ANSM - Mis à jour le : 19/03/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AZYTER 15 mg/g, collyre en solution en récipient unidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Azithromycine..... 14,3 mg

Sous forme d'azithromycine dihydrate..... 15 mg

Pour 1 g de solution

Un récipient unidose de 250 mg de solution contient 3,75 mg d'azithromycine dihydrate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution en récipient unidose.

Solution huileuse limpide, incolore à légèrement jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

AZYTER est indiqué pour le traitement curatif local antibactérien des conjonctivites dues à des germes sensibles (voir rubriques 4.4 and 5.1) :

Conjonctivites bactériennes purulentes, chez les enfants (de la naissance à 17 ans) et les adultes.

Conjonctivites trachomateuses dues à *Chlamydia trachomatis,* chez les enfants (de la naissance à 17 ans) et les adultes (voir rubrique 4.4 « Utilisation chez les nouveau-nés »).

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes:

Instiller 1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival 2 fois par jour, matin et soir, pendant 3 jours.

Il n'est pas nécessaire de prolonger le traitement au-delà de 3 jours.

Le respect de la posologie est important pour le succès du traitement.

Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Mode d’administration

Voie ophtalmique.

Il doit être recommandé au patient :

de se laver les mains soigneusement avant et après l’instillation,

d’éviter de toucher l’œil ou les paupières avec l’embout du récipient unidose,

de jeter le récipient unidose après utilisation, et de ne pas le conserver pour une utilisation ultérieure.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active (azithromycine) ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le collyre ne doit pas être injecté, ni avalé.

Le collyre ne doit pas être utilisé en injection péri- ou intra-oculaire.

En cas de réaction allergique, le traitement doit être arrêté.

Le patient doit être prévenu qu’il n’est pas nécessaire de continuer les instillations du collyre après la fin du traitement au-delà du troisième jour, même s’il subsiste des signes résiduels de conjonctivite bactérienne.

Un soulagement des symptômes est généralement observé dans les 3 jours. En l’absence de signe d’amélioration après 3 jours, il faut reconsidérer le diagnostic.

Les lentilles de contacts ne doivent pas être utilisées en cas de conjonctivite bactérienne.

Des cas d’hépatites fulminantes, pouvant aboutir à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital, ont été rapportés suite à l’administration d’azithromycine par voie systémique. Par voie ophtalmique, ce risque n’est pas attendu dans la mesure où l’exposition systémique à la substance active est négligeable (voir rubrique 5.2).

Hypersensibilité

Comme avec l’érythromycine et d’autres macrolides, de rares réactions allergiques graves incluant œdème angioneurotique et réaction anaphylactique (rarement fatales), des réactions cutanées telles que des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS), de nécrolyse épidermique toxique (NET) (rarement fatales) et des cas de syndrome DRESS (syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) ont été rapportées.

Certaines de ces réactions avec l'azithromycine ont entraîné des symptômes récurrents et ont nécessité une période d'observation et de traitement plus longue.

Si une réaction allergique se produit, le médicament doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré. Les médecins doivent savoir que les symptômes allergiques peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement symptomatique.

Population pédiatrique

Concernant le traitement de la conjonctivite trachomateuse, aucune étude comparative d’efficacité ou de sécurité n’a été réalisée avec AZYTER chez les enfants âgés de moins de 1

an. Cependant, il n'y a pas de problèmes connus de tolérance ou de différence dans la physiopathologie de la maladie conduisant à exclure son utilisation chez les enfants de moins de 1 an dans cette indication, si l'on tient compte de l'expérience clinique acquise avec AZYTER d'une part chez chez les enfants âgés de plus de 1 an dans le cadre du traitement de la conjonctivite trachomateuse et d'autre part, chez les enfants à partir de la naissance dans le cadre d'un traitement de la conjonctivite bactérienne purulente.

Utilisation chez les nouveau-nés

Selon le consensus international sur les maladies de l'œil et du tractus génital susceptibles d'être transmises aux nouveau-nés, les conjonctivites non trachomateuses dues à *Chlamydia trachomatis* et les conjonctivites dues à *Neisseria gonorrhoeae* requièrent un traitement systémique.

Chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 3 mois, une conjonctivite peut accompagner une infection systémique (par exemple : pneumonie, bactériémie) due à *Chlamydia trachomatis*. En cas de suspicion, un traitement systémique est requis.

Le traitement n'est pas destiné à être utilisé en prophylaxie des conjonctivites bactériennes du nouveau-né.

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

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée avec AZYTER.

Compte tenu de l'absence de taux plasmatique détectable d'azithromycine lors de l'administration d'AZYTER par voie ophtalmique (voir rubrique 5.2), aucune interaction médicamenteuse décrite avec l'azithromycine administrée par voie orale n'est attendue avec le collyre.

En cas de traitement concomitant par un autre collyre, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle. AZYTER doit être le dernier produit instillé.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucun effet pendant la grossesse n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à l'azithromycine est négligeable.

AZYTER peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

D'après des données limitées, l'azithromycine est excrétée dans le lait maternel, mais les doses et la quantité disponible au niveau systémique sont faibles. De ce fait, les quantités absorbées par le nouveau-né sont négligeables. En conséquence, l'allaitement est possible pendant le traitement.

Fertilité

Les données obtenues chez l'animal ne suggèrent pas d'effet d'un traitement par azithromycine sur la fécondité mâle ou femelle. Les données chez l'Homme sont manquantes. Cependant, aucun effet sur la fécondité n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à l'azithromycine est négligeable.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

La vision peut être brouillée de façon transitoire après instillation. Il est alors recommandé au patient de ne pas conduire, ni d'utiliser de machines jusqu'à ce que la vision normale soit rétablie.

4.8. Effets indésirables

Lors des études cliniques réalisées avec AZYTER et conformément aux données de sécurité d'emploi après sa mise sur le marché, les signes et symptômes suivants liés au traitement ont été rapportés :

Affections du système immunitaire

Peu fréquent (≥1/1000, 1/100)

Angiœdème*, hypersensibilité.

Troubles oculaires

Très fréquents (≥1/10)

Gêne oculaire (prurit, brûlures, picotements) à l'instillation.

Fréquents (≥1/100, 1/10)

Vision floue, sensation d'œil collé, sensation de corps étranger à l'instillation.

Peu fréquents (≥1/1000, 1/100)

Conjonctivite*, conjonctivite allergique*, kératite*, eczéma des paupières*, œdème des paupières*, allergie oculaire*, hyperhémie conjonctivale, augmentation des larmoiements à l'instillation, érythème des paupières.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Nécrolyse épidermique toxique$, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques$, syndrome de Stevens-Johnson$, dermatite exfoliative$, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) $.

* effets indésirables n'ayant pas été observés au cours des études cliniques menées avec AZYTER. L'inclusion de ces effets indésirables est basée sur les données après commercialisation. La fréquence a été établie sur la base de 3/X, avec X représentant la taille totale de la population traitée sur l'ensemble des études et essais cliniques concernés, soit 3/879 correspondant à la fréquence « peu fréquent ».

$ par extrapolation de l'exposition systémique

Population pédiatrique

Dans les études cliniques pédiatriques, le profil de sécurité était comparable à celui des adultes et aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié. Les profils de sécurité dans les différents sous-groupes pédiatriques restaient comparables (voir rubrique 5.1).

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

Après administration malencontreuse intraveineuse ou orale, la quantité totale d'azithromycine dans un récipient unidose, suffisante pour traiter les deux yeux, est trop faible pour induire des effets secondaires.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques, code ATC : S01AA26.

Mécanisme d'action

L'azithromycine est un macrolide de seconde génération, appartenant à la classe des azalides.

Cet antibiotique inhibe la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.

Mécanismes de résistance

Il est généralement rapporté que la résistance de différentes espèces bactériennes aux macrolides est associée à trois mécanismes : modification de la cible, inactivation de l'antibiotique ou altération du transport antibiotique (efflux). Différents systèmes de pompes à efflux ont été décrits chez les bactéries. Chez les streptocoques, un système d'efflux important contrôlé par les gènes *mef* aboutit à une résistance limitée aux macrolides (phénotype M). La modification de la cible par des méthylases contrôlées par les gènes *erm* (phénotype MLS_B) peut entraîner une résistance croisée vis-à-vis de plusieurs classes d'antibiotiques (voir ci-après).

La résistance croisée est totale entre l'érythromycine, l'azithromycine, les autres macrolides et les lincosamides et les streptogramines B pour *Streptococcus pneumoniae*, les streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A, *Enterrococcus* spp. et *Staphylococcus aureus*, y compris *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM).

Des mutants constitutifs de souches présentant une résistante inductible avec *erm*(A) ou *erm*(C) peuvent être sélectionnés *in vitro* à des fréquences basses ~10^{-7} ufc en présence d'azithromycine.

Concentrations critiques

L'établissement de la liste des micro-organismes présentée ci-dessous a tenu compte des indications (voir rubrique 4.1).

Les concentrations critiques et le spectre d'activité *in vitro* présentés ci-dessous sont applicables à l'utilisation systémique. Ces concentrations ne sont pas directement transportables à l'utilisation topique oculaire en raison des concentrations atteintes *in situ* et des conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité générale de l'antibiotique au site d'application.

Selon l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), les concentrations critiques suivantes ont été définies pour l'azithromycine :

Haemophilus influenzae. : sensible ? 0,12 mg/l et résistant > 4 mg/l

Moraxella catarrhalis : sensible ? 0,5 mg/l et résistant > 0,5 mg/l

Neisseria gonorrhoeae : sensible ? 0,25 mg/l et résistant > 0,5 mg/l

Staphylococcus spp. :* sensible ? 1,0 mg/l et résistant > 2,0 mg/l

Streptococcus pneumoniae : sensible ? 0,25 mg/l et résistant > 0,5 mg/l

Streptococcus A, B, C, G : sensible ? 0,25 mg/l et résistant > 0,5 mg/l

**spp. inclut toutes les espèces du genre.*

Pour les autres espèces listées, l'EUCAST indique que les sensibilités obtenues pour l'érythromycine peuvent être utilisées pour l'azithromycine.

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. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Tableau : spectre d'activité antibactérienne de l'azithromycine pour des espèces bactériennes correspondant aux indications

Espèces habituellement sensibles
Aérobies à Gram négatif
Moraxella (Branhamella) catarrhalis
Neisseria gonorrhoae1
***Haemophilus influenzae*$**
***Haemophilus parainfluenzae*$**
Autres
Chlamydia trachomatis*
Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ? 10 %)
Aérobies à Gram positif
***Staphylococcus aureus* (méticilline-résistant et méticilline-sensible)**
***Staphylococcus* coagulase negative (méticilline-résistant et méticilline-sensible)**
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococci viridans
Streptococcus agalactiae
***Streptococcus* groupe G**
Espèces naturellement résistantes
Aérobies à Gram positif
***Corynebacterium* spp.**
Enterococcus faecium
Aérobies à Gram négatif
Pseudomonas aeruginosa
Acinetobacter
Enterobacteriaceae

* Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles isolées dans les indications approuvées.

$ Espèce naturellement intermédiaire

[1] Les conjonctivites dues à *Neisseria gonorrhoeae* requièrent un traitement systémique (voir rubrique 4.4).

Informations issues des essais cliniques

Conjonctivites trachomateuses dues à *Chlamydia trachomatis*

AZYTER a été évalué dans une étude randomisée, menée sur 2 mois, réalisée en double insu et comparant AZYTER à une dose unique d'azithromycine administrée par voie orale, chez 670 enfants (âgés de 1 à 10 ans) ayant un trachome. Le critère principal d'efficacité était la guérison

clinique à J60, soit le stade TF0 (TF = inflammation trachomateuse-folliculaire) (selon l'échelle simplifiée de l'OMS). A J60, le taux de guérison clinique avec AZYTER instillé 2 fois par jour pendant 3 jours (96,3%) était non-inférieur à celui de l'azithromycine orale (96,6%).

L'efficacité clinique d'AZYTER (instillé deux fois par jour pendant 3 jours) dans le traitement de masse curatif et prophylactique du trachome d'une population entière (à partir de la naissance) a été évaluée dans une étude de phase IV multicentrique, ouverte, simple bras menée dans une région au nord du Cameroun (112 000 patients). Trois périodes de traitement annuel ont été réalisées. Le critère principal d'efficacité était la prévalence du trachome actif, c'est-à-dire le trachome inflammatoire folliculaire ou le trachome inflammatoire intense (TF+TI0 ou TF+TI+). Pour l'analyse, l'évaluation clinique du trachome a été réalisée chaque année sur un échantillon de 2400 enfants âgés de ? 1 an à 10 ans sélectionnés par randomisation. La prévalence du trachome actif (TF+TI0 ou TF+TI+) qui était de 31,1% pour l'Année 0 (avant les instillations d'AZYTER) a chuté à 6,3% pour l'Année 1 et à 3,1% pour les Années 2 et 3.

Dans toute la population traitée, il n'y a pas eu d'effets indésirables sérieux en relation avec le produit de l'étude.

Conjonctivites bactériennes purulentes

AZYTER a été évalué dans une étude randomisée, les investigateurs en insu, comparant AZYTER instillé 2 fois par jour pendant 3 jours, à la tobramycine 0,3% collyre instillée toutes les 2 heures pendant 2 jours puis 4 fois par jour pendant 5 jours, chez 1043 sujets (population en intention de traiter) ayant une conjonctivite bactérienne purulente. Parmi eux, ont été inclus 109 enfants âgés de 11 ans maximum, dont 5 nouveau-nés (0 à 27 jours) et 38 nourrissons et jeunes enfants (28 jours à 23 mois). Dans la population per protocole (n=471), il n'y avait aucun nouveau-né et seulement 16 nourrissons et jeunes enfants. L'étude clinique a été réalisée dans différentes zones géographiques en Europe, Afrique du Nord et Inde. Le critère principal d'efficacité était la guérison clinique à J9 (population per protocole), définie par un score de 0 pour l'hyperhémie conjonctivale bulbaire et les sécrétions purulentes. A J9, le taux de guérison clinique avec AZYTER (87,8%) était non-inférieur à celui observé sous tobramycine (89,4%). Le taux de guérison microbiologique sous AZYTER était comparable à celui obtenu avec la tobramycine.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d'AZYTER ont été démontrées chez les patients pédiatriques ? 18 ans dans une étude randomisée, en simple insu (investigateur masqué). Cette étude comparait AZYTER à la tobramycine chez les 282 patients analysés répondant au diagnostic de conjonctivite bactérienne purulente (le sous-groupe 0 jour - 24 mois incluait 148 patients). Les patients ont reçu soit de l'AZYTER, instillé deux fois par jour pendant 3 jours, soit de la tobramycine 0,3% collyre, instillée toutes les deux heures pendant 2 jours puis quatre fois par jour pendant 5 jours. Le critère d'efficacité principal était la guérison clinique de l'œil le plus affecté à J3 pour les patients ayant une culture bactérienne positive à J0. La guérison clinique de l'œil le plus affecté à J3 a été significativement supérieure dans le groupe AZYTER (47%) par rapport au groupe tobramycine (28%). A J7, 89% des patients traités par AZYTER étaient guéris contre 78 % des patients traités par tobramycine. Concernant la résolution bactériologique à J7, aucune différence statistique n'a été retrouvée entre les deux groupes de traitement.

AZYTER (instillé deux fois par jour pendant 3 jours) a été bien toléré dans tous les groupes d'âge de cette importante étude réalisée dans une population pédiatrique. Les effets observés chez les patients pédiatriques ont déjà été observés chez les adultes ; aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié chez les sujets pédiatriques. De plus, pour l'évolution clinique, aucune tendance liée à l'âge n'a pu être mise en évidence. La courte durée du traitement avec l'azithromycine à 1,5%, le faible nombre d'instillations nécessaires et la facilité d'instillation des gouttes chez les enfants ont été appréciés aussi bien par les enfants que par les parents.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'azithromycine n'est pas détectée dans le sang des patients présentant une conjonctivite bactérienne après instillation d'AZYTER à la posologie préconisée (limite de détection : 0,0002 µg/ml de plasma).

Population pédiatrique

Les études de pharmacocinétique n'ont été réalisées que chez les adultes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez l'animal, l'azithromycine a causé une phospholipidose réversible. Cet effet a été observé après des expositions par voie orale environ 300 fois supérieures à l'exposition humaine maximale après administration oculaire, ce qui indique peu de pertinence par rapport à l'usage clinique.

Les investigations électrophysiologiques ont montré que l'azithromycine prolonge l'intervalle QT.

Potentiel carcinogène

Aucune étude à long terme n'a été menée sur l'animal pour évaluer le potentiel carcinogénique.

Potentiel mutagène

Aucun effet délétère sur les gènes et les chromosomes n'a été identifié dans des tests *in vivo* et *in vitro*.

Reproduction

Aucun effet tératogène n'a été observé lors des études d'embryotoxicité effectuées sur le rat, après administration orale d'azithromycine. Chez le rat, les doses d'azithromycine de 100 et 200 mg/kg de poids corporel/jour ont conduit à un léger retard de l'ossification fœtale et à de la prise de poids maternel. Toujours chez le rat, les études péri- et post-natales comprenant un traitement de 50 mg/kg/jour d'azithromycine et au-delà ont révélé un léger retard de développement. Ces effets ont été observés après administration orale à des expositions environ 1000 fois supérieures aux expositions observés après administration oculaire chez l'homme. En raison de cette marge de sécurité élevée, ces effets ne présagent pas d'un risque quelconque pour la reproduction chez l'homme.

Toxicité oculaire

L'administration oculaire d'AZYTER deux ou trois fois par jour pendant 28 jours chez l'animal n'a pas eu d'effet toxique local ou systémique

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Triglycérides à chaîne moyenne.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

18 mois.

Après première ouverture du récipient unidose : la solution doit être utilisée immédiatement.

Jeter le récipient unidose ouvert immédiatement après premier usage.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver les récipients unidoses dans le sachet, à l’abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,25 g en récipient unidose en polyéthylène basse densité, conditionnés en sachet.
Boîte de 6 récipients unidoses.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

LABORATOIRES THEA
12 RUE LOUIS BLERIOT
63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2

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

- 34009 382 038 2 0 : 0,25 g en récipient unidose (PEBD) ; boîte de 6

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