ANSM - Mis à jour le : 13/06/2022

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**AZITHROMYCINE TEVA 250 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Azithromycine..... 250 mg

Sous forme d'azithromycine dihydraté

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

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.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

**Posologie**

*Adulte*

- 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.

*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).

*Insuffisant hépatique*

La posologie est la même chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (voir rubrique 4.4).

**Mode d'administration**

Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, en une prise unique journalière.

### 4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de :

- hypersensibilité à l'azithromycine , à l'érythromycine, à tout autre macrolide, au kétolide ou à l'un des excipients mentionnés à la 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

**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 sévères et rares, y compris l'œdème angioneurotique et l'anaphylaxie (rarement mortelle), des réactions cutanées, y compris la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) (rarement mortelle) et l'éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportées. Certaines de ces réactions à l'azithromycine ont provoqué des symptômes récurrents et ont nécessité une période d'observation et un traitement plus longs.

Si une réaction allergique se produit, l'administration du médicament doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré. Les médecins doivent être informés de la possibilité de réapparition des symptômes allergiques lors de l'interruption du traitement symptomatique.

**Réactions cutanées**

De plus, des réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital telles que des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique, de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) et de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) 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 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 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)

**Sténose hypertrophique du pylore du nourrisson**

Des cas de sténose hypertrophique du pylore du nourrisson ont été rapportés avec l'utilisation d'azithromycine chez le nouveau-né (traitement jusqu'à 42 jours de vie). Les parents et le personnel soignant doivent être informés de contacter le médecin en cas de vomissements ou de survenue d'une hyperréactivité à la nourriture.

**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.

**Sodium**

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

### 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.

**+ Digoxine et Colchicine**

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

Il a été rapporté que l'administration concomitante d'antibiotiques macrolides, y compris d'azithromycine, avec des substrats de la glycoprotéine P tels que la digoxine et la colchicine, induisait une augmentation des taux sériques du substrat de la glycoprotéine P. En cas d'administration concomitante d'azithromycine et de substrats de la glycoprotéine P tels que la digoxine, la possibilité d'une élévation des concentrations sériques de la digoxine doit donc être envisagée. Une surveillance clinique, ainsi qu'une éventuelle surveillance des taux sériques de digoxine, pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt s'avèrent nécessaires.

**+ 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 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**

Elévation de la digoxinémie 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.

**+ Ivabradine**

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

**+ 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 préexistant 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.

**+ Hydroxychloroquine**

L'azithromycine doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et potentiellement induire une arythmie cardiaque (voir rubrique 4.4.).

**+ 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.

### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

**Grossesse**

1er trimestre :

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 en évidence d'effet malformatif, les données cliniques sont insuffisantes.

A partir du second trimestre :

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.

**Allaitement**

L’azithromycine est excrétée dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d’interrompre l’allaitement soit d’interrompre ou de s’abstenir du traitement avec en prenant en compte le bénéfice de l’allaitement pour l’enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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

Il n’y a pas 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.

### 4.8. Effets indésirables

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 (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100) ; rare (? 1/10 000 à 1/1 000) ; très rare ( 1/10 000) ; et indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**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 :**

| | **Très fréquent (? 1/10)** | **Fréquent (? 1/100 à 1/10)** | **Peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100)** | **Rare (? 1/10 000 à 1/1 000)** | **Très rare (1/10 000)** | **Fréquence indéterminée** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Infections et Infestations** | | | Candidose<br>Infection vaginale<br>Pneumonie Infection fongique<br>Infection bactérienne<br>Pharyngite<br>Gastro- entérite<br>Trouble respiratoire<br>Rhinite<br>Candidose buccale | | | Colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4) |
| **Affections Hématologiques et du système lymphatique** | | | Leucopénie<br>Neutropénie Éosinophilie | | | Thrombocyto- pénie<br>Anémie hémolytique |

| | Très fréquent (? 1/10) | Fréquent (? 1/100 à 1/10) | Peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100) | Rare (? 1/10 000 à 1/1 000) | Très rare (1/10 000) | Fréquence indéterminée |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Affections du système immunitaire** | | | Angio- œdème<br>Hypersensibilité | | | Réaction anaphylactique (voir rubrique 4.4) |
| **Troubles du métabolisme et de la nutrition** | | | Anorexie | | | |
| **Affections psychiatriques** | | | Nervosité<br>Insomnie | Agitation | | Agressivité<br>Anxiété<br>Délire<br>Hallucination |
| **Affections du système nerveux** | | Céphalée | Sensation vertigineuse<br>Somnolence Dysgueusie Paresthésie | | | Syncope, convulsion<br>Hypoesthésie Hyperactivité psychomotrice<br>Anosmie<br>Agueusie<br>Parosmie<br>Myasthénie (voir rubrique 4.4) |
| **Affections oculaires** | | | Troubles visuels | | | |
| **Affections de l'oreille et du labyrinthe** | | | Troubles de l'oreille Vertiges | | | Troubles de l’audition incluant<br>surdité et/ou acouphènes |
| **Affections cardiaques** | | | Palpitations | | | Torsades de pointes<br>Arythmie dont tachycardie ventriculaire<br>Allongement de l'intervalle QT<br>(voir rubrique 4.4) |
| **Affections vasculaires** | | | Bouffée de chaleur | | | Hypotension |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** | | | Dyspnée,<br>Épistaxis | | | |

| | Très fréquent (? 1/10) | Fréquent (? 1/100 à 1/10) | Peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100) | Rare (? 1/10 000 à 1/1 000) | Très rare (1/10 000) | Fréquence indéterminée |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Affections gastro- intestinales** | Diarrhée | Vomissements<br>Douleur abdominale<br>Nausées | Constipation<br>Flatulence<br>Dyspepsie<br>Gastrite<br>Dysphagie<br>Distension abdominale<br>Bouche sèche<br>Éructation<br>Ulcération buccale<br>Ptyalisme | | | Pancréatite<br>Décoloration de la langue |
| **Affections hépatobiliaires** | | | | Anomalie de la fonction hépatique<br>Ictère cholestatique | | Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort)<br>Hépatite fulminante<br>Nécrose hépatique<br>(voir rubrique 4.4) |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** | | | Rash<br>Prurit<br>Urticaire<br>Dermatite<br>Sécheresse cutanée<br>Hyperhidrose | Réaction de photosensibilité ;<br>pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG)<br>Syndrome DRESS* (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) | | Syndrome de Stevens-Johnson<br>Nécrolyse épidermique toxique<br>Érythème multiforme |
| **Affections musculo-squelettiques et systémiques** | | | Ostéoarthrite<br>Myalgie<br>Dorsalgie<br>Cervicalgie | | | Arthralgie |
| **Affections du rein et des voies urinaires** | | | Dysurie<br>Douleur rénale | | | Insuffisance rénale aiguë<br>Néphrite interstitielle |
| **Affections des organes de reproduction et du sein** | | | Métrorragie<br>Trouble testiculaire | | | |

| | Très fréquent (? 1/10) | Fréquent (? 1/100 à 1/10) | Peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100) | Rare (? 1/10 000 à 1/1 000) | Très rare (1/10 000) | Fréquence indéterminée |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | | | Œdème<br>Asthénie<br>Malaise<br>Fatigue<br>Œdème du visage<br>Douleur thoracique<br>Fièvre<br>Douleur<br>Œdème périphérique | | | |
| **Investigations** | | Diminution de la numération lymphocytaire<br>Augmentation de la numération des éosinophiles<br>Diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang<br>Basophiles augmentés<br>Monocytes augmentés<br>Neutrophiles augmentés | Augmentation de l'aspartate aminotransférase<br>Augmentation de l'alanine aminotransférase<br>Augmentation de la bilirubinémie<br>Augmentation de l'urémie<br>Augmentation de la créatininémie<br>Concentration anormale de potassium dans le sang<br>Augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang<br>Augmentation des chlorures<br>Augmentation du glucose<br>Augmentation des plaquettes<br>Diminution de l'hématocrite<br>Augmentation des bicarbonates<br>Taux de sodium anormal | | | |
| **Lésions et intoxications** | | | Complication post- procédure | | | |

*Effet indésirable rapporté après commercialisation.

## 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 : www.signalement-sante.gouv.fr.

### 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.

## 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.

**Spectre d'activité antibactérienne**

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

S ≤ 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 :

| **Catégories** | **Fréquence de résistance acquise en France (> 10 %) (valeurs extrêmes)** |
|---|---|
| **ESPECES SENSIBLES** | |
| **Aérobies à Gram positif** | |
| *Bacillus cereus* | |
| *Corynebacterium diphtheriae* | |
| Entérocoques | 50 – 70 % |
| *Rhodococcus equi* | |
| *Staphylococcus méti*-S | |
| *Staphylococcus méti*-R* | 70 – 80 % |

| | |
|---|---|
| *Streptococcus* B | |
| *Streptococcus* non groupable | 30 – 40 % |
| *Streptococcus pneumoniae* | 35 – 70 % |
| *Streptococcus pyogenes* | 16 – 31 % |
| **Aérobies à Gram négatif** | |
| *Bordetella pertussis* | |
| *Branhamella catarrhalis* | |
| *Campylobacter* | |
| *Legionella* | |
| *Moraxella* | |
| **Anaérobies** | |
| *Actinomyces* | |
| *Bacteroides* | 30 – 60 % |
| *Eubacterium* | |
| *Mobiluncus* | |
| *Peptostreptococcus* | 30 – 40 % |
| *Porphyromonas* | |
| *Prevotella* | |
| *Propionibacterium acnes* | |
| **Autres** | |
| *Borrelia burgdorferi* | |
| *Chlamydia* | |
| *Coxiella* | |
| *Leptospires* | |
| *Mycoplasma pneumoniae* | |
| *Treponema pallidum* | |

| **Catégories** | Fréquence de résistance acquise en France **(> 10 %) (valeurs extrêmes)** |
|---|---|
| **<u>ESPECES MODEREMENT SENSIBLES</u>** | |
| (in vitro de sensibilité intermédiaire) | |
| **Aérobies à Gram négatif** | |
| *Haemophilus* | |
| *Neisseria gonorrhoeae* | |

**Anaérobies**

*Clostridium perfringens*

**Autres**

*Ureaplasma urealyticum*

**ESPECES RESISTANTES**

**Aérobies à Gram positif**

*Corynebacterium jeikeium*

*Nocardia asteroides*

**Aérobies à Gram négatif**

*Acinetobacter*

Entérobactéries

*Pseudomonas*

**Anaérobies**

*Fusobacterium*

**Autres**

*Mycoplasma hominis*

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

**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, 1 000 mg et 1 500 mg.

**Population pédiatrique**

Suite à l'évaluation des études menées chez l'enfant, l'utilisation de l'azithromycine n'est pas recommandée pour le traitement du paludisme, que ce soit en monothérapie ou en association avec des médicaments à base de chloroquine ou d'artémisinine, car la non-infériorité aux médicaments antipaludiques recommandés dans le traitement du paludisme non compliqué n'a pas été établie.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

**Absorption – Distribution**

L'azithromycine est rapidement absorbée après administration orale.

L'absorption du comprimé n'est pas influencée par la prise de nourriture.

Le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures.

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.

La demi-vie terminale d'élimination plasmatique, fidèle reflet de la demi-vie de déplétion tissulaire, est de 2 à 4 jours.

L'azithromycine est largement distribuée dans l'organisme : après prise unique de 500 mg, les concentrations observées dans les tissus cibles dépassent les $CMI_{90}$ des germes les plus souvent en cause dans les infections pulmonaires, amygdaliennes ou prostatiques.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de l'azithromycine sur les bactéries intracellulaires.

Dans les infections expérimentales, en phase active de phagocytose, les quantités d'azithromycine relarguées sont plus importantes que lors de la 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 %.

**Élimination**

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.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité à doses répétées conduites chez le rat et le chien, une phospholipidose (accumulation de phospholipides intracellulaires) a été observée dans plusieurs tissus (rétine, foie, ganglion de la racine dorsale, vésicule biliaire, reins, plexus choroïde, rate, pancréas). Une phospholipidose a été observée à un degré similaire dans les tissus de rats et de chiens nouveau-nés. Cet effet était réversible après l'arrêt du traitement. La signification de ces résultats chez l'animal et chez l'homme est inconnue.

L'azithromycine ne s'est pas montrée génotoxique dans une batterie d'études appropriées. Les études de toxicité vis-à-vis des fonctions de reproduction n'ont pas mis en évidence d'effet délétère sur le développement embryo-fœtal chez la souris et le rat, et sur le développement post-natal chez le rat.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Amidon prégélatinisé, hydrogénophosphate de calcium anhydre, hypromellose, amidon de maïs, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, laurilsulfate de sodium.

Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E 171), polysorbate 80, talc.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

3 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

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

6 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

### 6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

#### 7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**TEVA SANTE**
100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 218 117 0 4 : 6 comprimés sous plaquettes (PVC/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.