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</p> <p>Effets indésirables possiblement ou probablement liés à l'azithromycine selon l'expérience au cours des essais cliniques et la surveillance après la mise sur le marché :</p> <p style="text-align: center;">Tableau</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport</p>

<p>de colites pseudomembraneuses ont été rapportés.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Affections hépatobiliaires : augmentation des enzymes hépatiques réversible à l'arrêt du traitement. Rares cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique ayant rarement engagé le pronostic vital. Cependant, aucun lien de causalité n'a pu être établi. Des cas isolés d'hépatite cholestatique ont été rapportés. • Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash cutané, photosensibilité, urticaire, prurit. • Affections musculo-squelettiques et systémiques : arthralgies 	<p>bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet www.anism.sante.fr.</p>
<p>4.9. Surdosage Il n'existe pas de données. Conduite à tenir : lavage gastrique et traitement symptomatique.</p>	<p>4.9. Surdosage Les effets indésirables observés avec des doses plus importantes que les doses recommandées étaient similaires à ceux observés aux doses recommandées. Conduite à tenir en cas de surdosage: lavage gastrique et traitement symptomatique.</p>
<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : ANTIMYCOBACTERIEN (J : Anti-infectieux généraux à usage systémique)</p> <p>L'azithromycine est un antibiotique de la classe des azalides (famille des macrolides). Il s'agit d'un dérivé de l'érythromycine A comprenant un atome d'azote dans le cycle lactone. Le nom chimique est le 9-déoxy-9a-aza-9a-méthyl-9a-homoérythromycine A. Poids moléculaire : 749.0.</p> <p><u>Spectre d'activité antibactérienne</u></p>	<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, code ATC : J01FA10 (J : Anti-infectieux)</p> <p>Antibiotique de la famille des macrolides.</p> <p>L'azithromycine est la première molécule de la classe des antibiotiques des azalides (famille des macrolides).</p> <p>L'azithromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.</p> <p><u>Spectre d'activité antibactérienne</u></p> <p>Paragraphe identique à la version en vigueur lors du dernier renouvellement mais ajout :</p> <p><u>Électrophysiologie cardiaque :</u> L'allongement de l'intervalle QTc a été étudié dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, menée sur 116</p>

	<p>volontaires 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. Lorsque l'on compare les résultats observés entre les volontaires sains recevant de la chloroquine associée à l'azithromycine et ceux recevant de la chloroquine seule, il a été observé que les moyennes maximales (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95%) de l'intervalle QTcF étaient augmentées respectivement de 5 (10) ms, de 7 (12) ms et de 9 (14) ms avec des doses d'azithromycine de 500 mg, 1000 mg et 1500 mg.</p>
<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>Après administration orale, l'azithromycine est largement distribuée dans tout l'organisme.</p> <p>La biodisponibilité est d'environ 37 %. La prise de comprimés d'azithromycine pendant un repas riche en graisses ne diminue pas la biodisponibilité de façon significative. Le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures.</p> <p>La demi-vie terminale d'élimination plasmatique qui reflète la demi-vie de déplétion tissulaire, est de 2 à 4 jours.</p> <p>Les études de pharmacocinétiques ont montré des concentrations tissulaires plus importantes que les concentrations plasmatiques jusqu'à 50 fois la concentration maximale reflétant une importante liaison tissulaire. Des concentrations importantes d'azithromycine ont pu être observées dans les poumons, les amygdales et la prostate, alors que les concentrations sériques ne sont plus détectables. La moyenne des concentrations maximales intra-leucocytaires, site de l'infection à Mycobacterium, est de 140 µg/ml et reste à des valeurs supérieures à 32 µg/ml pendant environ 60 heures après l'administration orale de 1200 mg en une seule prise.</p> <p>Environ 12 % de la dose administrée par voie IV est éliminée par le rein en 3 jours, la majorité dans les 24 premières heures. De très fortes concentrations d'azithromycine inchangée se retrouvent dans la bile, avec 10 métabolites par N- et O-déméthylation, par hydroxylation de la désoxyamine et du noyau glycané et par clivage du conjugué.</p> <p>Une comparaison des dosages par HPLC et microbiologiques dans les tissus suggérerait que les métabolites n'aient pas d'activité anti-microbienne.</p> <p>Chez l'animal, des concentrations importantes d'azithromycine ont été</p>	<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p><u>Absorption - Distribution</u></p> <p>L'azithromycine est rapidement absorbée après administration orale.</p> <p>L'absorption du comprimé n'est pas influencée par la prise de nourriture.</p> <p>Le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures.</p> <p>Les études cinétiques ont mis en évidence des taux tissulaires d'azithromycine très supérieurs aux taux plasmatiques (pouvant atteindre 50 fois la concentration plasmatique maximale) reflétant la forte affinité tissulaire de la molécule. Il en ressort également que l'exposition globale à 1,5 g d'azithromycine administrée sur 3 jours ou sur 5 jours est similaire.</p> <p>La demi-vie terminale d'élimination plasmatique, fidèle reflet de la demi-vie de déplétion tissulaire, est de 2 à 4 jours.</p> <p>L'azithromycine est largement distribuée dans l'organisme : après prise unique de 500 mg, les concentrations observées dans les tissus cibles dépassent les CMI₉₀ des germes les plus souvent en cause dans les infections pulmonaires, amygdaliennes ou prostatiques.</p> <p>Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).</p> <p>Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de l'azithromycine sur les bactéries intracellulaires.</p> <p>Dans les infections expérimentales, en phase active de phagocytose, les quantités d'azithromycine relarguées sont plus importantes que lors de la</p>

observées dans les phagocytes. Dans les modèles expérimentaux des concentrations plus importantes d'azithromycine sont libérés par les phagocytes stimulés que par ceux qui ne le sont pas. Dans les modèles animaux, il en résulte une augmentation de la concentration d'azithromycine au niveau du site d'infection.

Chez les sujets âgés (> 65 ans), volontaires, les valeurs des AUC à 5 jours sont très légèrement supérieures à celles des volontaires jeunes (< 40 ans), sans signification clinique. De ce fait, il n'y a pas lieu de modifier la posologie chez le sujet âgé.

Le profil pharmacocinétique de l'azithromycine chez le patient souffrant d'une insuffisance rénale légère (clairance à la créatinine > 40 ml/mn) ne change pas significativement par rapport à ceux ayant une fonction rénale normale. Il n'y a pas de données sur les insuffisances rénales plus sévères. Il n'y a pas eu de changement marqué du profil pharmacocinétique de l'azithromycine en cas d'insuffisance hépatique légère (classe A) à modérée (classe B). Il semblerait alors que l'élimination urinaire augmente, peut-être pour compenser la réduction de la clairance hépatique.

phase quiescente. Chez l'animal, cela conduit à la présence de fortes concentrations d'azithromycine au site de l'infection.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Elimination

L'azithromycine est retrouvée principalement sous forme inchangée dans la bile et les urines.

Le foie est la principale voie de bio-transformation de l'azithromycine, par N-déméthylation.

La voie principale d'élimination est biliaire.

Il existe également une élimination urinaire mineure du produit. Lors d'un traitement d'une durée de 5 jours, le produit a pu être retrouvé dans les urines des 24 heures jusqu'à 3 semaines après la prise.