ANSM - Mis à jour le : 28/10/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AZITHROMYCINE MONODOSE SANDOZ 250 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Azithromycine..... 250,00 mg

Sous forme d'azithromycine dihydratée

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

AZITHROMYCINE MONODOSE SANDOZ 250 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes et adolescents pesant au moins 45 kg (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Urétrite et cervicite dues à Chlamydia trachomatis

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents pesant au moins 45 kg

L'azithromycine doit être administrée en une prise unique journalière.

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg

Indication	Schéma posologique d'azithromycine
Urétrite et cervicite dues à *Chlamydia trachomatis*	1 000 mg en dose unique

Il convient de tenir compte du schéma thérapeutique, de la posologie et de la durée du traitement tels que mentionnés dans les recommandations en vigueur pour cette indication.

Dose oubliée

Si 12 heures ou moins se sont écoulées depuis la dose oubliée, le patient doit être informé de la prendre le plus rapidement possible et de prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de la dose, le patient doit être informé d'attendre la prochaine dose programmée.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFG ? 10 mL/min. Chez les patients présentant un DFG 10 mL/min, l'azithromycine doit être administrée avec prudence (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Par conséquent, l'azithromycine doit être administrée avec prudence chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). Dans la mesure où les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter des états pro-arythmiques, une prudence particulière est recommandée en raison du risque d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

D'autres formes pharmaceutiques peuvent être disponibles et peuvent être plus appropriées pour le traitement des patients ne pouvant pas avaler les comprimés, ainsi que des patients pédiatriques pesant moins de 45 kg. Il conviendra de tenir compte des informations fournies dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces spécialités.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers en une prise unique journalière et peuvent être pris avec ou sans nourriture. L'administration immédiatement avant un repas peut améliorer la tolérance gastro-intestinale.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'érythromycine, à tout antibiotique de la famille des macrolides ou des kétolides, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de résistance

L'azithromycine peut favoriser le développement d'une résistance compte tenu de concentrations décroissantes et durables dans le plasma et les tissus après la fin du traitement (voir rubrique 5.2). Le traitement par azithromycine ne doit être instauré qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque, en tenant compte de la prévalence de la résistance

locale, et uniquement lorsque les schémas thérapeutiques de première intention ne sont pas indiqués.

Réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères

De rares cas de réactions allergiques graves, y compris angiœdème et anaphylaxie (rarement fatals), de réactions indésirables cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner le décès, ont été rapportés en association avec le traitement par azithromycine (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter la survenue de réactions cutanées. Certaines de ces réactions à l'azithromycine ont entraîné des symptômes récurrents et ont nécessité une période d'observation et de traitement plus longue. En cas de réaction allergique, l'administration d'azithromycine doit être interrompue, et un traitement approprié doit être instauré. Les médecins doivent tenir compte du fait que les symptômes d'allergie peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement symptomatique.

Allongement 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). Par conséquent, 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 arrêt cardiaque, la prudence est de rigueur lors du traitement par azithromycine de patients présentant des états pro-arythmiques (en particulier les femmes et les personnes âgées), notamment les 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 déséquilibre électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie ;
- présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque ou une insuffisance cardiaque sévère ;
- patients âgés : les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets médicamenteux sur l'intervalle QT.

Hépatotoxicité

Le foie constituant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, l'utilisation de l'azithromycine doit se faire avec prudence chez les patients présentant une maladie hépatique significative. Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine. Des cas d'hépatite, d'ictère cholestatique, de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique ont également été rapportés

avec l'azithromycine, dont certains ont entraîné le décès (voir rubrique 4.8). Certains patients pouvaient avoir eu une maladie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques. Les patients doivent être informés d'arrêter l'azithromycine et de contacter leur médecin en cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique, tels qu'une asthénie rapidement progressive associée à un ictère, des urines sombres, une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique. Dans de tels cas, un bilan hépatique doit être réalisé immédiatement.

Diarrhées associées à *Clostridioides difficile* (DACD), colite pseudomembraneuse

Des cas de DACD et de colite pseudomembraneuse ont été rapportés avec l'azithromycine. Leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère à une colite d'issue fatale (voir rubrique 4.8). La présence d'une DACD et d'une colite pseudomembraneuse doit être envisagée chez les patients développant une diarrhée pendant ou après l'administration d'azithromycine. L'arrêt du traitement par azithromycine et le recours à un traitement symptomatique en plus de l'administration d'un traitement spécifiquement dirigé contre *C. difficile* doivent être envisagés. Ne pas administrer de médicaments inhibant le péristaltisme.

Infections sexuellement transmissibles

Il est très probable que *Neisseria gonorrhoeae* présente une résistance aux macrolides, y compris à l'azithromycine, qui appartient à la classe des azalides (voir rubrique 5.1). En l'absence de traitement ou en cas de traitement suboptimal, cette maladie peut entraîner des complications tardives telles qu'une infertilité et une grossesse extra-utérine.

De plus, si un traitement par azithromycine en dose unique est envisagé pour une urétrite ou une cervicite dues à *C. trachomatis* (voir rubrique 4.2), une infection urogénitale concomitante à *Mycoplasma genitalium* doit être exclue, en raison du risque élevé d'émergence de résistance de cette bactérie.

En outre, une infection concomitante par *Treponema pallidum* doit être écartée car les symptômes d'une syphilis en cours d'incubation pourraient être masqués, entraînant un retard de diagnostic.

Pour tous les patients présentant des infections urogénitales sexuellement transmissibles, un traitement antibiotique et un suivi microbiologique appropriés doivent être mis en place.

Myasthénie grave

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

Micro-organismes non sensibles

L'utilisation d'azithromycine peut entraîner une prolifération de micro-organismes non sensibles. En cas de surinfection, l'interruption du traitement ou d'autres mesures appropriées peuvent être nécessaires.

Dérivés de l'ergot de seigle

Chez les patients recevant des dérivés de l'ergot de seigle, l'ergotisme a été favorisé par la co-administration de certains antibiotiques macrolides. Il n'existe aucune donnée étayant une éventuelle interaction entre l'ergot de seigle et l'azithromycine. Cependant, en raison de la survenue potentielle d'un ergotisme, l'azithromycine et les dérivés de l'ergot de seigle ne doivent pas être administrés de façon concomitante.

Excipient(s) à effet notoire

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

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

Bien que l'azithromycine soit un inhibiteur faible du CYP450 et qu'elle n'interagisse pas de façon significative avec les substrats du CYP450, une inhibition du CYP3A4 ne peut être totalement exclue. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas de co-administration avec des substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite.

L'azithromycine est un inhibiteur du transporteur glycoprotéine P (P-gp). La co-administration d'azithromycine avec des substrats de la P-gp, tels que la digoxine ou la colchicine, peut augmenter leur exposition. En cas de traitement par des médicaments à marge thérapeutique étroite, une surveillance clinique et/ou un suivi thérapeutique pharmacologique, ainsi qu'un ajustement posologique si nécessaire, sont recommandés. La demi-vie relativement longue de l'azithromycine doit être prise en compte dans ce contexte (voir rubrique 5.2).

Médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT

L'azithromycine doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.4), tels que des antiarythmiques des classes IA (par exemple, quinidine et procaïnamide) et III (par exemple, dofétilide, amiodarone et sotalol), des antipsychotiques (par exemple, pimozide), des antidépresseurs (par exemple, citalopram), des fluoroquinolones (par exemple, moxifloxacine et lévofloxacine), du cisapride, de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine.

Les informations relatives aux interactions médicamenteuses entre l'azithromycine et des médicaments concomitants potentiels sont résumées dans le tableau et les mentions suivantes. Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur les études cliniques d'interactions médicamenteuses menées avec l'azithromycine ou, lorsque cela est indiqué, constituent des interactions médicamenteuses potentielles susceptibles de se produire avec l'azithromycine.

Tableau 2 : Interactions médicamenteuses cliniquement significatives entre l'azithromycine et d'autres médicaments

Médicament (aire thérapeutique)	**Effet de l'interaction sur l'exposition**	**Mécanisme**	**Recommandation concernant la co-administration**
Atorvastatine (inhibiteur de la HMG CoA réductase) Azithromycine 500 mg une fois par jour par voie orale pendant 3 jours. Atorvastatine 10 mg une fois par jour par voie orale.	Azithromycine : ND Atorvastatine : ? de l'ASC ? de la C_{max}	L'atorvastatine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp.	La prudence est de rigueur car des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés post-commercialisation chez des patients recevant de l'azithromycine associée à des statines.

Médicament (aire thérapeutique)	Effet de l'interaction sur l'exposition	Mécanisme	Recommandation concernant la co-administration
Ciclosporine (immunosuppresseur) Azithromycine 500 mg une fois par jour par voie orale pendant 3 jours. Ciclosporine 10 mg/kg par voie orale en dose unique.	Azithromycine : ND Ciclosporine : ? de l'ASC ? de la C_{max} de 24 %	La ciclosporine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp à marge thérapeutique étroite et/ou entre en compétition pour l'excrétion biliaire.	Une surveillance clinique et un suivi thérapeutique pharmacologique appropriés doivent être réalisés pendant et après le traitement par azithromycine. La dose de ciclosporine doit être ajustée si nécessaire.
Colchicine (antigoutteux)	Azithromycine : ND Colchicine : ? 57 % de l'ASC_{0-t} ? 22 % de la C_{max}	La colchicine est un substrat de la P-gp à marge thérapeutique étroite.	Une surveillance clinique est nécessaire pendant et après le traitement par azithromycine.
Dabigatran (anticoagulant oral)	Azithromycine : ND Attendu : ? du dabigatran	Le dabigatran est un substrat de la P-gp à marge thérapeutique étroite.	La prudence est de rigueur car des données post-commercialisation suggèrent un risque accru d'hémorragie chez les patients recevant l'azithromycine associée au dabigatran.
Digoxine (glycosides cardiaques)	Azithromycine : ND Attendu : ? de la digoxine	La digoxine est un substrat de la P-gp à marge thérapeutique étroite.	Une surveillance clinique, et possiblement une surveillance des concentrations de digoxine, est nécessaire pendant et après le traitement par azithromycine.

Médicament (aire thérapeutique)	Effet de l'interaction sur l'exposition	Mécanisme	Recommandation concernant la co-administration
Warfarine (anticoagulant oral) Azithromycine 500 mg une fois par jour par voie orale pendant 1 jour, puis 250 mg une fois par jour par voie orale pendant 4 jours. Warfarine 15 mg par voie orale en dose unique.	Azithromycine : ND Warfarine : ND Aucune variation du temps de prothrombine lors de l'étude clinique d'interaction médicamenteuse mais des rapports post-commercialisation ont fait état d'une potentialisation de l'effet des anticoagulants oraux de type coumarine lors de la co-administration avec l'azithromycine.	Inconnu.	Une augmentation de la fréquence des contrôles du temps de prothrombine doit être envisagée pendant et après le traitement par azithromycine.

Remarque : « ? » et « ? » indiquent des variations statistiquement significatives de plus de 10 %, « ? » indique une absence de variation et « ND » indique un effet non déterminé.

Aucune variation cliniquement significative de l'exposition à l'azithromycine ou aux médicaments co-administrés n'a été observée lors des études cliniques évaluant les interactions médicamenteuses potentielles entre l'azithromycine et les antiacides oraux (hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium), la carbamazépine, la cétirizine, la cimétidine, l'éfavirenz, le fluconazole, la méthylprednisolone, le midazolam, la rifabutine, le sildénafil, la théophylline, le triazolam, le triméthoprime/sulfaméthoxazole et la zidovudine.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études sur la reproduction chez l'animal ont été réalisées à des doses allant jusqu'à des concentrations modérément toxiques pour la mère. Dans ces études, aucun effet tératogène n'a été mis en évidence. Cependant, il n'existe aucune étude appropriée et bien contrôlée sur la femme enceinte.

On dispose d'une grande quantité de données provenant d'études observationnelles sur l'exposition à l'azithromycine au cours de la grossesse (plus de 7 000 grossesses exposées à l'azithromycine). La plupart de ces études ne suggèrent pas de risque accru d'effets indésirables pour le fœtus tels que des malformations congénitales majeures ou des malformations cardiovasculaires.

Les données épidémiologiques relatives au risque de fausse couche après une exposition à l'azithromycine au début de la grossesse ne sont pas concluantes. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L’azithromycine ne doit être utilisée pendant la grossesse qu’en cas de nécessité clinique.

Allaitement

L’azithromycine est excrétée de façon substantielle dans le lait maternel. Aucun effet indésirable grave de l’azithromycine n’a été observé chez des nourrissons allaités, mais des effets tels qu’une diarrhée, une infection fongique des muqueuses ainsi qu’une hypersensibilité peuvent survenir chez des nouveau-nés/nourrissons allaités même à des doses sub-thérapeutiques. Une décision doit être prise soit d’interrompre l’allaitement soit d’interrompre ou de s’abstenir du traitement par azithromycine en prenant en compte le bénéfice de l’allaitement pour l’enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Lors des études sur la fertilité menées chez le rat, des taux de grossesse réduits ont été notés après l’administration d’azithromycine. La pertinence de ces observations pour l’être humain est inconnue.

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

AZITHROMYCINE MONODOSE SANDOZ 250 mg, comprimé pelliculé a une influence modérée sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses, une somnolence et des convulsions ont été rapportées chez certains patients prenant de l’azithromycine et certains patients ont présenté des troubles de la vue et/ou de l’audition. Ceci doit être pris en compte pour évaluer l’aptitude d’un patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées au cours du traitement incluent : diarrhée, céphalée, vomissements, douleur abdominale, nausée et résultats anormaux aux tests de laboratoire. Les autres réactions indésirables importantes incluent des réactions anaphylactiques, des torsades de pointes, une arythmie incluant une tachycardie ventriculaire, une colite pseudomembraneuse et une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4). Des réactions indésirables cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), ont été rapportées en association avec le traitement par azithromycine (voir rubrique 4.4).

Tableau mentionnant les effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché par classe de systèmes d’organes et fréquence.

Les fréquences de survenue des réactions indésirables sont établies selon les conventions suivantes : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Infection à *Candida* Pneumonie Infection fongique Infection bactérienne Infection vaginale Pharyngite Gastro-entérite Rhinite Candidose orale		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Numération de lymphocytes diminuée Numération des éosinophiles augmentée Basophiles augmentés Monocytes augmentés Neutrophiles augmentés	Leucopénie Neutropénie Éosinophilie Numération plaquettaire augmentée Hématocrite diminué		Thrombopénie Anémie hémolytiqu
Affections du système immunitaire			Angio-œdème Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)		Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Appétit diminué		
Affections psychiatriques			Nervosité Insomnie	Agitation	Anxiété Délire Hallucination Agressivité
Affections du système nerveux		Céphalées	Sensation vertigineuse Dysgueusie Paresthésie Somnolence		Myasthénie grave (voir rubrique 4.4) Crise convulsive Anosmie Agueusie Hypoesthésie Hyperactivité psychomotrice Parosmie Syncope
Affections oculaires			Défauts visuels		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Trouble de l'oreille Vertige		Surdité Hypoacousie Acouphène
Affections cardiaques			Palpitations		Torsades de pointe (voir rubrique 4.4) Arythmie incluant tachycardie ventriculaire (voir rubrique 4.4) Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogram (voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires			Bouffée de chaleur		Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Trouble respiratoire Épistaxis		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Vomissements Douleur abdominale Nausée	Gastrite Constipation Dyspepsie Dysphagie Distension abdominale Bouche sèche Ulcération buccale Hypersalivation Éructation Flatulence		Pancréatite Colite pseudo-membraneuse (voir rubrique 4.4) Coloration anormale de la langue
Affections hépatobiliaires			Aspartate aminotransférase augmentée Alanine aminotransférase augmentée Bilirubine sanguine augmentée Phosphatases alcalines sanguines augmentées	Fonction hépatique anormale Ictère cholestatique	Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4) Hépatite fulminante Nécrose hépatique

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash Prurit Urticaire Dermatite Sécheresse cutanée Hyperhidrose	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) Réaction de photo-sensibilité	Nécrolyse épidermique toxiqu Syndrome de Stevens-Johnson Érythème polymorp
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			Arthrose Myalgie Dorsalgie Cervicalgie		Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie Douleur rénale Urée sanguine augmentée Créatinine sanguine augmentée		Insuffisance rénale aiguë Néphrite tubulo-interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein			Hémorragie intermenstruelle Trouble testiculaire		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème Asthénie Malaise Fatigue Œdème de la face Douleur thoracique Fièvre Douleur Œdème périphérique		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Investigations		Bicarbonate sanguin diminué	Potassium sanguin anormal Chlorure sanguin augmenté Glucose sanguin augmenté Bicarbonate sanguin augmenté Sodium sanguin anormal		
Lésions, intoxications et complications d'interventions			Complication après une intervention		

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Symptômes

Les réactions indésirables survenues à des doses supérieures aux doses recommandées étaient similaires à celles observées à des doses normales (voir rubrique 4.8). Les symptômes typiques de surdosage avec l'azithromycine sont notamment des symptômes gastro-intestinaux, c'est-à-dire des vomissements, des diarrhées, une douleur abdominale et des nausées.

Traitement

En cas de surdosage, un traitement symptomatique et le maintien des fonctions vitales sont indiqués ainsi que, si nécessaire, l'administration de charbon médicinal ou d'un lavage gastrique.

Il n'existe pas de données sur les effets de la dialyse sur l'élimination de l'azithromycine. Néanmoins, en raison du mécanisme d'élimination de l'azithromycine, il est peu probable que la dialyse entraîne une élimination significative de la substance active.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, macrolides, code ATC : J01FA10.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'azithromycine est basé sur l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'efficacité dépend principalement du rapport entre l'ASC (aire sous la courbe) et la CMI (concentration minimale inhibitrice) de la bactérie en cause.

Mécanismes de résistance

La résistance à l'azithromycine peut être basée sur les mécanismes suivants :

- Efflux : la résistance peut être causée par une augmentation du nombre de pompes d'efflux dans la membrane cytoplasmique. Seuls les macrolides ayant un cycle à 14 ou 15 carbones sont concernés (phénotype M).

- Changement de la structure cible : l'affinité aux sites de liaison du ribosome est diminuée par la méthylation de l'ARNr 23S qui entraîne une résistance aux macrolides (M), aux lincosamides (L) et aux streptogramines du groupe B (SB) (phénotype MLSB). Les méthylases conférant une résistance sont codées par les gènes erm. L'affinité aux sites de liaison du ribosome est également diminuée par les mutations de la structure cible de l'ARNr 23S ou par les mutations des protéines de la grande sous-unité du ribosome.

- L'inactivation enzymatique des macrolides a seulement un intérêt clinique mineur.

Avec le phénotype M, on observe une résistance croisée complète entre l'azithromycine, la clarithromycine, l'érythromycine et la roxithromycine. Le phénotype MLSB présente une résistance croisée supplémentaire avec la clindamycine et la streptogramine B. Une résistance croisée partielle est observée avec la spiramycine, un macrolide ayant un cycle à 16 carbones.

En raison de la faible perméabilité de leur membrane externe, la plupart des espèces à Gram négatif présentent une résistance inhérente aux macrolides.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques ou seuils de concentrations minimales inhibitrices (CMI) à partir desquels est interprétée la sensibilité de la souche bactérienne, sont établis par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) pour l'azithromycine et sont les suivants : https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prévalence de la résistance acquise

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la région géographique et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la résistance locale, en particulier dans le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il convient d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale. En particulier en cas d'infections sévères ou d'échec thérapeutique, il convient d'effectuer un diagnostic microbiologique avec identification de l'agent pathogène et détermination de sa sensibilité à l'azithromycine.

Tableau 4 : Prévalence de la résistance acquise

Espèces habituellement sensibles

Bactéries aérobies à Gram positif

Complexe *Mycobacterium avium°*

Streptococcus pyogenes

Bactéries aérobies à Gram négatif

Haemophilus ducreyi

Haemophilus influenzae

Legionella pneumophila°

Moraxella catarrhalis

Bactéries anaérobies

Peptostreptococcus spp.

Porphyromonas gingivalis

Tannerella forsythia

Treponema denticola

Autres microorganismes

Aggregatibacter actinomycetemcomitans (anciennement *Actinobacillus actinomycetemcomitans*)

Chlamydia trachomatis°

Chlamydophila pneumoniae°

Chlamydophila psittaci

Mycoplasma pneumoniae°

Prevotella intermedia

Espèces inconstamment sensibles

Bactéries aérobies à Gram positif

Staphylococcus aureus+

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae++

Streptocoques *viridans*

Bactéries aérobies à Gram négatif

Neisseria gonorrhoeae

Bactéries anaérobies

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Espèces naturellement résistantes

Bactéries aérobies à Gram négatif

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Bactéries anaérobies

Bacteroides spp.

°Des données actualisées n’étaient pas disponibles au moment de la publication de ces tableaux. Les données sources dans la littérature, la littérature scientifique générale et les recommandations thérapeutiques laissent présager une sensibilité.

+Au moins une région présente des taux de résistance du Staphylococcus aureus résistant à la méticilline supérieurs à 50 %.

++Les souches de Streptococcus pneumoniae sensibles à la pénicilline sont plus susceptibles d'être sensibles à l'azithromycine que les souches de Streptococcus pneumoniae résistantes à la pénicilline.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations sériques maximales (C_{max}) d'azithromycine après administration de 500 mg (40 mg/mL) en suspension buvable, 1 000 mg en poudre pour suspension buvable, 500 mg (2 x 250 mg) en comprimés et 1 000 mg (4 x 250 mg) en gélules à des volontaires sains à jeun étaient respectivement de 0,29, 0,75, 0,34 et 1,07 mg/L. Le délai d'obtention des concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) d'azithromycine après administration orale est de 2 à 3 heures. La biodisponibilité absolue moyenne chez des volontaires sains à jeun après administration de 500 mg en suspension buvable et 1 000 mg en poudre pour suspension buvable en sachet était respectivement de 37 % et 44 %.

L'effet de la nourriture sur la biodisponibilité orale relative de l'azithromycine dépend de la formulation. Après administration d'une dose orale d'azithromycine de 500 mg en suspension buvable (40 mg/mL), 1 000 mg en poudre pour suspension buvable et 500 mg en comprimés (2 x 250 mg), une exposition similaire a été obtenue avec un repas riche en graisses et à jeun. Après administration d'une dose unique de 500 mg (2 x 250 mg) en gélule avec un repas riche en graisses, le rapport moyen de la C_{max} et l'ASC_{0-24} étaient inférieurs de 52 % et 43 % par rapport à l'administration à jeun.

Le tableau 5 mentionne les paramètres pharmacocinétiques moyens (SD) chez les volontaires adultes sains selon les schémas posologiques standards avec les comprimés et les gélules.

Tableau 5 : ASC_{0-24} et C_{max} de l'azithromycine pour le schéma posologique sur 3 jours et 5 jours le dernier jour du traitement

Schéma posologique, formulation	ASC_{0-24} (µg?h/mL)	C_{max} (µg/mL)
Schéma sur 3 jours (500 mg par jour), comprimé	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
Schéma sur 5 jours (500 mg J1, 250 mg J2 à J5), comprimé	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
Schéma sur 5 jours (500 mg J1, 250 mg J2 à J5), gélule	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Distribution

L'azithromycine est largement et rapidement distribuée du plasma au compartiment extravasculaire, y compris dans des tissus tels que les amygdales, les poumons et les tissus gynécologiques ainsi que dans le compartiment intracellulaire, en particulier aux leucocytes polynucléaires, aux macrophages et aux monocytes. Les études pharmacocinétiques ont mis en

évidence des concentrations considérablement plus élevées d'azithromycine dans certains tissus (jusqu'à 50 fois la concentration maximale observée dans le plasma), reflétant une forte liaison à ces tissus (avec un volume de distribution à l'état d'équilibre allant de 23 à 31 L/kg). La phase de redistribution du compartiment intracellulaire au compartiment extracellulaire et au plasma, peut entraîner des concentrations faibles prolongées après l'arrêt du traitement.

L'azithromycine montre une faible liaison aux protéines plasmatiques, principalement à la glycoprotéine acide alpha-1, qui décroit à mesure que les concentrations d'antibiotique augmentent : 50%, 23 % et 7 % de liaison aux protéines à des concentrations respectives de 0,05, 0,1 et 1 mg/L.

Biotransformation

Le métabolisme de l'azithromycine dans le foie est minime. La voie de biotransformation principale est la N-déméthylation du sucre désosamine. Les autres voies incluent la O-déméthylation, l'hydrolyse du cladinose (déconjugaison du sucre cladinose) et l'hydroxylation du sucre désosamine et du cycle macrolide.

Il n'y a pas de preuve d'induction ou d'inhibition cliniquement pertinente du cytochrome CYP 3A4 hépatique via la formation d'un complexe cytochrome-métabolite. D'autre part, aucun métabolisme auto-induit de l'azithromycine par cette voie n'a été détecté.

Elimination

L'azithromycine est principalement éliminée par excrétion biliaire (active), essentiellement sous forme de médicament inchangé, mais également sous forme de métabolites dépourvus d'activité antibactérienne. L'excrétion urinaire représente une voie d'élimination mineure dans la mesure où moins de 6 % d'une dose orale et environ 20 % du médicament qui atteint la circulation systémique sont excrétés dans l'urine. Plus de 50 % de l'excrétion fécale et 12 % de l'excrétion urinaire s'effectuent sous forme de molécule inchangée.

Après administration d'une dose unique de 500 mg d'azithromycine, une clairance plasmatique de 630 mL/min a été estimée avec une demi-vie terminale d'environ 68 heures. La clairance rénale se situe généralement dans l'intervalle de 100 – 189 mL/min, substantiellement inférieure à la clairance plasmatique comme attendue compte tenu de la contribution relativement faible de la voie rénale à l'élimination.

Linéarité/non-linéarité

Après administration orale d'une formulation à libération immédiate, la proportionnalité à la dose de l'ASC_{0-24} et de la C_{max} a été démontrée dans l'intervalle allant de 250 mg à 1 000 mg.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'azithromycine a été étudiée chez 43 adultes (âgés de 21 à 85 ans) après administration orale d'une dose unique de 1,0 g d'azithromycine (4 gélules de 250 mg) à des sujets ayant un DFG > 80 mL/min (n = 12), des sujets ayant un DFG compris entre 10 et 80 mL/min (n = 12) et des sujets ayant un DFG 10 mL/min (n = 19).

La pharmacocinétique de l'azithromycine chez les sujets ayant un DFG compris entre 10 et 80 mL/min n'a pas été affectée (C_{max} et ASC_{0-120} moyennes augmentées respectivement de 5,1 % et 4,2 % par rapport aux sujets ayant un DFG > 80 mL/min). La C_{max} et l'ASC_{0-120} moyennes étaient augmentées de 61 % et 35 % respectivement chez les sujets ayant un DFG 10 mL/min par rapport aux sujets ayant un DFG > 80 mL/min.

Aucune donnée n'est disponible concernant les sujets dialysés. Néanmoins, en raison du mécanisme d'élimination de l'azithromycine, il est peu probable que la dialyse entraîne une élimination significative de la substance active.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'azithromycine a été étudiée chez 22 adultes après administration orale d'une dose unique de 500 mg d'azithromycine (2 gélules de 250 mg) à des sujets ayant une fonction hépatique normale (n = 6), de classe A de Child-Pugh (n = 10) et de classe B de Child-Pugh (n = 6). La pharmacocinétique de l'azithromycine chez les sujets catégorisés dans les classes A et B de Child-Pugh était respectivement inférieure de 3 % et de 19 % pour l'ASC_{0-inf} et supérieure de 34 % et 72 % pour la C_{max}, par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale.

Personnes âgées

Chez des volontaires âgés (> 65 ans) ayant reçu 500 mg d'azithromycine (2 gélules de 250 mg) le jour 1, puis 250 mg du jour 2 au jour 5 à jeun, l'ASC_{0-24} était respectivement de 3,0 et 2,7 ? g?h/mL les jours 1 et 5. Une ASC_{0-24} 29 % plus élevée, une C_{max} 8 % plus élevée et un T_{max} 37,5 % plus élevé ont été observés le jour 5 par rapport aux volontaires plus jeunes (40 ans). Dans la mesure où ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les sujets âgés ayant des fonctions rénales et hépatique normales.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la suspension buvable d'azithromycine a été étudiée chez 14 enfants âgés de 6 à 15 ans présentant une pharyngite, et chez 7 enfants âgés de 1 à 5 ans présentant une otite moyenne. Dans ces deux études, l'azithromycine en suspension buvable a été administrée à la dose de 10 mg/kg le jour 1, suivie de 5 mg/kg par jour du jour 2 au jour 5. Après 5 jours de traitement, les valeurs moyennes de l'ASC_{0-24} étaient respectivement de 3,1 µg?h/mL et 1,8 µg?h/mL. La valeur moyenne de la C_{max} était de 0,38 µg/mL et celle du T_{max} correspondante était de 2,4 heures chez les enfants âgés de 6 à 15 ans, contre 0,22 µg/mL et 1,9 heure chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC_{0-24} chez les enfants de 6 à 15 ans étaient 1,7 fois supérieures à celles observées chez les enfants de 1 à 4 ans.

La pharmacocinétique d'un schéma de traitement de 3 jours d'azithromycine en suspension buvable à la dose de 10 mg/kg/jour a également été évaluée chez 16 enfants âgés de 6 mois à 10 ans présentant des infections bactériennes. L'ASC_{0-24} moyenne était de 2,90 µg?h/mL chez 7 enfants âgés de 2 à 4 ans, et de 2,08 µg?h/mL chez 8 enfants âgés de 5 à 10 ans. Une faible valeur d'ASC_{0-24} de 0,74 µg?h/mL a été observée chez un seul enfant du groupe des 6 mois à 2 ans.

La pharmacocinétique d'une dose unique de 30 mg/kg d'azithromycine chez des patients pédiatriques n'a pas été étudiée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de réactions indésirables clairement pertinentes pour l'être humain qui ne sont pas déjà évoquées dans d'autres rubriques du RCP.

Cependant, une phospholipidose (accumulation de phospholipides intracellulaires) a été observée dans plusieurs tissus chez des souris, des rats et des chiens qui avaient reçu plusieurs doses d'azithromycine. Une phospholipidose a été observée à un degré similaire dans les tissus de rats et de chiens nouveau-nés. L'effet était réversible après l'arrêt du traitement par azithromycine. La pertinence de cette observation pour l'être humain est globalement inconnue.

Les études d'embryotoxicité chez l'animal réalisées jusqu'à des doses modérément toxiques pour la mère (2 à 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée de 500 mg chez l'adulte sur la base de la surface corporelle) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène chez la souris et le rat. Il a été montré que l'azithromycine traverse le placenta. Chez le rat, des doses d'azithromycine de 100 et 200 mg/kg de poids corporel/jour (2 à 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée de 500 mg chez l'adulte sur la base de la surface corporelle) ont entraîné un léger retard d'ossification chez le fœtus et un gain pondéral chez la mère. Dans les études péri- et postnatales chez le rat, un léger retard a été observé après un traitement par des doses d'azithromycine de 200 mg/kg/jour (3 fois la dose quotidienne maximale recommandée de 500 mg chez l'adulte sur la base de la surface corporelle).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique type A, silice colloïdale anhydre, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Hypromellose, dioxyde de titane (E 171), lactose monohydraté, macrogol 4000.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

4 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANDOZ

9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT

92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 387 628 2 2 : 4 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I