

Annexe III

Amendements aux rubriques pertinentes des informations sur le produit

Note:

Ces amendements aux rubriques pertinentes des informations sur le produit sont le résultat de la procédure d'arbitrage.

Les informations sur le produit peuvent être mises à jour ultérieurement par les autorités compétentes de l'État membre, en concertation avec l'État membre de référence, le cas échéant, conformément aux procédures décrites dans le Chapitre 4 du Titre III de la Directive 2001/83/CE.

Amendements aux rubriques pertinentes des informations sur le produit

Les informations sur le produit existantes doivent être modifiées (ajout, remplacement ou suppression du texte, selon le cas) afin de refléter la formulation convenue ci-dessous.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

**Formulations orales solides (comprimés pelliculés et gélules)
(dosages autorisés : 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) et
comprimés dispersibles (dosages autorisés : 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1 000 mg)**

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

[Cette rubrique doit être rédigée comme indiquée ci-dessous : les indications ne doivent être implémentées que si l'infection a déjà été validée pour la spécialité.]

Le libellé des indications suivantes doit être supprimé dans l'ensemble du texte :

- Infections gastro-duodénales dues à *Helicobacter pylori*
- Traitement de l'acné simple (modérée)
- Prévention des exacerbations de l'asthme à éosinophiles et non à éosinophile]

<Nom de fantaisie> 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) :

- Pharyngite et angine aiguës streptococciques
- Sinusite aiguë bactérienne
- Otite moyenne aiguë bactérienne
- Pneumonie communautaire
- Infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous (IBAPTM)
- Érythème migrant (forme localisée précoce de la maladie de Lyme)
- Abscess dentaire et parodontite
- Urétrite et cervicite dues à *Chlamydia trachomatis*
- Urétrite et cervicite dues à *Neisseria gonorrhoeae*, en association à un autre antibiotique approprié (par exemple, la ceftriaxone)
- Prostatite chronique due à *Chlamydia trachomatis*
- Chancre mou
- Infection disséminée due au complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez les patients présentant une infection à VIH à un stade avancé, en association à l'éthambutol

<Nom de fantaisie> est également indiqué en prophylaxie de l'infection due au complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez les personnes infectées par le VIH présentant une restauration immunitaire inadéquate.

<Nom de fantaisie> est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une exacerbation aiguë de bronchite chronique, ou présentant une infection génitale haute à toujours traiter en association à un ou plusieurs autres antibiotiques appropriés (par exemple, le métronidazole).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

Posologie

Adultes et adolescents pesant au moins 45 kg

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

[Les recommandations posologiques présentées dans le Tableau 1 doivent être en cohérence avec les rubriques 3 et 4.1 : le tableau doit se limiter aux indications autorisées. Le schéma posologique sur 5 jours ne doit être inclus dans le tableau posologique ci-dessous que s'il peut être administré avec la spécialité concernée, par exemple, comprimés de 250 mg ou de 500 mg avec une barre de cassure pour diviser le comprimé en deux doses égales.]

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

Indication	Schéma posologique d'azithromycine
Pharyngite et angine aiguës streptococciques	500 mg/jour pendant 3 jours ou 500 mg le jour 1, puis 250 mg/jour du jour 2 au jour 5
Sinusite aiguë bactérienne	
Otite moyenne aiguë bactérienne	
Exacerbation aiguë de bronchite chronique*	
Pneumonie communautaire [#]	
Infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous	
Abcès dentaire et parodontite	
Érythème migrant (forme localisée précoce de la maladie de Lyme)	1 000 mg le jour 1, puis 500 mg/jour du jour 2 au jour 10
Urétrite et cervicite dues à <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg en dose unique
Urétrite et cervicite dues à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , en association à un autre antibiotique approprié (par exemple, la ceftriaxone)	1 000 mg ou 2 000 mg* en dose unique
Infection génitale haute, en association à un ou plusieurs autres antibiotiques appropriés (par exemple, le métronidazole)* ⁺	Uniquement en relais oral après une administration intraveineuse, si indiqué cliniquement: 250 mg une fois par jour pour compléter un schéma de traitement de 7 jours
Prostatite chronique due à <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/jour sur 3 jours consécutifs par semaine pendant 3 semaines (dose totale : 4 500 mg)
Chancre mou	1 000 mg en dose unique
Traitement de l'infection disséminée due au complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez les patients présentant une	<500 mg> ou <600 mg> une fois par jour

infection à VIH à un stade avancé (en association à l'éthambutol)	
Prophylaxie de l'infection due au complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez les personnes infectées par le VIH présentant une restauration immunitaire inadéquate	<1 200 mg> ou <1 250 mg> une fois par semaine
* pour le traitement de l'adulte uniquement # chez l'adulte, un traitement par voie orale peut également être instauré en relais d'un traitement par voie intraveineuse, si indiqué cliniquement, afin de compléter un schéma de traitement d'une durée totale de 7 à 10 jours (pour plus de détails, se référer au résumé des caractéristiques du produit des formulations intraveineuses (IV) de l'azithromycine). + L'azithromycine par voie orale ne doit pas être utilisée pour le traitement initial d'une infection génitale haute (pour plus de détails, se référer au résumé des caractéristiques du produit des formulations IV de l'azithromycine). Il convient de tenir compte des schémas thérapeutiques, des posologies et de la durée du traitement tels que mentionnés dans les recommandations en vigueur pour chaque 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

[si la spécialité est indiquée pour le traitement d'une infection génitale haute chez les patients adultes]

La sécurité et l'efficacité de <Nom de fantaisie> dans le traitement d'une infection génitale haute chez les adolescentes n'ont pas été établies.

[si la spécialité est indiquée pour le traitement de l'exacerbation aiguë de bronchite chronique chez les patients adultes]

Il n'a pas été identifié de situation qui justifierait l'utilisation de <Nom de fantaisie> dans le traitement des exacerbations aiguës de bronchite chronique chez les patients pédiatriques.

[si la spécialité est indiquée pour le traitement et/ou la prophylaxie des infections dues au complexe Mycobacterium avium]

La sécurité et l'efficacité de <Nom de fantaisie> pour la prévention ou le traitement des infections dues au complexe *Mycobacterium avium* chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

[Comprimés/Gélules : toutes les spécialités avec l'une de ces formes pharmaceutiques doivent inclure les informations suivantes]

D'autres formes pharmaceutiques peuvent être disponibles et peuvent être plus appropriées pour le traitement des patients ne pouvant pas avaler les <comprimés/gélules>, ainsi que des patients pédiatriques pesant moins de 45 kg.

[Comprimés dispersibles : toutes les spécialités avec cette forme pharmaceutique doivent inclure les informations suivantes]

D'autres spécialités peuvent être disponibles avec des dosages plus appropriés pour le traitement des patients pédiatriques pesant moins de 45 kg.

Mode d'administration

[Les informations spécifiques à la spécialité concernée doivent être sélectionnées conformément aux informations mentionnées dans la rubrique 3 ; si plusieurs dosages et/ou formulations sont pris en compte dans le même RCP, les informations doivent mentionner le nom de fantaisie au lieu de la forme pharmaceutique.]

[Comprimés (sans barre de cassure)]

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.

[Comprimés (avec barre de cassure uniquement destinée à faciliter la déglutition)]

Voie orale.

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture. L'administration immédiatement avant un repas peut améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Les comprimés doivent être avalés entiers ou peuvent être fractionnés pour faciliter la prise et doivent être pris en une prise unique journalière.

[Comprimés (avec barre de cassure pour l'adaptation posologique)]

Voie orale.

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture. L'administration immédiatement avant un repas peut améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales qui peuvent être utilisées pour adapter la dose. Le comprimé entier ou le demi-comprimé doit être pris en une prise unique journalière, conformément aux recommandations posologiques.

[Gélules]

Voie orale.

Les gélules doivent être avalées entières, en une prise unique journalière, au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

[Comprimés dispersibles (avec des données sur la compatibilité et le volume)]

Voie orale.

Le comprimé doit être dispersé en le mélangeant dans une quantité suffisante de liquide (au moins 30 mL), tel que de l'eau, du jus de pomme ou du jus d'orange, jusqu'à obtenir une suspension fine qui doit être prise immédiatement. Tout résidu restant de la suspension doit être remis en suspension dans un petit volume d'eau et avalé. La suspension peut être prise avec ou sans nourriture. L'administration immédiatement avant un repas peut améliorer la tolérance gastro-intestinale.

[Comprimés dispersibles (sans données sur la compatibilité et le volume)]

Voie orale.

Le comprimé intact doit être dispersé en le mélangeant dans un verre d'eau jusqu'à obtenir une suspension fine qui doit être prise immédiatement. Tout résidu restant de la suspension doit être remis en suspension dans un petit volume d'eau et avalé. La suspension peut être prise avec ou sans nourriture. L'administration immédiatement avant un repas peut améliorer la tolérance gastro-intestinale.

4.3 Contre-indications

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 précaution d'emploi

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 angioedème 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). Par conséquent, l'azithromycine n'est pas recommandée pour le traitement de la gonorrhée non compliquée ni de l'infection génitale haute, à moins que des résultats d'analyses de laboratoire aient confirmé la sensibilité de la bactérie à l'azithromycine. 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 *N. gonorrhoeae* ou *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>

[Un avertissement relatif à tout excipient pouvant entraîner des effets indésirables, par exemple chez les patients présentant des troubles spécifiques du métabolisme (par exemple, phénylcétonurie, intolérance au fructose, malabsorption du glucose-galactose, déficience en sucrase-isomaltase) ou des allergies, doit être ajouté dans cette rubrique conformément au modèle QRD. Chaque titulaire d'AMM devra mentionner tout excipient pertinent et le ou les avertissements liés pour sa ou ses formulations.]

<Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.>

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

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 procainamide) et III (par exemple, dofétilide, amiodarone et sotalol), des antipsychotiques (par exemple, pimozide), des antidépresseurs (par exemple, citalopram), des fluoroquinolones (par exemple, moxifloxacin et lévofloxacin), 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.
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 (goutte)	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)	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)	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.
Warfarine (anticoagulant oral)	Azithromycine : ND Warfarine : ND	Inconnu.	Une augmentation de la fréquence des contrôles du temps

Médicament (aire thérapeutique)	Effet de l'interaction sur l'exposition	Mécanisme	Recommandation concernant la co-administration
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.	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.		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 triméthoprim/sulfaméthoxazole et la zidovudine.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

<Nom de fantaisie> 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

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 informations sur les effets indésirables liés au traitement et/ou à la prophylaxie des infections dues au complexe Mycobacterium avium (MAC) ne doivent être incluses que si la spécialité est indiquée pour ces traitements.]

Les fréquences de survenue des réactions indésirables sont établies selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; 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 <i>Candida</i> Pneumonie		

			Infection fongique Infection bactérienne Infection vaginale Pharyngite Gastroentérite 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 hémolytique
Affections du système immunitaire			Angioœdème Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)		Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Appétit diminué ^{#2}		
Affections psychiatriques			Nervosité Insomnie	Agitation	Anxiété Délire Hallucination Agression
Affections du système nerveux		Céphalées	Sensation vertigineuse ^{#2} Dysgueusie ^{#2} Paresthésie ^{#2} Somnolence		Myasthénie grave (voir rubrique 4.4) Crise convulsive Anosmie Agueusie Hypoesthésie ^{#3} Hyperactivité psychomotrice Parosmie Syncope
Affections oculaires			Défauts visuels ^{#2}		

Affections de l'oreille et du labyrinthe			Trouble de l'oreille Vertige		Surdité ^{#2} Hypoacousie ^{#3} Acouphène ^{#3}
Affections cardiaques			Palpitations		Torsades de pointes (voir rubrique 4.4) Arythmie incluant tachycardie ventriculaire (voir rubrique 4.4) Intervalle QT prolong��� l'électrocardiogramme (voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires			Bouffée de chaleur		Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Trouble respiratoire épistaxis		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée G�ne abdominale*	Vomissements Douleur abdominale ^{#1} Nausée ^{#1}	Gastrite Constipation Dyspepsie Dysphagie Distension abdominale Bouche sèche Ulcération buccale Hypersalivation �ructation Flatulence ^{#1}		Pancréatite Colite pseudo-membraneuse (voir rubrique 4.4) Coloration anormale de la langue
Affections hépatobiliaires			Hépatite* 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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash ^{#2} Prurit ^{#2} Urticaire Dermatite Sécheresse cutanée Hyperhidrose	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) Réaction de photosensibilisation ^{#3}	Nécrolyse épidermique toxique Syndrome de Stevens-Johnson ^{#3} Érythème polymorphe
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			Arthrose Myalgie Dorsalgie Cervicalgie		Arthralgie ^{#2}
Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie Douleur rénale Urée sanguine augmentée Créatinine sanguine augmentée		Insuffisance rénale aiguë Néphrite tubulointerstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein			Hémorragie intermenstruelle Trouble testiculaire		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème Asthénie Malaise Fatigue ^{#2} Œdème de la face Douleur thoracique Fièvre Douleur Œdème périphérique		
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		

* Ces réactions indésirables au médicament ont été observées uniquement lors de l'administration d'azithromycine pour la prophylaxie et/ou le traitement de MAC.

#1 Dans un contexte de MAC, ces réactions indésirables au médicament étaient très fréquentes ($> 1/10$).

#2 Dans un contexte de MAC, ces réactions indésirables au médicament étaient fréquentes ($> 1/100$, $< 1/10$).

#3 Dans un contexte de MAC, ces réactions indésirables au médicament étaient peu fréquentes ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$).

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 – voir Annexe V**.

4.9 Surdosage

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 indiquées 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

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 établies par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pour l'azithromycine et sont les suivantes : 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.

*[Seules les espèces pertinentes pour les indications autorisées doivent être mentionnées dans le tableau ci-après. Par exemple, *Borrelia burgdorferi* ne doit être incluse que si la spécialité est indiquée dans le traitement de la maladie de Lyme à un stade précoce]*

Tableau 4 : Prévalence de la résistance acquise

Espèces habituellement sensibles
<i>Bactéries aérobies à Gram positif</i>
Complexe <i>Mycobacterium avium</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Bactéries aérobies à Gram négatif</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Bactéries anaérobies</i>

<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
Autres microorganismes
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (anciennement <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
<i>Prevotella intermedia</i>
Espèces insconstamment sensibles
<i>Bactéries aérobies à Gram positif</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Bactéries aérobies à Gram négatif</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Bactéries anaérobies</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Espèces naturellement résistantes
<i>Bactéries aérobies à Gram négatif</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Bactéries anaérobies</i>
<i>Bacteroides</i> 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

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 (ET) 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} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)
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 décroît 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.

Élimination

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'ASC₀₋₂₄ 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 ASC₀₋₁₂₀ moyennes augmentées respectivement de 5,1 % et 4,2 % par rapport aux sujets ayant un DFG > 80 mL/min). La C_{max} et l'ASC₀₋₁₂₀ 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'ASC₀₋₂₄ était respectivement de 3,0 et 2,7 µg·h/mL les jours 1 et 5. Une ASC₀₋₂₄ 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 rénale 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'ASC₀₋₂₄ 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'ASC₀₋₂₄ 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'ASC₀₋₂₄ 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'ASC₀₋₂₄ 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

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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).

NOTICE

Formulations orales solides (comprimés pelliculés et gélules) (dosages autorisés : 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) et comprimés dispersibles (dosages autorisés : 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1 000 mg)

1. Qu'est-ce que <Nom de fantaisie> et dans quel cas est-il utilisé ?

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

<Nom de fantaisie> contient la substance active azithromycine. L'azithromycine est un antibiotique appartenant à un groupe d'antibiotiques appelé macrolides, qui agissent en bloquant la croissance de certaines bactéries sensibles.

<Nom de fantaisie> est administré pour le traitement des infections suivantes :

Adultes et adolescents pesant 45 kg et plus

- Infections des amygdales (angine) ou de la gorge (pharyngite) causées par des bactéries appelées streptocoques
- Infections des sinus (sinusite) causées par des bactéries
- Infections de l'oreille moyenne (otite moyenne) causées par des bactéries
- Pneumonie (pneumonie communautaire, non contractée à l'hôpital)
- Infections de la peau et des tissus mous sous la peau causées par des bactéries
- Forme localisée précoce de la maladie de Lyme (érythème migrant, principalement causé par des morsures de tiques)
- Infections des gencives (parodontite) ou abcès au niveau des gencives (abcès dentaire) causées par des bactéries
- Infections de l'urètre et du col de l'utérus causées par la bactérie *Chlamydia trachomatis*
- Infections de l'urètre et du col de l'utérus causées par la bactérie *Neisseria gonorrhoeae*. <Nom de fantaisie> doit être utilisé en association à un autre antibiotique choisi par votre médecin ou votre pharmacien
- Inflammation chronique de la prostate causée par la bactérie *Chlamydia trachomatis*
- Infections des organes génitaux associées à des ulcérations douloureuses (chancres mous) causées par des bactéries
- Infections causées par les bactéries du complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez les patients présentant une infection à VIH à un stade avancé. <Nom de fantaisie> doit être utilisé en association à un autre antibiotique appelé éthambutol.

<Nom de fantaisie> est également utilisé pour la prévention des infections causées par les bactéries du complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez les personnes infectées par le VIH.

Adultes :

- Infections causées par des bactéries chez les patients présentant une inflammation prolongée des poumons (bronchite chronique)
- Infection de l'utérus, des trompes de Fallope et des ovaires (infection génitale haute), causée par des bactéries, toujours en association à un ou plusieurs autres antibiotiques choisis par votre médecin ou votre pharmacien.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <Nom de fantaisie> ?

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

Ne prenez jamais <Nom de fantaisie>

- si vous êtes allergique à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout autre antibiotique de la famille des macrolides ou des kétolides, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avvertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre <Nom de fantaisie> si vous êtes ou avez été dans l'une des situations suivantes :

- problèmes de cœur (par exemple, troubles du rythme cardiaque ou insuffisance cardiaque) ou faibles taux de potassium ou de magnésium dans le sang : ces situations peuvent contribuer à la survenue d'effets indésirables cardiaques graves de l'azithromycine
- problèmes de foie : votre médecin pourrait avoir besoin d'effectuer une surveillance du fonctionnement de votre foie ou d'arrêter le traitement
- diarrhée sévère après la prise d'autres antibiotiques
- faiblesse musculaire localisée (myasthénie grave), car les symptômes de cette maladie peuvent s'aggraver pendant le traitement
- ou si vous prenez des dérivés de l'ergot de seigle tels que l'ergotamine (utilisée pour traiter la migraine) car ces médicaments ne doivent pas être pris avec <Nom de fantaisie>.

Arrêtez de prendre ce médicament et contactez votre médecin immédiatement (voir également « Effets indésirables graves » dans la rubrique 4) :

- si vous pensez que vous faites une réaction allergique (par exemple, difficultés à respirer, gonflement du visage ou de la gorge, éruption cutanée, formation de vésicules).
- si vous présentez l'un des symptômes décrits à la rubrique 4, en lien avec des réactions cutanées graves, notamment le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), ou une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), qui ont été rapportés en association avec le traitement par azithromycine.
- si vous pensez que vous avez des battements de cœur anormaux ou très forts, des sensations vertigineuses ou des évanouissements lorsque vous prenez <Nom de fantaisie>.
- si vous présentez des signes de problèmes de foie (par exemple, urines sombres, perte d'appétit ou jaunissement de la peau ou du blanc des yeux).
- si vous présentez une diarrhée sévère pendant ou après le traitement. Ne prenez pas de médicament pour traiter la diarrhée sans avoir consulté au préalable votre médecin. Si votre diarrhée persiste ou réapparaît au cours des premières semaines suivant le traitement, veuillez en informer votre médecin.

Surinfection

Votre médecin pourra vous surveiller pour détecter des signes d'infections bactériennes ou fongiques supplémentaires ne pouvant pas être traitées par <Nom de fantaisie> (surinfection).

Infections sexuellement transmissibles

Votre médecin peut rechercher et exclure une éventuelle syphilis, une infection sexuellement transmissible qui pourrait sinon évoluer sans être détectée, entraînant un retard de diagnostic. En outre, en cas d'infection bactérienne sexuellement transmissible, votre médecin effectuera un suivi par des analyses biologiques pour surveiller l'efficacité du traitement.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas recommandé si :

- *[si la spécialité est indiquée pour le traitement d'une infection génitale haute chez les adultes]* vous avez moins de 18 ans et une infection génitale haute vous a été diagnostiquée
- *[si la spécialité est indiquée dans la prévention ou le traitement des infections dues au complexe *Mycobacterium avium*]* vous avez moins de 12 ans et vous êtes infecté(e), ou à risque de l'être, par des bactéries appartenant au complexe *Mycobacterium avium*, qui affectent généralement les personnes vivant avec le VIH ayant des défenses immunitaires faibles, car l'efficacité et la sécurité de ce médicament n'ont pas été étudiées dans ces situations.

Si vous pesez moins de 45 kg, d'autres présentations contenant de l'azithromycine peuvent exister et peuvent être plus appropriées pour votre traitement.

Autres médicaments et <Nom de fantaisie>

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

La prise de <Nom de fantaisie> en même temps que certains autres médicaments peut causer la survenue d'effets indésirables. Par conséquent, il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous utilisez l'un des médicaments suivants :

- Atorvastatine et autres médicaments de la famille des statines (pour faire baisser le taux de cholestérol sanguin et prévenir les maladies cardiaques, notamment les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux)
- Ciclosporine (pour prévenir le rejet des greffes d'organes par l'organisme)
- Colchicine (pour traiter la goutte et la fièvre méditerranéenne familiale)
- Dabigatran (pour prévenir et traiter la formation de caillots sanguins [anticoagulant])
- Digoxine (pour traiter des maladies cardiaques)
- Warfarine ou médicaments similaires utilisés pour fluidifier le sang (anticoagulants)
- Médicaments pouvant entraîner un allongement du temps nécessaire au muscle cardiaque pour se contracter et se relâcher (allongement de l'intervalle QT), tels que les suivants :
 - Quinidine, procainamide, dofétilide, amiodarone et sotalol (pour traiter les battements de cœur irréguliers, notamment trop rapides ou trop lents – arythmie cardiaque)
 - Pimozide (pour traiter les maladies mentales)
 - Citalopram (pour traiter la dépression)
 - Moxifloxacine et lévofloxacine (antibiotiques)
 - Cisapride (pour traiter les troubles gastro-intestinaux)
 - Hydroxychloroquine ou chloroquine (pour traiter les maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, ou pour la prévention ou le traitement du paludisme)

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Votre médecin décidera si vous devez prendre ce médicament pendant votre grossesse, uniquement après s'être assuré que les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels.

Allaitement

<Nom de fantaisie> passe dans le lait maternel. Votre médecin décidera donc si vous devez arrêter l'allaitement ou éviter le traitement par <Nom de fantaisie>, en tenant compte à la fois du bénéfice de l'allaitement pour votre enfant et de l'intérêt du traitement pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

<Nom de fantaisie> a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il a été rapporté que <Nom de fantaisie> cause des sensations vertigineuses, une somnolence et des crises convulsives, ainsi que des problèmes de vue et d'audition chez certaines personnes. Ces effets indésirables éventuels peuvent avoir une influence sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

<<Nom de fantaisie> contient {nommer le/les excipient(s)}>

[Un avertissement relatif à tout excipient pouvant entraîner des effets indésirables, par exemple chez les patients présentant des troubles spécifiques du métabolisme (par exemple, phénylcétonurie,

intolérance au fructose, malabsorption du glucose-galactose, déficience en sucrase-isomaltase) ou des allergies, doit être ajouté dans cette rubrique conformément au modèle QRD. Chaque titulaire d'AMM devra mentionner tout excipient pertinent et le ou les avertissements liés pour sa ou ses formulations.]

3. Comment prendre <Nom de fantaisie> ?

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose de <Nom de fantaisie> que vous devez prendre chaque jour dépend de l'infection bactérienne pour laquelle vous recevez ce traitement et du schéma de traitement spécifique que votre médecin ou votre pharmacien vous a demandé de suivre.

[Les recommandations posologiques figurant dans le tableau ci-dessous doivent être en cohérence avec les indications de la rubrique 1. Le schéma posologique sur 5 jours ne doit être inclus que s'il peut être administré avec la spécialité concernée, par exemple, comprimés de 250 mg ou de 500 mg avec une barre de cassure pour diviser le comprimé en deux doses égales.]

Adultes et adolescents pesant au moins 45 kg

Infection	Schéma de traitement par azithromycine
Infections des amygdales (angine) ou de la gorge (pharyngite) causées par des bactéries appelées streptocoques Infections des sinus (sinusite) causées par des bactéries Infections de l'oreille moyenne (otite moyenne) causées par des bactéries Infections causées par des bactéries chez les patients présentant une inflammation prolongée des poumons (bronchite chronique)* Pneumonie (pneumonie communautaire, non contractée à l'hôpital) # Infections de la peau et des tissus mous sous la peau causées par des bactéries Infections des gencives (parodontite) ou abcès au niveau des gencives (abcès dentaire) causées par des bactéries	La durée du traitement est de 3 ou 5 jours pour ces infections et la dose de <Nom de fantaisie> à prendre chaque jour est mentionnée ci-dessous pour ces schémas de traitement. <i>Traitement sur 3 jours</i> 500 mg une fois par jour pendant 3 jours. <i>Traitement sur 5 jours</i> 500 mg le premier jour du traitement, puis 250 mg une fois par jour pendant les 4 jours suivants.
Forme localisée précoce de la maladie de Lyme (érythème migrant, principalement causé par des morsures de tiques)	1 000 mg le premier jour du traitement, puis 500 mg une fois par jour pendant les 9 jours suivants.
Infections de l'urètre et du col de l'utérus causées par la bactérie <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg en dose unique

Infection	Schéma de traitement par azithromycine
Infections de l'urètre et du col de l'utérus causées par la bactérie <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Nom de fantaisie> doit être associé à un autre antibiotique choisi par votre médecin ou votre pharmacien.	1 000 mg ou 2 000 mg* en dose unique
Infection de l'utérus, des trompes de Fallope et des ovaires (<i>infection génitale haute</i>) causée par des bactéries <Nom de fantaisie> doit être associé à un ou plusieurs autres antibiotiques choisis par votre médecin ou votre pharmacien*#	Uniquement si le traitement a été initié avec de l'azithromycine par voie intraveineuse : 250 mg une fois par jour pour compléter un schéma de traitement de 7 jours
Inflammation chronique de la prostate causée par la bactérie <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/jour sur 3 jours consécutifs par semaine pendant 3 semaines au total
Infections des organes génitaux associées à des ulcérations douloureuses (chancre mou) causées par des bactéries	1 000 mg en dose unique
Infections causées par les bactéries du complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez les patients présentant une infection à VIH à un stade avancé. <Nom de fantaisie> doit être associé à un autre antibiotique appelé éthambutol.	<500 mg> ou <600 mg> une fois par jour
Prévention des infections causées par les bactéries du complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez les personnes infectées par le VIH	<1 200 mg> ou <1 250 mg> une fois par semaine
* uniquement chez les patients adultes # chez les patients adultes, un traitement par voie orale peut être instauré en relais d'un traitement initial par voie intraveineuse	

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Si vous pesez moins de 45 kg <ou si vous n'êtes pas en mesure d'avaler ce médicament>, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien, car d'autres présentations contenant de l'azithromycine peuvent exister et pourraient vous convenir davantage.

Mode d'administration

[Les informations spécifiques à la spécialité concernée doivent être sélectionnées.]

[Comprimés (sans barre de cassure)]

Voie orale.

<Nom de fantaisie> doit être administré par voie orale en une prise unique journalière. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un peu d'eau, avec ou sans nourriture. La prise de ce médicament juste avant un repas peut aider à mieux le tolérer au plan digestif.

[Comprimés (avec barre de cassure uniquement destinée à faciliter la déglutition)]

Voie orale.

<Nom de fantaisie> doit être administré par voie orale en une prise unique journalière. La barre de cassure sur les comprimés n'est là que pour faciliter la prise du comprimé si vous avez des difficultés à l'avaler en entier. Les deux moitiés doivent être prises immédiatement l'une après l'autre.

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture. La prise de ce médicament juste avant un repas peut aider à mieux le tolérer au plan digestif.

[Comprimés (avec barre de cassure pour l'adaptation posologique)]

Voie orale.

<Nom de fantaisie> doit être administré par voie orale en une prise unique journalière. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture. La prise de ce médicament juste avant un repas peut aider à mieux le tolérer au plan digestif.

Les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales qui peuvent être utilisées pour adapter la dose selon les indications de votre médecin ou pharmacien.

[Gélules]

Voie orale.

<Nom de fantaisie> doit être administré par voie orale en une prise unique journalière. Les gélules doivent être avalées entières avec un peu d'eau. Les gélules doivent être prises au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

[Comprimés dispersibles (avec des données sur la compatibilité et le volume)]

Voie orale après dispersion.

Ce médicament doit être administré par voie orale en une prise unique journalière. Faire dissoudre le comprimé placé intact dans un verre en ajoutant une quantité suffisante (au moins 30 mL) d'eau claire potable, de jus d'orange ou de jus de pomme, immédiatement avant l'administration. Mélangez bien jusqu'à ce que le comprimé se disperse correctement, puis avalez le mélange. S'il reste un peu de suspension dans le verre, ajoutez un peu d'eau, remuer et avaler le reste de suspension.

La suspension peut être prise avec ou sans nourriture. La prise de ce médicament juste avant un repas peut aider à mieux le tolérer au plan digestif.

[Comprimés dispersibles (sans données sur la compatibilité et le volume)]

Voie orale après dispersion.

Ce médicament doit être administré par voie orale en une prise unique journalière. Faire dissoudre le comprimé placé intact dans un verre avec de l'eau claire potable, immédiatement avant l'administration. Mélangez bien jusqu'à ce que le comprimé se disperse correctement, puis avalez le mélange. S'il reste un peu de suspension dans le verre, ajoutez un peu d'eau, remuer et avaler le reste de suspension. La suspension peut être prise avec ou sans nourriture. La prise de ce médicament juste avant un repas peut aider à mieux le tolérer au plan digestif.

Si vous avez pris plus de <Nom de fantaisie> que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de <Nom de fantaisie> que vous n'auriez dû, vous pourriez ressentir un certain malaise. Les signes typiques d'un surdosage sont les vomissements, la diarrhée, les maux d'estomac et les nausées. Contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre <Nom de fantaisie>

Si vous oubliez de prendre <Nom de fantaisie>, prenez-le dès que vous pouvez, tant qu'il reste au moins 12 heures avant l'heure de la prochaine dose. S'il reste moins de 12 heures avant votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre <Nom de fantaisie>

Si vous arrêtez de prendre <Nom de fantaisie> trop tôt, l'infection pourrait revenir. Prenez <Nom de fantaisie> pendant toute la durée de traitement prévue, même si vous commencez à vous sentir mieux.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Arrêtez d'utiliser <Nom de fantaisie> et consultez immédiatement un médecin en cas de survenue de l'un des symptômes suivants :

- respiration sifflante soudaine, difficultés à respirer, gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, éruption cutanée ou démangeaisons touchant tout le corps en particulier (*réaction anaphylactique*, fréquence indéterminée)
- battements de cœur rapides ou irréguliers (*arythmie cardiaque ou torsades de pointes, tachycardie*, fréquence indéterminée)
- urines sombres, perte d'appétit ou jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, qui sont des signes de problèmes de foie (*insuffisance hépatique* ou *nécrose hépatique* (fréquence indéterminée), *hépatite** (peu fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100))
- diarrhée sévère avec crampes abdominales, selles sanguinolentes et/ou fièvre, pouvant signaler une infection du gros intestin (*colite liée à un antibiotique*, fréquence indéterminée). Ne prenez pas de médicaments contre la diarrhée qui ralentissent le transit intestinal (*antipéristaltiques*).
- plaques rougeâtres sans relief, en forme de cible ou circulaires sur le tronc, présentant souvent des vésicules en leur centre, peau qui pèle, ulcères au niveau de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes grippaux (*syndrome de Stevens-Johnson[#]* ou *nécrolyse épidermique toxique*, fréquence indéterminée).
- éruption cutanée étendue, température corporelle élevée et ganglions lymphatiques gonflés (*syndrome DRESS* ou *syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse*, rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000))
- éruption cutanée rouge, étendue, avec desquamation, bosses sous la peau et vésicules s'accompagnant de fièvre. Les symptômes apparaissent généralement au début du traitement (*pustulose exanthématique aiguë généralisée*, rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)).

Autres effets indésirables

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- diarrhée
- gêne abdominale*

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- maux de tête
- vomissements, maux d'estomac[#], envie de vomir (*nausée*)[#]
- modifications des résultats d'analyses de sang (*numération de lymphocytes diminuée, numération des éosinophiles augmentée, basophiles augmentés, monocytes augmentés, neutrophiles augmentés, bicarbonate sanguin diminué*)

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- muguet (*candidose*) – infection fongique de la bouche et du vagin, autres infections fongiques
- pneumonie, infection bactérienne de la gorge, inflammation gastro-intestinale, trouble respiratoire, inflammation de la muqueuse du nez, infection vaginale
- modifications du nombre de globules blancs (*leucopénie, neutropénie, éosinophilie*)
- numération plaquettaire augmentée
- diminution de la proportion de toutes les cellules sanguines dans le volume de sang total (*hématocrite diminué*)

- réactions allergiques, gonflement des mains, des pieds et du visage (*angioœdème*)
- manque d'appétit[#]
- nervosité, difficultés à dormir (*insomnie*)
- sensation vertigineuse[#], envie de dormir (*somnolence*), modification du goût (*dysgueusie*)[#], sensation de picotements ou engourdissement (*paresthésie*)[#]
- trouble de la vue[#]
- trouble de l'oreille
- sensation de tournis (*vertige*)
- perception des battements de cœur (*palpitations*)
- bouffée de chaleur
- respiration sifflante soudaine, saignement de nez
- constipation, flatulence[#], troubles de la digestion (*dyspepsie*), inflammation de la paroi de l'estomac (*gastrite*), difficulté à avaler (*dysphagie*), abdomen distendu, bouche sèche, régurgitation de gaz (*éructation*), ulcération buccale, salivation augmentée
- éruption cutanée[#], démangeaisons[#], urticaire[#], dermatite, peau sèche, transpiration anormale (*hyperhidrose*)
- gonflement et douleur dans les articulations (arthrose), douleurs musculaires, mal de dos, douleur au cou
- miction douloureuse (*dysurie*), douleur rénale
- règles irrégulières (*métrorragie*), trouble testiculaire
- gonflement dû à une rétention de liquide, en particulier au niveau du visage, des chevilles et des pieds (*œdème*, *œdème du visage*, *œdème périphérique*)
- faiblesse, fatigue[#], sensation générale d'être malade, fièvre
- douleur dans la poitrine, douleur
- résultats anormaux des tests de laboratoire (par exemple, tests sanguins ou hépatiques)
- complication après une intervention

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- sensation d'irritabilité
- problèmes de foie, jaunissement de la peau ou des yeux
- augmentation de la sensibilité à la lumière du soleil[#]

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

- diminution du nombre de globules rouges causée par une augmentation de la destruction des cellules, ce qui peut entraîner de la fatigue et une peau pâle (anémie hémolytique)
- réduction du nombre de plaquettes, ce qui peut entraîner des saignements et des bleus (*thrombopénie*)
- sensation de colère, agressivité, sensation de peur ou d'inquiétude (*anxiété*), état de confusion aigu (*délire*)
- hallucination
- évanouissement (*syncope*)
- convulsions (*crises convulsives*)
- sensation tactile, de douleur et de la température réduite (*hypoesthésie*)[#]
- sensation d'hyperactivité
- changement de l'odorat (*anosmie*, *parosmie*)
- perte totale du goût (*agueusie*)
- faiblesse musculaire (*myasthénie grave*)
- tracé anormal sur l'électrocardiogramme (ECG) (*allongement de l'intervalle QT*)
- surdité[#], baisse d'audition[#] ou bourdonnements d'oreilles (*acouphènes*)[#]
- pression artérielle basse
- inflammation du pancréas entraînant une douleur sévère dans le ventre et le dos (*pancréatite*)
- changement de la couleur de la langue
- douleurs articulaires (*arthralgie*)[#]

- inflammation rénale (*néphrite interstitielle*) et insuffisance rénale

*[Les informations sur les effets indésirables liés au traitement et/ou à la prophylaxie des infections dues au complexe *Mycobacterium avium* (MAC) ne doivent être incluses que si la spécialité est indiquée pour ces traitements.]*

* Ces effets indésirables ont uniquement été observés lors de l'administration d'azithromycine pour la prophylaxie et/ou le traitement des infections dues au complexe *Mycobacterium avium* chez des personnes vivant avec le VIH présentant une récupération immunitaire insuffisante.

Ces effets indésirables étaient plus fréquents lors de l'administration d'azithromycine pour la prophylaxie et/ou le traitement des infections dues au complexe *Mycobacterium avium* chez des personnes vivant avec le VIH présentant une récupération immunitaire insuffisante.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Formulations orales liquides (poudre pour suspension buvable (en flacon) (dosages autorisés : 20 mg/mL, 40 mg/mL) ou (en sachet) (dosages autorisés : 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1 000 mg) ou (en granulés pour suspension buvable en flacon) dosage autorisé : 40 mg/mL

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

[Cette rubrique doit être rédigée comme indiquée ci-dessous : les indications ne doivent être implémentées que si l'infection a déjà été validée pour la spécialité]

Le libellé des indications suivantes doit être supprimé :

- Infections gastro-duodénales dues à *Helicobacter pylori*
- Traitement de l'acné simple (modérée)
- Prévention des exacerbations de l'asthme à éosinophiles et non à éosinophile]

<Nom de fantaisie> est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

Patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus, et pesant moins de 45 kg

- Pharyngite et angine aiguës streptococciques
- Sinusite aiguë bactérienne
- Otite moyenne aiguë bactérienne
- Pneumonie communautaire
- Infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous (IBAPTM)
- Érythème migrant (forme localisée précoce de la maladie de Lyme)
- Abscès dentaire et parodontite

Adultes et adolescents pesant au moins de 45 kg et ne pouvant pas avaler les formes pharmaceutiques solides :

En plus des indications mentionnées ci-dessus, ce médicament est également indiqué dans le traitement des infections suivantes :

- Urétrite et cervicite dues à *Chlamydia trachomatis*
- Urétrite et cervicite dues à *Neisseria gonorrhoeae*, en association à un autre antibiotique approprié (par exemple, la ceftriaxone)
- Prostatite chronique due à *Chlamydia trachomatis*
- Chancre mou
- Infection disséminée due au complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez les patients présentant une infection à VIH à un stade avancé, en association à l'éthambutol
- Prophylaxie de l'infection due au complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez les personnes infectées par le VIH présentant une restauration immunitaire inadéquate
- Patients adultes présentant une exacerbation aiguë de bronchite chronique, ou présentant une infection génitale haute à toujours traiter en association à un ou plusieurs autres antibiotiques appropriés (par exemple, le métronidazole).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

Posologie

Patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus, pesant moins de 45 kg

[Poudre pour suspension buvable en flacon, 20 mg/mL et 40 mg/mL, et granulés pour suspension buvable, 40 mg/mL : le tableau ci-dessous ne doit inclure que les informations posologiques correspondant aux indications autorisées figurant à la rubrique 4.1]

L'azithromycine doit être administrée en une prise unique journalière (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Recommandations posologiques chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus, pesant moins de 45 kg

Indication	Schéma posologique d'azithromycine
Sinusite aiguë bactérienne Pneumonie communautaire Infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous Abscess dentaire et parodontite	10 mg/kg/jour pendant 3 jours ou 10 mg/kg le jour 1, puis 5 mg/kg/jour du jour 2 au jour 5
Otite moyenne aiguë bactérienne	dose unique de 30 mg/kg ou 10 mg/kg/jour pendant 3 jours ou 10 mg/kg le jour 1, puis 5 mg/kg/jour du jour 2 au jour 5
Pharyngite et angine aiguës streptococciques	20 mg/kg/jour pendant 3 jours ou 12 mg/kg/jour pendant 5 jours
Érythème migrant (forme localisée précoce de la maladie de Lyme)	20 mg/kg une fois par jour le premier jour, puis 10 mg/kg/jour une fois par jour du jour 2 au jour 10
Il convient de tenir compte des schémas thérapeutiques, des posologies et de la durée du traitement tels que mentionnés dans les recommandations en vigueur pour chaque indication.	

La dose quotidienne d'azithromycine ne doit pas dépasser la dose quotidienne de 500 mg chez l'adulte, à l'exception du traitement d'une journée (dose unique) pour l'otite moyenne aiguë bactérienne, pour lequel la dose totale maximale de 1 500 mg ne doit pas être dépassée. La dose totale maximale recommandée pour tout traitement chez les patients pédiatriques pesant moins de 45 kg est de 1 500 mg, sauf dans le cas du schéma posologique sur 5 jours pour la pharyngite et angine aiguës streptococciques et pour l'érythème migrant (forme localisée précoce de la maladie de Lyme). Voir Tableau 2.

Tableau 2 : Doses quotidiennes maximales recommandées d'azithromycine par schéma posologique

Poids du patient (kg)	Dose maximale d'azithromycine par jour				
	5 mg/kg (schéma posologique sur 5 jours, du jour 2 au jour 5)	10 mg/kg (schéma posologique sur 3 jours ; schéma posologique sur 5 jours, le jour 1 ;	12 mg/kg (schéma posologique sur 5 jours pour la pharyngite/-amygdalite streptococcique)	20 mg/kg (schéma posologique sur 3 jours pour la pharyngite/amygdalite streptococcique ; schéma posologique sur 10 jours, le jour 1	30 mg/kg (schéma posologique à dose unique pour l'otite moyenne aiguë)

		schéma posologique sur 10 jours, du jour 2 au jour 10 pour l'érythème migrant)		pour l'érythème migrant)	
7	35 mg	70 mg	84 mg	140 mg	210 mg
8	40 mg	80 mg	96 mg	160 mg	240 mg
9	45 mg	90 mg	108 mg	180 mg	270 mg
10	50 mg	100 mg	120 mg	200 mg	300 mg
11	55 mg	110 mg	132 mg	220 mg	330 mg
12	60 mg	120 mg	144 mg	240 mg	360 mg
13	65 mg	130 mg	156 mg	260 mg	390 mg
14	70 mg	140 mg	168 mg	280 mg	420 mg
15	75 mg	150 mg	180 mg	300 mg	450 mg
16 – 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 – 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36 – < 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1 200 mg

Ne pas dépasser la dose quotidienne de 500 mg chez l'adulte

Le volume à administrer pour obtenir les doses ci-dessus est indiqué dans le Tableau 3.

[Poudre pour suspension buvable en flacon, 20 mg/mL ; pour un dispositif de mesure avec des incréments de 0,5 mL]

Tableau 3 : Recommandations relatives à la dose quotidienne maximale et aux volumes correspondants de la suspension buvable (20 mg/mL) chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus, pesant moins de 45 kg

Poids du patient (kg)	Dose maximale d'azitromycine par jour				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 mL (40 mg)+	3,50 mL (70 mg)	4,50 mL (90 mg)++	7,00 mL (140 mg)*	10,50 mL (210 mg)*
8	2,00 mL (40 mg)	4,00 mL (80 mg)	5,00 mL (100 mg)++	8,00 mL (160 mg)*	12,00 mL (240 mg)*
9	2,50 mL (50 mg)+	4,50 mL (90 mg)	5,50 mL (110 mg)++*	9,00 mL (180 mg)*	13,50 mL (270 mg)*
10	2,50 mL (50 mg)	5,00 mL (100 mg)	6,00 mL (120 mg)*	10,00 mL (200 mg)*	15,0 mL (300 mg)*
11	3,00 mL (60 mg)+	5,50 mL (110 mg)*	6,50 mL (130 mg)++*	11,00 mL (220 mg)*	16,50 mL (330 mg)*
12	3,00 mL (60 mg)	6,00 mL (120 mg)*	7,50 mL (150 mg)++*	12,00 mL (240 mg)*	18,00 mL (360 mg)*
13	3,50 mL (70 mg)+	6,50 mL (130 mg)*	8,00 mL (160 mg)++*	13,00 mL (260 mg)*	19,50 mL (390 mg)*
14	3,50 mL (70 mg)	7,00 mL (140 mg)*	8,50 mL (170 mg)++*	14,00 mL (280 mg)*	21,00 mL (420 mg)*
15	4,00 mL (80 mg)+	7,50 mL (150 mg)*	9,00 mL (180 mg)*	15,00 mL (300 mg)*	22,50 mL (450 mg)*
16 – 25	5,00 mL (100 mg)	10,00 mL (200 mg)*	12,50 mL (250 mg)*	20,00 mL (400 mg)*	30,00 mL (600 mg)*

Poids du patient (kg)	Dose maximale d'azitromycine par jour				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
26 – 35	7,50 mL (150 mg)*	15,00 mL (300 mg)*	17,50 mL (350 mg)*	25,00 mL (500 mg)*#	45,00 mL (900 mg)*
36 – < 45	10,00 mL (200 mg)*	20,00 mL (400 mg)*	22,50 mL (450 mg)*	25,00 mL (500 mg)*#	60,00 mL (1 200 mg)*

⁺ Dose de 5 mg/kg : les doses recommandées sont de 1,75 mL (35 mg), 2,25 mL (45 mg), 2,75 mL (55 mg), 3,25 mL (65 mg) et 3,75 mL (75 mg) et ne peuvent être administrées qu'à l'aide d'une seringue pour administration orale graduée par incréments de 0,25 mL. Ces valeurs ont été arrondies afin d'obtenir une dose appropriée à administrer dans le cas d'une seringue pour administration orale graduée par incréments de 0,50 mL.

⁺⁺ Dose de 12 mg/kg : les doses recommandées sont de 4,20 mL (84 mg), 4,8 mL (96 mg), 5,4 mL (108 mg), 6,6 mL (132 mg), 7,2 mL (144 mg), 7,8 mL (156 mg) et 8,4 mL (168 mg) et ne peuvent être administrées qu'à l'aide d'une seringue pour administration orale graduée par incréments de 0,20 mL. Ces valeurs ont été arrondies afin d'obtenir une dose appropriée à administrer en cas d'utilisation d'une seringue pour administration orale graduée par incréments de 0,50 mL.

* L'azithromycine 40 mg/mL (200 mg/5 mL) en poudre pour suspension buvable est la formulation la plus appropriée pour traiter ces patients.

Ne pas dépasser la dose quotidienne de 500 mg chez l'adulte

[Poudre pour suspension buvable en flacon, 40 mg/mL ; pour un dispositif de mesure avec des incréments de 0,25 mL]

Tableau 3: Recommandations relatives à la dose quotidienne maximale et aux volumes correspondants de la suspension buvable (40 mg/mL) chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus, pesant moins de 45 kg

Poids du patient (kg)	Dose maximale d'azitromycine par jour				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 mL (40 mg)+*	1,75 mL (70 mg)*	2,25 mL (90 mg)++	3,50 mL (140 mg)	5,25 mL (210 mg)
8	1,00 mL (40 mg)*	2,00 mL (80 mg)*	2,50 mL (100 mg)++	4,00 mL (160 mg)	6,00 mL (240 mg)
9	1,25 mL (50 mg)+*	2,25 mL (90 mg)	2,75 mL (110 mg)++	4,50 mL (180 mg)	6,75 mL (270 mg)
10	1,25 mL (50 mg)*	2,50 mL (100 mg)	3,00 mL (120 mg)	5,00 mL (200 mg)	7,50 mL (300 mg)
11	1,50 mL (60 mg)+*	2,75 mL (110 mg)	3,25 mL (130 mg)++	5,50 mL (220 mg)	8,25 mL (330 mg)
12	1,50 mL (60 mg)*	3,00 mL (120 mg)	3,75 mL (150 mg)++	6,00 mL (240 mg)	9,00 mL (360 mg)
13	1,75 mL (70 mg)+*	3,25 mL (130 mg)	4,00 mL (160 mg)++	6,50 mL (260 mg)	9,75 mL (390 mg)
14	1,75 mL (70 mg)*	3,50 mL (140 mg)	4,25 mL (170 mg)++	7,00 mL (280 mg)	10,50 mL (420 mg)
15	2,00 mL (80 mg)+*	3,75 mL (150 mg)	4,50 mL (180 mg)	7,50 mL (300 mg)	11,25 mL (450 mg)
16 – 25	2,50 mL (100 mg)	5,00 mL (200 mg)	6,25 mL (250 mg)	10,00 mL (400 mg)	15,00 mL (600 mg)
26 – 35	3,75 mL (150 mg)	7,50 mL (300 mg)	8,75 mL (350 mg)	12,50 mL (500 mg)#	22,50 mL (900 mg)

36 – < 45	5,00 mL (200 mg)	10,00 mL (400 mg)	11,25 mL (450 mg)	12,50 mL (500 mg)#	30,00 mL (1 200 mg)
-----------	---------------------	----------------------	-------------------	-----------------------	------------------------

⁺ 5 mg/kg : les doses recommandées sont de 0,875 mL (35 mg), 1,125 mL (45 mg), 1,375 mL (55 mg), 1,625 mL (65 mg) et 1,875 mL (75 mg). Ces valeurs ont été arrondies afin d’obtenir une dose appropriée à administrer.

⁺⁺ 12 mg/kg : les doses recommandées sont de 2,10 mL (84 mg), 2,40 mL (96 mg), 2,70 mL (108 mg), 3,30 mL (132 mg), 3,60 mL (144 mg), 3,9 mL (156 mg) et 4,2 mL (168 mg). Ces valeurs ont été arrondies afin d’obtenir une dose appropriée à administrer.

* L’azithromycine 20 mg/mL (100 mg/5 mL) en poudre pour suspension buvable est la formulation la plus appropriée pour traiter ces patients.

Ne pas dépasser la dose quotidienne de 500 mg chez l’adulte

[Poudre pour suspension buvable en flacon, 20 mg/mL et 40 mg/mL, granulés pour suspension buvable, 40 mg/mL]

Adultes et adolescents pesant au moins 45 kg et ne pouvant pas avaler les formes pharmaceutiques solides

L’azithromycine doit être administrée en une prise unique journalière (voir Tableau 4).

Tableau 4 : Recommandations posologiques pour les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg et ne pouvant pas avaler les formes pharmaceutiques solides

Indication	Schéma posologique d’azithromycine
Pharyngite et angine aiguës streptococciques	500 mg/jour pendant 3 jours ou 500 mg le jour 1, puis 250 mg/jour du jour 2 au jour 5
Sinusite aiguë bactérienne	
Otite moyenne aiguë bactérienne	
Exacerbations aiguës de bronchite chronique*	
Pneumonie communautaire#	
Infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous	
Abcès dentaire et parodontite	1 000 mg le jour 1, puis 500 mg/jour du jour 2 au jour 10
Érythème migrant (forme localisée précoce de la maladie de Lyme)	
Urétrite et cervicite dues à <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg en dose unique
Urétrite et cervicite dues à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , en association à un autre antibiotique approprié (par exemple, la ceftriaxone)	1 000 mg ou 2 000 mg* en dose unique
Prostatite chronique due à <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/jour sur 3 jours consécutifs par semaine pendant 3 semaines (dose totale : 4 500 mg)
Chancre mou	1 000 mg en dose unique
Traitement de l’infection disséminée due au complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez les patients présentant une infection à	600 mg une fois par jour

Indication	Schéma posologique d'azithromycine
VIH à un stade avancé (en association à l'éthambutol)	
Prophylaxie de l'infection due au complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez les personnes infectées par le VIH présentant une restauration immunitaire inadéquate	1 200 mg une fois par semaine
Infection génitale haute, en association à un ou plusieurs autres antibiotiques appropriés (par exemple, le métronidazole)* ⁺	Uniquement en relais oral après une administration intraveineuse, si indiqué cliniquement: 250 mg une fois par jour pour compléter un schéma de traitement de 7 jours
* pour le traitement de l'adulte uniquement # chez l'adulte, un traitement par voie orale peut également être instauré en relais d'un traitement par voie intraveineuse, si indiqué cliniquement, afin de compléter un schéma de traitement d'une durée totale de 7 à 10 jours (pour plus de détails, se référer au résumé des caractéristiques du produit des formulations intraveineuses (IV) de l'azithromycine). ⁺ L'azithromycine par voie orale ne doit pas être utilisée pour le traitement initial d'une infection génitale haute (pour plus de détails, se référer au résumé des caractéristiques du produit des formulations IV de l'azithromycine). Il convient de tenir compte des schémas thérapeutiques, des posologies et de la durée du traitement tels que mentionnés dans les recommandations en vigueur pour chaque indication.	

[Poudre pour suspension buvable en sachet]

Patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus, pesant moins de 45 kg

L'azithromycine doit être administrée en une prise unique journalière (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Recommandations posologiques chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus, pesant moins de 45 kg

Indication	Schéma posologique d'azithromycine
Sinusite aiguë bactérienne Pneumonie communautaire Infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous Abscess dentaire et parodontite	10 mg/kg/jour pendant 3 jours ou 10 mg/kg le jour 1, puis 5 mg/kg/jour du jour 2 au jour 5
Otite moyenne aiguë bactérienne	dose unique de 30 mg/kg ou 10 mg/kg/jour pendant 3 jours ou 10 mg/kg le jour 1, puis 5 mg/kg/jour du jour 2 au jour 5
Pharyngite et angine aiguës streptococciques	20 mg/kg/jour pendant 3 jours ou 12 mg/kg/jour pendant 5 jours
Érythème migrant (forme localisée précoce de la maladie de Lyme)	20 mg/kg une fois par jour le premier jour, puis 10 mg/kg/jour une fois par jour du jour 2 au jour 10
Il convient de tenir compte des schémas thérapeutiques, des posologies et de la durée du traitement	

tels que mentionnés dans les recommandations en vigueur pour chaque indication.

La dose quotidienne d'azithromycine ne doit pas dépasser la dose quotidienne de 500 mg chez l'adulte, à l'exception du traitement d'une journée (dose unique) pour l'otite moyenne aiguë bactérienne, pour lequel la dose totale maximale de 1 500 mg ne doit pas être dépassée. La dose totale maximale recommandée pour tout traitement chez les patients pédiatriques pesant moins de 45 kg est de 1 500 mg, sauf dans le cas du schéma posologique sur 5 jours pour la pharyngite et angine aiguës streptococciques et pour l'érythème migrant (forme localisée précoce de la maladie de Lyme). Voir Tableau 2.

La poudre pour suspension buvable en sachet ne peut pas être utilisée pour les enfants pesant moins de 16 kg car aucun dosage approprié sous forme sachet n'est disponible. Pour ces enfants, il convient d'utiliser la présentation sous forme de poudre pour suspension buvable en flacon ou d'autres formulations adaptées.

Table 2: Doses quotidiennes maximales recommandées d'azithromycine par schéma posologique

Poids du patient (kg)	Dose maximale d'azithromycine par jour				
	5 mg/kg (schéma posologique sur 5 jours, du jour 2 au jour 5)	10 mg/kg (schéma posologique sur 3 jours ; schéma posologique sur 5 jours, le jour 1 ; schéma posologique sur 10 jours, du jour 2 au jour 10 pour l'érythème migrant)	12 mg/kg (schéma posologique sur 5 jours pour la pharyngite/amygdalite streptococcique)	20 mg/kg (schéma posologique sur 3 jours pour la pharyngite/amygdalite streptococcique ; schéma posologique sur 10 jours, le jour 1 pour l'érythème migrant)	30 mg/kg (schéma posologique à dose unique pour l'otite moyenne aiguë)
16 – 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 – 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36 – < 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

Ne pas dépasser la dose quotidienne de 500 mg chez l'adulte

Adultes et adolescents pesant au moins 45 kg et ne pouvant pas avaler les formes pharmaceutiques solides

L'azithromycine doit être administrée en une prise unique journalière (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Recommandations posologiques pour les adultes et les adolescents pesant au moins 45 kg et ne pouvant pas avaler les formes pharmaceutiques solides

Indication	Schéma posologique d'azithromycine
Pharyngite et angine aiguës streptococciques	500 mg/jour pendant 3 jours ou 500 mg le jour 1, puis 250 mg/jour du jour 2 au
Sinusite aiguë bactérienne	
Otite moyenne aiguë bactérienne	
Exacerbations aiguës de bronchite chronique*	

Pneumonie communautaire# Infection bactérienne aiguë de la peau et des tissus mous Abscess dentaire et parodontite	jour 5
Érythème migrant (forme localisée précoce de la maladie de Lyme)	1 000 mg le jour 1, puis 500 mg/jour du jour 2 au jour 10
Urétrite et cervicite dues à <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg en dose unique
Urétrite et cervicite dues à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , en association à un autre antibiotique approprié (par exemple, la ceftriaxone)	1 000 mg ou 2 000 mg* en dose unique
Prostatite chronique due à <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/jour sur 3 jours consécutifs par semaine pendant 3 semaines (dose totale : 4 500 mg)
Chancre mou	1 000 mg en dose unique
Traitement de l'infection disséminée au complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez les patients présentant une infection à VIH à un stade avancé (en association à l'éthambutol)	600 mg une fois par jour
Prophylaxie de l'infection due au complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez les personnes infectées par le VIH présentant une restauration immunitaire inadéquate	1 200 mg une fois par semaine
Infection génitale haute, en association à un ou plusieurs autres antibiotiques appropriés (par exemple, le métronidazole)* ⁺	Uniquement en relais oral après une administration intraveineuse, si indiqué cliniquement: 250 mg une fois par jour pour compléter un schéma de traitement de 7 jours
* pour le traitement de l'adulte uniquement # chez l'adulte, un traitement par voie orale peut également être instauré en relais d'un traitement par voie intraveineuse, si indiqué cliniquement, afin de compléter un schéma de traitement d'une durée totale de 7 à 10 jours (pour plus de détails, se référer au résumé des caractéristiques du produit des formulations intraveineuses (IV) de l'azithromycine). ⁺ L'azithromycine par voie orale ne doit pas être utilisée pour le traitement initial d'une infection génitale haute (pour plus de détails, se référer au résumé des caractéristiques du produit des formulations IV de l'azithromycine). Il convient de tenir compte des schémas thérapeutiques, des posologies et de la durée du traitement tels que mentionnés dans les recommandations en vigueur pour chaque 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

La sécurité et l'efficacité de l'azithromycine n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 mois, quelle que soit l'indication mentionnée à la rubrique 4.1.

[si la spécialité est indiquée pour le traitement d'une infection génitale haute chez les adultes et adolescents pesant au moins 45 kg et ne pouvant pas avaler les formes pharmaceutiques solides]

La sécurité et l'efficacité de <Nom de fantaisie> dans le traitement d'une infection génitale haute chez les adolescentes n'ont pas été établies.

[si la spécialité est indiquée pour le traitement de l'exacerbation aiguë de bronchite chronique chez les adultes et adolescents pesant au moins 45 kg et ne pouvant pas avaler les formes pharmaceutiques solides]

Il n'a pas été identifié de situation qui justifierait l'utilisation de <Nom de fantaisie> dans le traitement des exacerbations aiguës de bronchite chronique chez les patients pédiatriques.

*[si la spécialité est indiquée pour le traitement et/ou la prophylaxie des infections dues au complexe *Mycobacterium avium*]*

La sécurité et l'efficacité de <Nom de fantaisie> pour la prévention ou le traitement des infections dues au complexe *Mycobacterium avium* chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration

[Poudre pour suspension buvable en flacon]

Par voie orale après reconstitution.

La poudre pour suspension buvable doit être administrée en une prise unique journalière, avec ou sans nourriture. L'administration immédiatement avant un repas peut améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Il convient d'informer les patients qu'ils doivent agiter le flacon de la suspension buvable reconstituée avant chaque nouvelle prise.

Pour des instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

[Poudre pour suspension buvable en sachet]

Par voie orale après reconstitution.

Le contenu entier du sachet doit être soigneusement mélangé à environ 60 mL d'eau jusqu'à obtention d'une suspension homogène. La suspension reconstituée doit être administrée immédiatement en une prise unique journalière, avec ou sans nourriture. Tout reste de suspension doit être remis en suspension dans un peu d'eau et avalé. L'administration immédiatement avant un repas peut améliorer la tolérance gastro-intestinale.

[Si deux sachets sont nécessaires pour constituer la dose]

Par voie orale après reconstitution.

Le contenu entier des 2 sachets doit être soigneusement mélangé à environ 60 mL d'eau jusqu'à obtention d'une suspension homogène. La suspension reconstituée doit être administrée immédiatement en une prise unique journalière, avec ou sans nourriture. Tout reste de suspension doit être remis en suspension dans un peu d'eau et avalé. L'administration immédiatement avant un repas peut améliorer la tolérance gastro-intestinale.

[Granulés pour suspension buvable]

[Les instructions ci-dessous sont spécifiques aux granulés pour suspension buvable autorisés au moment de cette procédure et doivent être consultées attentivement pour vérifier leur précision]

Par voie orale après reconstitution.

Les granulés pour suspension buvable doivent être administrés en une prise unique journalière, avec ou sans nourriture. L'administration immédiatement avant un repas peut améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Les patients doivent être informés d'agiter le flacon de suspension buvable reconstituée avant chaque nouvelle prise.

Instructions pour la reconstitution

Chaque flacon contient 5 mL supplémentaires de suspension pour assurer le dosage complet. Pour la reconstitution, le volume approprié d'eau doit être ajouté dans le flacon avec les granulés à l'aide d'une seringue pour administration orale (fournie dans la boîte) jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène.

- Pour 20 mL (X mg) : 12 mL d'eau doivent être ajoutés.
- Pour 30 mL (X mg) : 16,5 mL d'eau doivent être ajoutés.
- Pour 37,5 mL (X mg) : 20 mL d'eau doivent être ajoutés.

La dose à administrer doit être mesurée à l'aide de la seringue pour administration orale fournie.

4.3 Contre-indications

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 précaution d'emploi

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 angioedème 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). Par conséquent, l'azithromycine n'est pas recommandée pour le traitement de la gonorrhée non compliquée ni de l'infection génitale haute, à moins que des résultats d'analyses de laboratoire aient confirmé la sensibilité de la bactérie à l'azithromycine. 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 *N. gonorrhoeae* ou *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 précipité 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.

Population pédiatrique

Sténose hypertrophique du pylore (SHP)

Des cas de sténose hypertrophique du pylore ont été rapportés après administration d'azithromycine au cours des 42 premiers jours de vie. Il convient de demander aux parents et aux soignants de contacter leur médecin en cas de vomissements en jet ou d'irritabilité lors de l'alimentation.

Excipients à effet notoire

[Un avertissement relatif à tout excipient pouvant entraîner des effets indésirables, par exemple chez les patients présentant des troubles spécifiques du métabolisme (par exemple, phénylcétonurie, intolérance au fructose, malabsorption du glucose-galactose, déficience en sucrase-isomaltase) ou des allergies, doit être ajouté dans cette rubrique conformément au modèle QRD. Chaque titulaire d'AMM devra mentionner tout excipient pertinent et le ou les avertissements liés pour sa ou ses formulations.]

<Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.>

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

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 procainamide) et III (par exemple, dofétilide, amiodarone et sotalol), des antipsychotiques (par exemple, pimozide), des antidépresseurs (par exemple, citalopram), des fluoroquinolones (par exemple, moxifloxacin et lévofloxacin), 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 4 : 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.
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 (goutte)	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)	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)	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.
Warfarine (anticoagulant oral)	Azithromycine : ND Warfarine : ND	Inconnu.	Une augmentation de la fréquence des contrôles du temps

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.	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.		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 triméthoprim/sulfaméthoxazole et la zidovudine.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

<Nom de fantaisie> 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

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; 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 5 : Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Infection à <i>Candida</i> Pneumonie Infection fongique Infection bactérienne Infection vaginale Pharyngite		

			Gastroentérite 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 hémolytique
Affections du système immunitaire			Angioœdème Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)		Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Appétit diminué ^{#2}		
Affections psychiatriques			Nervosité Insomnie	Agitation	Anxiété Délire Hallucination Agression
Affections du système nerveux		Céphalées	Sensation vertigineuse ^{#2} Dysgueusie ^{#2} Paresthésie ^{#2} Somnolence		Myasthénie grave (voir rubrique 4.4) Crise convulsive Anosmie Agueusie Hypoesthésie ^{#3} Hyperactivité psychomotric e Parosmie Syncope
Affections oculaires			Défauts visuels ^{#2}		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Trouble de l'oreille Vertige		Surdité ^{#2} Hypoacousie ^{#3} Acouphène ^{#3}
Affections cardiaques			Palpitations		Torsades de pointes (voir rubrique 4.4) Arythmie incluant

					tachycardie ventriculaire (voir rubrique 4.4) Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme (voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires			Bouffée de chaleur		Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Trouble respiratoire Épistaxis		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Gêne abdominale*	Vomissements Douleur abdominale ^{#1} Nausée ^{#1}	Gastrite Constipation Dyspepsie Dysphagie Distension abdominale Bouche sèche Ulcération buccale Hypersalivation Éructation Flatulence ^{#1}		Pancréatite Colite pseudo-membraneuse (voir rubrique 4.4) Coloration anormale de la langue
Affections hépatobiliaires			Hépatite* 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
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash ^{#2} Prurit ^{#2} Urticaire Dermatite Sécheresse cutanée Hyperhidrose	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes	Nécrolyse épidermique toxique Syndrome de Stevens-Johnson ^{#3} Érythème polymorphe

				systémiques (syndrome DRESS) Réaction de photosensibilit é ^{#3}	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			Arthrose Myalgie Dorsalgie Cervicalgie		Arthralgie ^{#2}
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 ^{#2} Œdème de la face Douleur thoracique Fièvre Douleur Œdème périphérique		
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		

* Ces réactions indésirables au médicament ont été observées uniquement lors de l'administration d'azithromycine pour la prophylaxie et/ou le traitement de MAC.

#1 Dans un contexte de MAC, ces réactions indésirables au médicament étaient très fréquentes ($> 1/10$).

#2 Dans un contexte de MAC, ces réactions indésirables au médicament étaient fréquentes ($> 1/100, < 1/10$).

#3 Dans un contexte de MAC, ces réactions indésirables au médicament étaient peu fréquentes ($> 1/1\ 000, < 1/100$).

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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 indiquées 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

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 établies par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pour l'azithromycine et sont les suivantes:

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.

*[Seules les espèces pertinentes pour les indications autorisées doivent être mentionnées dans le tableau ci-après. Par exemple, *Borrelia burgdorferi* ne doit être incluse que si la spécialité est indiquée dans le traitement de la maladie de Lyme à un stade précoce.]*

Tableau 4 : Prévalence de la résistance acquise

Espèces habituellement sensibles
<i>Bactéries aérobies à Gram positif</i>
Complexe <i>Mycobacterium avium</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Bactéries aérobies à Gram négatif</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Bactéries anaérobies</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
<i>Autres microorganismes</i>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (anciennement <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>

<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
<i>Prevotella intermedia</i>
Espèces inconstamment sensibles
<i>Bactéries aérobies à Gram positif</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Streptocoques viridans
<i>Bactéries aérobies à Gram négatif</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Bactéries anaérobies</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Espèces naturellement résistantes
<i>Bactéries aérobies à Gram négatif</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Bactéries anaérobies</i>
<i>Bacteroides</i> 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

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 (ET) 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} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)
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 décroît 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.

Élimination

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'ASC₀₋₂₄ 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 ASC₀₋₁₂₀ moyennes augmentées respectivement de 5,1 % et 4,2 % par rapport aux sujets ayant un DFG > 80 mL/min). La C_{max} et l'ASC₀₋₁₂₀ 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'ASC₀₋₂₄ était respectivement de 3,0 et 2,7 µg•h/mL les jours 1 et 5. Une ASC₀₋₂₄ 29 % plus élevée, une C_{max} 8 % plus élevée et un T_{max} 37,5 % plus élevé ont été observées 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 rénale 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'ASC₀₋₂₄ 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

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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).

NOTICE

Formulations orales liquides (poudre pour suspension buvable (en flacon) (dosages autorisés : 20 mg/mL, 40 mg/mL) ou (en sachet) (dosages autorisés : 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1 000 mg)

1. Qu'est-ce que <Nom de fantaisie> et dans quel cas est-il utilisé ?

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

<Nom de fantaisie> contient la substance active azithromycine. L'azithromycine est un antibiotique appartenant à un groupe d'antibiotiques appelé macrolides, qui agissent en bloquant la croissance de certaines bactéries sensibles.

<Nom de fantaisie> est administré pour le traitement des infections suivantes :

Enfants âgés de 6 ans et plus et pesant moins de 45 kg

- Infections des amygdales (angine) ou de la gorge (pharyngite) causées par des bactéries appelées streptocoques
- Infections des sinus (sinusite) causées par des bactéries
- Infections de l'oreille moyenne (otite moyenne) causées par des bactéries
- Pneumonie (pneumonie communautaire, non contractée à l'hôpital)
- Infections de la peau et des tissus mous sous la peau causées par des bactéries
- Forme localisée précoce de la maladie de Lyme (érythème migrant, principalement causé par des morsures de tiques)
- Infections des gencives (parodontite) ou abcès au niveau des gencives (abcès dentaire) causés par des bactéries

Adultes et adolescents pesant au moins 45 kg ayant des difficultés à avaler :

En plus des infections mentionnées ci-dessus, <Nom de fantaisie> peut également être utilisé pour traiter les infections suivantes :

- Infections de l'urètre et du col de l'utérus causées par la bactérie *Chlamydia trachomatis*
- Infections de l'urètre et du col de l'utérus causées par la bactérie *Neisseria gonorrhoeae*. <Nom de fantaisie> doit être utilisé en association à un autre antibiotique choisi par votre médecin ou votre pharmacien
- Inflammation chronique de la prostate causée par la bactérie *Chlamydia trachomatis*
- Infections des organes génitaux associées à des ulcérations douloureuses (chancres mous) causées par des bactéries
- Infections causées par les bactéries du complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez les patients présentant une infection à VIH à un stade avancé. <Nom de fantaisie> doit être utilisé en association à un autre antibiotique appelé éthambutol
- Adultes présentant une inflammation prolongée des poumons (bronchite chronique), ou présentant une infection de l'utérus, des trompes de Fallope et des ovaires (infection génitale haute) causée par des bactéries dont le traitement est toujours en association à un ou plusieurs autres antibiotiques choisis par votre médecin

<Nom de fantaisie> est également utilisé pour la prévention des infections causées par les bactéries du complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez les personnes infectées par le VIH.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <Nom de fantaisie> ?

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

Ne prenez jamais <Nom de fantaisie>

- si vous êtes allergique à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout autre antibiotique de la famille des macrolides ou des kétolides, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre <Nom de fantaisie> si vous êtes ou avez été dans l'une des situations suivantes :

- problèmes de cœur (par exemple, troubles du rythme cardiaque ou insuffisance cardiaque) ou faibles taux de potassium ou de magnésium dans le sang : ces situations peuvent contribuer à la survenue d'effets indésirables cardiaques graves de l'azithromycine
- problèmes de foie : votre médecin pourrait avoir besoin d'effectuer une surveillance du fonctionnement de votre foie ou d'arrêter le traitement
- diarrhée sévère après la prise d'autres antibiotiques
- faiblesse musculaire localisée (myasthénie grave), car les symptômes de cette maladie peuvent s'aggraver pendant le traitement
- ou si vous prenez des dérivés de l'ergot de seigle tels que l'ergotamine (utilisée pour traiter la migraine) car ces médicaments ne doivent pas être pris avec <Nom de fantaisie>.

Arrêtez de prendre ce médicament et contactez votre médecin immédiatement (voir également « Effets indésirables graves » dans la rubrique 4) :

- si vous pensez que vous faites une réaction allergique (par exemple, difficultés à respirer, gonflement du visage ou de la gorge, éruption cutanée, formation de vésicules).
- si vous présentez l'un des symptômes décrits à la rubrique 4, en lien avec des réactions cutanées graves, notamment le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), ou une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), qui ont été rapportés en association avec le traitement par azithromycine.
- si vous pensez que vous avez des battements de cœur anormaux ou très forts, des sensations vertigineuses ou des évanouissements lorsque vous prenez <Nom de fantaisie>.
- si vous présentez des signes de problèmes de foie (par exemple, urines sombres, perte d'appétit ou jaunissement de la peau ou du blanc des yeux).
- si vous présentez une diarrhée sévère pendant ou après le traitement. Ne prenez pas de médicament pour traiter la diarrhée sans avoir consulté au préalable votre médecin. Si votre diarrhée persiste ou réapparaît au cours des premières semaines suivant le traitement, veuillez en informer votre médecin.

Surinfection

Votre médecin pourra vous surveiller pour détecter des signes d'infections bactériennes ou fongiques supplémentaires ne pouvant pas être traitées par <Nom de fantaisie> (surinfection).

Infections sexuellement transmissibles

Votre médecin peut rechercher et exclure une éventuelle syphilis, une infection sexuellement transmissible qui pourrait sinon évoluer sans être détectée, entraînant un retard de diagnostic. En outre, en cas d'infection bactérienne sexuellement transmissible, votre médecin effectuera un suivi par des analyses biologiques pour surveiller l'efficacité du traitement.

Enfants et adolescents

[poudre pour suspension buvable en flacon, granulés pour suspension buvable]

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si votre enfant a moins de 6 mois, car l'efficacité et la sécurité de ce médicament n'ont pas été démontrées chez ces enfants.

Ce médicament n'est pas recommandé si :

- *[si la spécialité est indiquée pour le traitement d'une infection génitale haute chez les adultes et adolescents pesant au moins 45 kg et ne pouvant pas avaler les formes pharmaceutiques solides]* vous avez moins de 18 ans et une infection génitale haute vous a été diagnostiquée
- *[si la spécialité est indiquée dans la prévention ou le traitement des infections dues au complexe *Mycobacterium avium*]* vous avez moins de 12 ans et vous êtes infecté(e), ou à risque de l'être, par des bactéries appartenant au complexe *Mycobacterium avium*, qui affectent généralement les personnes vivant avec le VIH ayant des défenses immunitaires faibles, car l'efficacité et la sécurité de ce médicament n'ont pas été étudiées dans ces situations.

[poudre pour suspension buvable en sachet]

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si votre enfant a moins de 6 mois, car l'efficacité et la sécurité de ce médicament n'ont pas été démontrées chez ces enfants, ou s'il/elle pèse moins de 16 kg, car d'autres spécialités peuvent exister et être plus appropriées pour son traitement.

Ce médicament n'est pas recommandé si :

- *[si la spécialité est indiquée pour le traitement d'une infection génitale haute chez les adultes et adolescents pesant au moins 45 kg et ne pouvant pas avaler les formes pharmaceutiques solides]* vous avez moins de 18 ans et une infection génitale haute vous a été diagnostiquée
- *[si la spécialité est indiquée dans la prévention ou le traitement des infections dues au complexe *Mycobacterium avium*]* vous avez moins de 12 ans et vous êtes infecté(e), ou à risque de l'être, par des bactéries appartenant au complexe *Mycobacterium avium*, qui affectent généralement les personnes vivant avec le VIH ayant des défenses immunitaires faibles, car l'efficacité et la sécurité de ce médicament n'ont pas été étudiées dans ces situations.

Sténose hypertrophique du pylore (SHP)

Si votre enfant a moins de 6 mois et que votre médecin a recommandé un traitement par azithromycine, arrêtez immédiatement de lui administrer ce médicament et contactez votre médecin sans attendre s'il ou elle présente des vomissements en jet ou devient irritable pendant ou peu après la prise d'aliments.

Autres médicaments et <Nom de fantaisie>

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

La prise de <Nom de fantaisie> en même temps que certains autres médicaments peut causer la survenue d'effets indésirables. Par conséquent, il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous utilisez l'un des médicaments suivants :

- Atorvastatine et autres médicaments de la famille des statines (pour faire baisser le taux de cholestérol sanguin et prévenir les maladies cardiaques, notamment les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux)
- Ciclosporine (pour prévenir le rejet des greffes d'organes par l'organisme)
- Colchicine (pour traiter la goutte et la fièvre méditerranéenne familiale)
- Dabigatran (pour prévenir et traiter la formation de caillots sanguins [anticoagulant])
- Digoxine (pour traiter des maladies cardiaques)
- Warfarine ou médicaments similaires utilisés pour fluidifier le sang (anticoagulants)
- Médicaments pouvant entraîner un allongement du temps nécessaire au muscle cardiaque pour se contracter et se relâcher (allongement de l'intervalle QT), tels que les suivants :
 - Quinidine, procainamide, dofétilide, amiodarone et sotalol (pour traiter les battements de cœur irréguliers, notamment trop rapides ou trop lents – arythmie cardiaque)
 - Pimozide (pour traiter les maladies mentales)
 - Citalopram (pour traiter la dépression)
 - Moxifloxacine et lévofloxacine (antibiotiques)
 - Cisapride (pour traiter les troubles gastro-intestinaux)
 - Hydroxychloroquine ou chloroquine (pour traiter les maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, ou pour la prévention ou le traitement du paludisme)

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Votre médecin décidera si vous devez prendre ce médicament pendant votre grossesse, uniquement après s'être assuré que les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels.

Allaitement

<Nom de fantaisie> passe dans le lait maternel. Votre médecin décidera donc si vous devez arrêter l'allaitement ou éviter le traitement par <Nom de fantaisie>, en tenant compte à la fois du bénéfice de l'allaitement pour votre enfant et de l'intérêt du traitement pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

<Nom de fantaisie> a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il a été rapporté que <Nom de fantaisie> cause des sensations vertigineuses, une somnolence et des crises convulsives, ainsi que des problèmes de vue et d'audition chez certaines personnes. Ces effets indésirables éventuels peuvent avoir une influence sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

<<Nom de fantaisie> contient {nommer le/les excipient(s)}>

[Un avertissement relatif à tout excipient pouvant entraîner des effets indésirables, par exemple chez les patients présentant des troubles spécifiques du métabolisme (par exemple, phénylcétonurie, intolérance au fructose, malabsorption du glucose-galactose, déficience en sucrase-isomaltase) ou des allergies, doit être ajouté dans cette rubrique conformément au modèle QRD. Chaque titulaire d'AMM devra mentionner tout excipient pertinent et le ou les avertissements liés pour sa ou ses formulations.]

3. Comment prendre <Nom de fantaisie> ?

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Les doses recommandées et la durée du traitement sont les suivantes.

Enfants âgés de 6 mois et plus, pesant moins de 45 kg

Infection	Schéma de traitement par azithromycine
Infections des sinus (sinusite) causées par des bactéries	Un schéma de traitement de 3 jours ou de 5 jours peut être utilisé pour ces infections. <i>Traitement sur 3 jours</i> 10 mg/kg/jour pendant 3 jours <i>Traitement sur 5 jours</i> 10 mg/kg le premier jour du traitement, puis 5 mg/kg une fois par jour pendant les 4 jours suivants
Pneumonie (pneumonie communautaire, non contractée à l'hôpital)	
Infections de la peau et des tissus mous sous la peau causées par des bactéries	
Infections des gencives (parodontite) ou abcès au niveau des gencives (abcès dentaire) causées par des bactéries	
Infections de l'oreille moyenne (otite moyenne) causées par des bactéries	Un schéma de traitement de 1 jour, de 3 jours ou de 5 jours peut être utilisé pour cette infection. <i>Traitement sur 1 jour</i>

Infection	Schéma de traitement par azithromycine
	dose unique de 30 mg/kg <i>Traitement sur 3 jours</i> 10 mg/kg/jour pendant 3 jours <i>Traitement sur 5 jours</i> 10 mg/kg le premier jour du traitement, puis 5 mg/kg une fois par jour pendant les 4 jours suivants
Infections des amygdales (angine) ou de la gorge (pharyngite) causées par des bactéries appelées streptocoques	Un schéma de traitement de 3 jours ou de 5 jours peut être utilisé pour ces infections. <i>Traitement sur 3 jours</i> 20 mg/kg/jour pendant 3 jours <i>Traitement sur 5 jours</i> 12 mg/kg/jour pendant 5 jours
Forme localisée précoce de la maladie de Lyme (érythème migrant, principalement causé par des morsures de tiques)	20 mg/kg le premier jour du traitement, puis 10 mg/kg une fois par jour pendant les 9 jours suivants

Il est important de vous assurer d'utiliser la dose de <Nom de fantaisie> indiquée dans le tableau ci-dessous en fonction du poids corporel du patient, de l'infection traitée et du schéma de traitement spécifique (1 jour, 3 jours, 5 jours, 10 jours) que votre médecin ou pharmacien vous a demandé de suivre.

[Poudre pour suspension buvable en flacon, 20 mg/mL ; pour un dispositif de mesure avec des incréments de 0,5 mL]

Poids du patient (kg)	Dose maximale d'azithromycine par jour Suspension buvable en flacon de 20 mg/mL après reconstitution (X mL)^				
	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 mL (40 mg)	3,50 mL (70 mg)	4,50 mL (90 mg)	7,00 mL (140 mg)*	10,50 mL (210 mg)*
8	2,00 mL (40 mg)	4,00 mL (80 mg)	5,00 mL (100 mg)	8,00 mL (160 mg)*	12,00 mL (240 mg)*
9	2,50 mL (50 mg)	4,50 mL (90 mg)	5,50 mL (110 mg)*	9,00 mL (180 mg)*	13,50 mL (270 mg)*
10	2,50 mL (50 mg)	5,00 mL (100 mg)	6,00 mL (120 mg)*	10,00 mL (200 mg)*	15,0 mL (300 mg)*
11	3,00 mL (60 mg)	5,50 mL (110 mg)*	6,50 mL (130 mg)*	11,00 mL (220 mg)*	16,50 mL (330 mg)*
12	3,00 mL (60 mg)	6,00 mL (120 mg)*	7,50 mL (150 mg)*	12,00 mL (240 mg)*	18,00 mL (360 mg)*
13	3,50 mL (70 mg)	6,50 mL (130 mg)*	8,00 mL (160 mg)*	13,00 mL (260 mg)*	19,50 mL (390 mg)*
14	3,50 mL (70 mg)	7,00 mL (140 mg)*	8,50 mL (170 mg)*	14,00 mL (280 mg)*	21,00 mL (420 mg)*
15	4,00 mL (80 mg)	7,50 mL (150 mg)*	9,00 mL (180 mg)*	15,00 mL (300 mg)*	22,50 mL (450 mg)*
16 – 25	5,00 mL (100 mg)	10,00 mL (200 mg)*	12,50 mL (250 mg)*	20,00 mL (400 mg)*	30,00 mL (600 mg)*
26 – 35	7,50 mL (150 mg)*	15,00 mL (300 mg)*	17,50 mL (350 mg)*	25,00 mL (500 mg)*#	45,00 mL (900 mg)*

Poids du patient (kg)	Dose maximale d'azithromycine par jour Suspension buvable en flacon de 20 mg/mL après reconstitution (X mL)^				
	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg
36 – < 45	10,00 mL (200 mg)*	20,00 mL (400 mg)*	22,50 mL (450 mg)*	25,00 mL (500 mg)*#	60,00 mL (1 200 mg)*

^ Après reconstitution, la concentration de la suspension buvable est de 20 mg/ml et le volume total de la suspension dans le flacon est de X mL (Y < mg, gr >), *selon le cas*)

+ Les doses ont été arrondies afin d'obtenir une dose appropriée à administrer en cas d'utilisation d'une seringue pour administration orale graduée par incréments de 0,50 mL. Les doses exactes peuvent être administrées à l'aide d'une seringue pour administration orale graduée par incréments de 0,25 mL.

++ Les doses ont été arrondies afin d'obtenir une dose appropriée à administrer à l'aide d'une seringue pour administration orale graduée par incréments de 0,50 mL. Des doses exactes peuvent être administrées à l'aide d'une seringue pour administration orale graduée par incréments de 0,20 mL.

* L'azithromycine 40 mg/mL (200 mg/5 mL) en poudre pour suspension buvable est la formulation la plus appropriée pour traiter ces patients.

Ne pas dépasser la dose quotidienne de 500 mg chez l'adulte

[Poudre pour suspension buvable en flacon, 40 mg/mL pour un dispositif de mesure avec des incréments de 0,25 mL]

Poids du patient (kg)	Dose maximale d'azithromycine par jour Suspension buvable en flacon de 40 mg/mL après reconstitution (X mL)^				
	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 mL (40 mg)*	1,75 mL (70 mg)*	2,25 mL (90 mg)	3,50 mL (140 mg)	5,25 mL (210 mg)
8	1,00 mL (40 mg)*	2,00 mL (80 mg)*	2,50 mL (100 mg)	4,00 mL (160 mg)	6,00 mL (240 mg)
9	1,25 mL (50 mg)*	2,25 mL (90 mg)	2,75 mL (110 mg)	4,50 mL (180 mg)	6,75 mL (270 mg)
10	1,25 mL (50 mg)*	2,50 mL (100 mg)	3,00 mL (120 mg)	5,00 mL (200 mg)	7,50 mL (300 mg)
11	1,50 mL (60 mg)*	2,75 mL (110 mg)	3,25 mL (130 mg)	5,50 mL (220 mg)	8,25 mL (330 mg)
12	1,50 mL (60 mg)*	3,00 mL (120 mg)	3,75 mL (150 mg)	6,00 mL (240 mg)	9,00 mL (360 mg)
13	1,75 mL (70 mg)*	3,25 mL (130 mg)	4,00 mL (160 mg)	6,50 mL (260 mg)	9,75 mL (390 mg)
14	1,75 mL (70 mg)*	3,50 mL (140 mg)	4,25 mL (170 mg)	7,00 mL (280 mg)	10,50 mL (420 mg)
15	2,00 mL (80 mg)*	3,75 mL (150 mg)	4,50 mL (180 mg)	7,50 mL (300 mg)	11,25 mL (450 mg)
16 – 25	2,50 mL (100 mg)	5,00 mL (200 mg)	6,25 mL (250 mg)	10,00 mL (400 mg)	15,00 mL (600 mg)
26 – 35	3,75 mL (150 mg)	7,50 mL (300 mg)	8,75 mL (350 mg)	12,50 mL (500 mg)#	22,50 mL (900 mg)
36 – < 45	5,00 mL (200 mg)	10,00 mL (400 mg)	11,25 mL (450 mg)	12,50 mL (500 mg)#	30,00 mL (1 200 mg)

^ Après reconstitution, la concentration de la suspension buvable est de 40 mg/ml et le volume total de la suspension dans le flacon est de X mL (Y < mg, gr >), *selon le cas*)

+ Les doses ont été arrondies afin d'obtenir une dose appropriée à administrer.

++ Les doses ont été arrondies afin d'obtenir une dose appropriée à administrer.

* L'azithromycine 20 mg/mL (100 mg/5 mL) en poudre pour suspension buvable est la formulation la plus appropriée pour traiter ces patients.

Ne pas dépasser la dose quotidienne de 500 mg chez l'adulte

[Poudre pour suspension buvable en flacon, 20 mg/mL]

Patients adultes et adolescents pesant au moins 45 kg, ayant des difficultés à avaler

Infection	Schéma de traitement par azithromycine
Infections des amygdales (angine) ou de la gorge (pharyngite) causées par des bactéries appelées streptocoques Infections des sinus (sinusite) causées par des bactéries Infections de l'oreille moyenne (otite moyenne) causées par des bactéries Infections causées par des bactéries chez les patients présentant une inflammation prolongée des poumons (<i>bronchite chronique</i>)* Pneumonie (pneumonie communautaire, non contractée à l'hôpital) # Infections de la peau et des tissus mous sous la peau causées par des bactéries Infections des gencives (parodontite) ou abcès au niveau des gencives (abcès dentaire) causés par des bactéries	Un schéma de traitement de 3 jours ou de 5 jours peut être utilisé pour ces infections, et la dose de <Nom de fantaisie> à prendre chaque jour est indiquée ci-dessous pour chaque schéma de traitement. <i>Traitement sur 3 jours</i> 25 mL (500 mg) une fois par jour pendant 3 jours. <i>Traitement sur 5 jours</i> 25 mL (500 mg) le premier jour du traitement, puis 12,5 mL (250 mg) une fois par jour pendant les 4 jours suivants
Forme localisée précoce de la maladie de Lyme (érythème migrant, principalement causé par des morsures de tiques)	50 mL (1 000 mg) le premier jour du traitement, puis 25 mL (500 mg) une fois par jour pendant les 9 jours suivants
Infections de l'urètre et du col de l'utérus causées par la bactérie <i>Chlamydia trachomatis</i>	50 mL (1 000 mg) en dose unique
Infections de l'urètre et du col de l'utérus causées par la bactérie <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Nom de fantaisie> doit être associé à un autre antibiotique choisi par votre médecin ou votre pharmacien.	50 mL (1 000 mg) ou 100 mL* (2 000 mg) en dose unique
Inflammation chronique de la prostate causée par la bactérie <i>Chlamydia trachomatis</i>	25 mL/jour (500 mg) sur 3 jours consécutifs par semaine pendant 3 semaines
Infections des organes génitaux associées à des ulcérations douloureuses (chancre mou) causées par des bactéries	50 mL (1 000 mg) en dose unique
Infections causées par les bactéries du complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez les personnes présentant une infection à VIH à un stade avancé. <Nom de fantaisie> doit être associé à un autre antibiotique appelé éthambutol.	30 mL (600 mg) une fois par jour
Prévention des infections causées par les bactéries du complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez les personnes infectées	60 mL (1 200 mg) une fois par semaine

par le VIH	
Infection de l'utérus, des trompes de Fallope et des ovaires (infection génitale haute) causée par des bactéries, en association à un ou plusieurs autres antibiotiques choisis par votre médecin ou votre pharmacien*	Uniquement si le traitement a été initié avec de l'azithromycine par voie intraveineuse : 12,5 mL (250 mg) une fois par jour pour compléter un schéma de traitement de 7 jours

* uniquement chez les patients adultes

chez les patients adultes, un traitement par voie orale peut être instauré en relais d'un traitement initial par voie intraveineuse

[Poudre pour suspension buvable en flacon, 40 mg/mL, granulés pour suspension buvable, 40 mg/mL]

Patients adultes et adolescents pesant au moins 45 kg, ayant des difficultés à avaler

Infection	Schéma de traitement par azithromycine
Infections des amygdales (angine) ou de la gorge (pharyngite) causées par des bactéries appelées streptocoques Infections des sinus (sinusite) causées par des bactéries Infections de l'oreille moyenne (otite moyenne) causées par des bactéries Infections causées par des bactéries chez les patients présentant une inflammation prolongée des poumons (<i>bronchite chronique</i>)* Pneumonie (pneumonie communautaire, non contractée à l'hôpital) # Infections de la peau et des tissus mous sous la peau causées par des bactéries Infections des gencives (parodontite) ou abcès au niveau des gencives (abcès dentaire) causées par des bactéries	Un schéma de traitement de 3 jours ou de 5 jours peut être utilisé pour ces infections, et la dose de <Nom de fantaisie> à prendre chaque jour est indiquée ci-dessous pour chaque schéma de traitement. <i>Traitement sur 3 jours</i> 12,5 mL (500 mg) une fois par jour pendant 3 jours <i>Traitement sur 5 jours</i> 12,5 mL (500 mg) le premier jour du traitement, puis 6,25 mL (250 mg) une fois par jour pendant les 4 jours suivants
Forme localisée précoce de la maladie de Lyme (érythème migrant, principalement causé par des morsures de tiques)	25 mL (1 000 mg) le premier jour du traitement, puis 12,5 mL (500 mg) une fois par jour pendant les 9 jours suivants
Infections de l'urètre et du col de l'utérus causées par la bactérie <i>Chlamydia trachomatis</i>	25 mL (1 000 mg) en dose unique
Infections de l'urètre et du col de l'utérus causées par la bactérie <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Nom de fantaisie> doit être associé à un autre antibiotique choisi par votre médecin ou votre pharmacien.	25 mL (1 000 mg) ou 50 mL* (2 000 mg) en dose unique
Inflammation chronique de la prostate causée par la bactérie <i>Chlamydia trachomatis</i>	12,5 mL/jour (500 mg) sur 3 jours consécutifs par semaine pendant 3 semaines
Infections des organes génitaux associées à des ulcérations douloureuses (chancre mou) causées par des bactéries	25 mL (1 000 mg) en dose unique
Infections causées par les bactéries du complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez les personnes présentant une infection à VIH à un stade avancé. <Nom de fantaisie> doit être associé à un autre antibiotique appelé éthambutol	15 mL (600 mg) une fois par jour
Prévention des infections causées par les bactéries du complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez les personnes infectées par le VIH	30 mL (1 200 mg) une fois par semaine
Infection de l'utérus, des trompes de Fallope et des ovaires (<i>infection génitale</i>)	Uniquement si le traitement a été initié avec de l'azithromycine par voie intraveineuse :

<i>haute</i>) causée par des bactéries, en association à un ou plusieurs autres antibiotiques choisis par votre médecin ou votre pharmacien*	6,25 mL (250 mg) une fois par jour pour compléter un schéma de traitement de 7 jours
---	--

* uniquement chez les patients adultes

chez les patients adultes, un traitement par voie orale peut être instauré en relais d'un traitement initial par voie intraveineuse

[Poudre pour suspension buvable en sachet]

Enfants âgés de 6 mois et plus et adolescents pesant entre 16 kg et 45 kg

Infection	Schéma de traitement par azithromycine
Infections des sinus (sinusite) causées par des bactéries Pneumonie (pneumonie communautaire, non contractée à l'hôpital) Infections de la peau et des tissus mous sous la peau causées par des bactéries Infections des gencives (parodontite) ou abcès au niveau des gencives (abcès dentaire) causés par des bactéries	Un schéma de traitement de 3 jours ou de 5 jours peut être utilisé pour ces infections. <i>Traitement sur 3 jours</i> 10 mg/kg/jour pendant 3 jours <i>Traitement sur 5 jours</i> 10 mg/kg le premier jour du traitement, puis 5 mg/kg une fois par jour pendant les 4 jours suivants
Infections de l'oreille moyenne (otite moyenne) causées par des bactéries	Un schéma de traitement de 1 jour, de 3 jours ou de 5 jours peut être utilisé pour cette infection. <i>Traitement sur 1 jour</i> dose unique de 30 mg/kg <i>Traitement sur 3 jours</i> 10 mg/kg/jour pendant 3 jours <i>Traitement sur 5 jours</i> 10 mg/kg le premier jour du traitement, puis 5 mg/kg une fois par jour pendant les 4 jours suivants
Infections des amygdales (angine) ou de la gorge (pharyngite) causées par des bactéries appelées streptocoques	Un schéma de traitement de 3 jours ou de 5 jours peut être utilisé pour ces infections. <i>Traitement sur 3 jours</i> 20 mg/kg/jour pendant 3 jours <i>Traitement sur 5 jours</i> 12 mg/kg/jour pendant 5 jours
Forme localisée précoce de la maladie de Lyme (érythème migrant, principalement causé par des morsures de tiques)	20 mg/kg le premier jour du traitement, puis 10 mg/kg une fois par jour pendant les 9 jours suivants

Il est important de vous assurer d'utiliser la dose de <Nom de fantaisie> indiquée dans le tableau ci-dessous en fonction du poids corporel du patient, de l'infection traitée et du schéma de traitement spécifique (1 jour, 3 jours, 5 jours, 10 jours) que votre médecin ou pharmacien vous a demandé de suivre.

Poids du patient (kg)	Dose maximale d'azithromycine par jour Poudre pour suspension buvable en sachet				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
16 – 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 – 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36 – < 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1 200 mg

Ne pas dépasser la dose quotidienne de 500 mg chez l'adulte

Si votre enfant pèse moins de 16 kg, la présentation de ce médicament sous forme de poudre pour suspension buvable en flacon est plus adaptée ; demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Patients adultes et adolescents pesant au moins 45 kg ayant des difficultés à avaler

Les doses recommandées et la durée du traitement sont les suivantes.

Infection	Schéma de traitement par azithromycine
Infections des amygdales (angine) ou de la gorge (pharyngite) causées par des bactéries appelées streptocoques	Un schéma de traitement de 3 jours ou de 5 jours peut être utilisé pour ces infections, et la dose de <Nom de fantaisie> à prendre chaque jour est indiquée ci-dessous pour chaque schéma de traitement. <i>Traitement sur 3 jours</i> 500 mg une fois par jour pendant 3 jours <i>Traitement sur 5 jours</i> 500 mg le premier jour du traitement, puis 250 mg une fois par jour pendant les 4 jours suivants
Infections des sinus (sinusite) causées par des bactéries	
Infections de l'oreille moyenne (otite moyenne) causées par des bactéries	
Infections causées par des bactéries chez les patients présentant une inflammation prolongée des poumons (<i>bronchite chronique</i>)*	
Pneumonie (pneumonie communautaire, non contractée à l'hôpital)#	
Infections de la peau et des tissus mous sous la peau causées par des bactéries	
Infections des gencives (parodontite) ou abcès au niveau des gencives (abcès dentaire) causées par des bactéries	
Forme localisée précoce de la maladie de Lyme (érythème migrant, principalement causé par des morsures de tiques)	1 000 mg le premier jour du traitement, puis 500 mg une fois par jour pendant les 9 jours suivants.

Infections de l'urètre et du col de l'utérus causées par la bactérie <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg en dose unique
Infections de l'urètre et du col de l'utérus causées par la bactérie <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Nom de fantaisie> doit être associé à un autre antibiotique choisi par votre médecin ou votre pharmacien.	1 000 mg ou 2 000 mg* en dose unique
Inflammation chronique de la prostate causée par la bactérie <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/jour sur 3 jours consécutifs par semaine pendant 3 semaines
Infections des organes génitaux associées à des ulcérations douloureuses (chancre mou) causées par des bactéries	1 000 mg en dose unique
Infections causées par les bactéries du complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez les patients présentant une infection à VIH à un stade avancé. <Nom de fantaisie> doit être associé à un autre antibiotique appelé éthambutol	600 mg une fois par jour
Prévention des infections causées par les bactéries du complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) chez les personnes infectées par le VIH	1 200 mg une fois par semaine
Infection de l'utérus, des trompes de Fallope et des ovaires (infection génitale haute) causée par des bactéries, en association avec un ou plusieurs autres antibiotiques choisis par votre médecin ou votre pharmacien*	Uniquement si le traitement a été initié avec de l'azithromycine par voie intraveineuse : 250 mg une fois par jour pour compléter un schéma de traitement de 7 jours

* uniquement chez les patients adultes

chez les patients adultes, un traitement par voie orale peut être instauré en relais d'un traitement initial par voie intraveineuse

Utilisation chez les enfants et les adolescents

[Toutes les formulations liquides]

La sécurité et l'efficacité de l'azithromycine n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 mois, quelle que soit l'indication mentionnée à la rubrique 1.

Mode d'administration

Par voie orale après reconstitution.

[Poudre pour suspension buvable 20 mg/mL, 40 mg/mL]

<Nom de fantaisie> doit être administré en une prise unique journalière par voie orale. La suspension buvable peut être prise avec ou sans nourriture. La prise de ce médicament juste avant un repas peut aider à mieux le tolérer au plan digestif.

[Ajouter plus de détails conformément à la pratique locale concernant les instructions pour la reconstitution et la manipulation des dispositifs d'administration par les professionnels de santé et/ou les patients, le cas échéant. Des illustrations doivent être proposées pour clarifier davantage ces instructions]

Si le flacon de <Nom de fantaisie> que votre médecin ou pharmacien vous a remis contient seulement de la poudre et pas de liquide, vous devez ajouter un volume spécifique d'eau dans le flacon avant de pouvoir l'utiliser. Si votre médecin ou pharmacien a déjà dissout la poudre pour vous, vous pouvez vous reporter directement à la rubrique « Instructions pour l'administration de chaque dose journalière de <Nom de fantaisie> en suspension buvable » ci-dessous.

Si vous avez pris plus de <Nom de fantaisie> que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de <Nom de fantaisie> que vous n'auriez dû, vous pourriez ressentir un certain malaise. Les signes typiques d'un surdosage sont les vomissements, la diarrhée, les maux d'estomac et les nausées. Contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre <Nom de fantaisie>

Si vous oubliez de prendre <Nom de fantaisie>, prenez-le dès que vous pouvez, tant qu'il reste au moins 12 heures avant l'heure de la prochaine dose. S'il reste moins de 12 heures avant votre prochaine dose, sautez la dose manquée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre <Nom de fantaisie>

Si vous arrêtez de prendre <Nom de fantaisie> trop tôt, l'infection pourrait revenir. Prenez <Nom de fantaisie> pendant toute la durée de traitement prévue, même si vous commencez à vous sentir mieux.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Arrêtez d'utiliser <Nom de fantaisie> et consultez immédiatement un médecin en cas de survenue de l'un des symptômes suivants :

- respiration sifflante soudaine, difficultés à respirer, gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, éruption cutanée ou démangeaisons touchant tout le corps en particulier (*réaction anaphylactique*, fréquence indéterminée)
- battements de cœur rapides ou irréguliers (*arythmie cardiaque* ou *torsades de pointes*, *tachycardie*, fréquence indéterminée)
- urines sombres, perte d'appétit ou jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, qui sont des signes de problèmes de foie (*insuffisance hépatique* ou *nécrose hépatique* (fréquence indéterminée), *hépatite** (peu fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100))
- diarrhée sévère avec crampes abdominales, selles sanguinolentes et/ou fièvre, pouvant signaler une infection du gros intestin (*colite liée à un antibiotique*, fréquence indéterminée). Ne prenez pas de médicaments contre la diarrhée qui ralentissent le transit intestinal (*antipéristaltiques*).
- plaques rougeâtres sans relief, en forme de cible ou circulaires sur le tronc, présentant souvent des vésicules en leur centre, peau qui pèle, ulcères au niveau de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes grippaux (*syndrome de Stevens-Johnson[#]* ou *nécrolyse épidermique toxique*, fréquence indéterminée).

- éruption cutanée étendue, température corporelle élevée et ganglions lymphatiques gonflés (*syndrome DRESS* ou *syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse*, rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000))
- éruption cutanée rouge, étendue, avec desquamation, bosses sous la peau et vésicules s'accompagnant de fièvre. Les symptômes apparaissent généralement au début du traitement (*pustulose exanthématique aiguë généralisée*, rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)).

Autres effets indésirables

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- diarrhée
- gêne abdominale*

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- maux de tête
- vomissements, maux d'estomac[#], envie de vomir (*nausée*)[#]
- modifications des résultats d'analyses de sang (*numération de lymphocytes diminuée, numération des éosinophiles augmentée, basophiles augmentés, monocytes augmentés, neutrophiles augmentés, bicarbonate sanguin diminué*)

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- muguet (*candidose*) – infection fongique de la bouche et du vagin, autres infections fongiques
- pneumonie, infection bactérienne de la gorge, inflammation gastro-intestinale, trouble respiratoire, inflammation de la muqueuse du nez, infection vaginale
- modifications du nombre de globules blancs (*leucopénie, neutropénie, éosinophilie, numération plaquettaire augmentée*,
- diminution de la proportion de toutes les cellules sanguines dans le volume de sang total (*hématocrite diminué*)
- réactions allergiques, gonflement des mains, des pieds et du visage (*angioœdème*)
- manque d'appétit[#]
- nervosité, difficultés à dormir (*insomnie*)
- sensation vertigineuse[#], envie de dormir (*somnolence*), modification du goût (*dysgueusie*)[#], sensation de picotements ou engourdissement (*paresthésie*)
- trouble de la vue[#]
- trouble de l'oreille
- sensation de tournis (*vertige*)
- perception des battements de cœur (*palpitations*)
- bouffée de chaleur
- respiration sifflante soudaine, saignement de nez
- constipation, flatulence[#], troubles de la digestion (*dyspepsie*), inflammation de la paroi de l'estomac (*gastrite*), difficulté à avaler (*dysphagie*), abdomen distendu, bouche sèche, régurgitation de gaz (*éructation*), ulcération buccale, salivation augmentée
- éruption cutanée[#], démangeaisons[#], urticaire[#], dermatite, peau sèche, transpiration anormale (*hyperhidrose*)
- gonflement et douleur dans les articulations (*arthrose*), douleurs musculaires, mal de dos, douleur au cou
- miction douloureuse (*dysurie*), douleur rénale
- règles irrégulières (*métrorragie*), trouble testiculaire
- gonflement dû à une rétention de liquide, en particulier au niveau du visage, des chevilles et des pieds (*œdème, œdème du visage, œdème périphérique*)
- faiblesse, fatigue[#], sensation générale d'être malade, fièvre
- douleur dans la poitrine, douleur
- résultats anormaux des tests de laboratoire (par exemple, tests sanguins ou hépatiques)

- complication après une intervention

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- sensation d'irritabilité
- problèmes de foie, jaunissement de la peau ou des yeux
- augmentation de la sensibilité à la lumière du soleil[#]

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

- diminution du nombre de globules rouges causée par une augmentation de la destruction des cellules, ce qui peut entraîner de la fatigue et une peau pâle (*anémie hémolytique*)
- réduction du nombre de plaquettes sanguines, ce qui peut entraîner des saignements et des bleus (*thrombopénie*)
- sensation de colère, agressivité, sensation de peur ou d'inquiétude (*anxiété*), état de confusion aigu (*délire*)
- hallucination
- évanouissement (*syncope*)
- convulsions (*crises convulsives*)
- sensation tactile, de douleur et de la température réduite (*hypoesthésie*)[#]
- sensation d'hyperactivité
- changement de l'odorat (*anosmie, parosmie*)
- perte totale du goût (*agueusie*)
- faiblesse musculaire (*myasthénie grave*)
- tracé anormal sur l'électrocardiogramme (ECG) (*allongement de l'intervalle QT*)
- surdité[#], baisse d'audition[#] ou bourdonnements d'oreilles (*acouphènes*)[#]
- pression artérielle basse
- inflammation du pancréas entraînant une douleur sévère dans le ventre et le dos (*pancréatite*)
- changement de la couleur de la langue
- douleurs articulaires (*arthralgie*)[#]
- inflammation rénale (*néphrite interstitielle*) et insuffisance rénale

[Les informations sur les effets indésirables liés au traitement et/ou à la prophylaxie des infections dues au complexe *Mycobacterium avium* (MAC) ne doivent être incluses que si la spécialité est indiquée pour ces traitements.]

* Ces effets indésirables ont uniquement été observés lors de l'administration d'azithromycine pour la prophylaxie et/ou le traitement des infections dues au complexe *Mycobacterium avium* chez des personnes vivant avec le VIH présentant une récupération immunitaire insuffisante.

Ces effets indésirables étaient plus fréquents lors de l'administration d'azithromycine pour la prophylaxie et/ou le traitement des infections dues au complexe *Mycobacterium avium* chez des personnes vivant avec le VIH présentant une récupération immunitaire insuffisante.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Formulations par voie intraveineuse (500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion)

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

<Nom de fantaisie> est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Pneumonie communautaire

- Infection génitale haute, toujours en association à un ou plusieurs autres antibiotiques appropriés (par exemple, le métronidazole).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

Posologie

L'azithromycine doit être administrée en une prise unique journalière. Les recommandations posologiques chez les patients adultes sont indiquées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour l'azithromycine par voie intraveineuse

Indication	Schéma posologique d'azithromycine
Pneumonie communautaire	500 mg une fois par jour pendant au moins 2 jours, puis 500 mg par jour par voie orale pour compléter un schéma de traitement d'une durée totale de 7 à 10 jours.
Infection génitale haute, en association à un ou plusieurs autres antibiotiques appropriés (par exemple, le métronidazole)	500 mg une fois par jour pendant 1 à 2 jours, puis 250 mg une fois par jour par voie orale pour compléter un schéma de traitement de 7 jours.
Il convient de tenir compte des schémas thérapeutiques, des posologies et de la durée du traitement tels que mentionnés dans les recommandations en vigueur pour chaque indication. Le relais par la voie orale doit être déterminé selon le contexte clinique et l'avis du médecin.	

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

La sécurité et l'efficacité de <Nom de fantaisie> pour le traitement par voie intraveineuse de la pneumonie communautaire dans la population pédiatrique n'ont pas été établies.

Il n'a pas été identifié de situation qui justifierait l'utilisation de <Nom de fantaisie> dans le traitement d'une infection génitale haute chez les enfants âgés de moins de 12 ans tant que la sécurité et l'efficacité chez les adolescentes n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Pour administration intraveineuse après reconstitution et dilution.

La voie d'administration recommandée est la perfusion intraveineuse exclusivement. Ne pas administrer en bolus intraveineux ou en injection intramusculaire. La concentration de la solution et le débit de perfusion doivent être soit de 1 mg/mL sur 3 heures, soit de 2 mg/mL sur 1 heure. Une dose de 500 mg d'azithromycine doit être administrée par perfusion sur une durée minimum de 1 heure.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution de ce médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 précaution d'emploi

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 angioedème 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). Par conséquent, l'azithromycine n'est pas recommandée pour le traitement de la gonorrhée non compliquée ni de l'infection génitale haute, à moins que des résultats d'analyses de laboratoire aient confirmé la sensibilité de la bactérie à l'azithromycine. 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.

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 approprié 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 précipité 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.

<Excipients à effet notoire>

[Un avertissement relatif à tout excipient pouvant entraîner des effets indésirables, par exemple chez les patients présentant des troubles spécifiques du métabolisme (par exemple, phénylcétonurie, intolérance au fructose, malabsorption du glucose-galactose, déficience en sucrase-isomaltase) ou des allergies, doit être ajouté dans cette rubrique conformément au modèle QRD. Chaque titulaire d'AMM devra mentionner tout excipient pertinent et le ou les avertissements liés pour sa ou ses formulations.]

<Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.>

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

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 procainamide) 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.
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 (goutte)	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)	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)	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.
Warfarine (anticoagulant oral)	Azithromycine : ND Warfarine : ND	Inconnu.	Une augmentation de la fréquence des contrôles du temps

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.	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.		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 la carbamazépine, la cétirizine, l'éfavirenz, le fluconazole, la méthylprednisolone, le midazolam, la rifabutine, le sildénafil, la théophylline, le triazolam, le triméthoprim/sulfaméthoxazole et la zidovudine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

<Nom de fantaisie> 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

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; 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 <i>Candida</i> Pneumonie Infection fongique Infection bactérienne Infection vaginale Pharyngite Gastroentérite 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 hémolytique
Affections du système immunitaire			Angioedème Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)		Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Appétit diminué		
Affections psychiatriques			Nervosité Insomnie	Agitation	Anxiété Délire Hallucination Agression
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		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Trouble de l'oreille Vertige		Surdité Hypoacousie Acouphène
Affections cardiaques			Palpitations		Torsades de pointes (voir rubrique 4.4) Arythmie incluant tachycardie ventriculaire (voir rubrique 4.4) Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme

					ogramme (voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires			Bouffée de chaleur		Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Trouble respiratoire Épistaxis		
Affections gastro- intestinales	Diarrhée Gêne abdominale	Vomissements Douleur abdominale Nausée	Gastrite Constipation Dyspepsie Dysphagie Distension abdominale Bouche sèche Ulcération buccale Hypersalivati on Éruclation Flatulence		Pancréatite Colite pseudo- membraneus e (voir rubrique 4.4) Coloration anormale de la langue
Affections hépatobiliaires			Hépatite Aspartate aminotransfé rase augmentée Alanine aminotransfé rase augmentée Bilirubine sanguine augmentée Phosphatases alcalines sanguines augmentées	Fonction hépatique anormale Ictère cholestatique	Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4) Hépatite fulminante Nécrose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash Prurit Urticaire Dermatite Sécheresse cutanée Hyperhidrose	Pustulose exanthématiqu e aiguë généralisée (PEAG) Réaction médicamenteu se avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) Réaction de photosensibilit é	Nécrolyse épidermique toxique Syndrome de Stevens- Johnson Érythème polymorphe

Affections musculosquelettiques 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		Douleur au site d'injection Inflammation au site d'injection	Œdème Asthénie Malaise Fatigue Œdème de la face Douleur thoracique Fièvre Douleur Œdème périphérique		
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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 indiquées. 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

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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 établies par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pour l'azithromycine et sont les suivantes: 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
<i>Bactéries aérobies à Gram négatif</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Autres microorganismes</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Espèces inconstamment sensibles
<i>Bactéries aérobies à Gram positif</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> [†]
<i>Bactéries aérobies à Gram négatif</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Espèces naturellement résistantes
<i>Bactéries aérobies à Gram négatif</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Bactéries anaérobies</i>
<i>Bacteroides</i> 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.

[†]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

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

Chez des patients hospitalisés présentant une pneumonie communautaire recevant 500 mg d'azithromycine une fois par jour à une concentration de 2 mg/mL en une perfusion intraveineuse unique sur une heure pendant 2 à 5 jours, la $C_{\max}$ moyenne $\pm$ ET obtenue était de $3,63 \pm 1,60$ µg/mL, la $C_{\text{résid}}$ (C_{24}) moyenne après le début de la dernière perfusion était de 0,2 µg/mL et l'ASC₀₋₂₄ moyenne était de $9,6 \pm 4,8$ µg·h/mL.

Les valeurs moyennes de la $C_{\max}$, la $C_{\text{résid}}$ (C_{24}) et l'ASC₀₋₂₄ étaient respectivement de $1,14 \pm 0,14$ µg/mL, $0,18 \pm 0,02$ µg/mL et $8,03 \pm 0,86$ µg·h/mL, chez des volontaires sains recevant 500 mg d'azithromycine à une concentration de 1 mg/mL en perfusion intraveineuse sur 3 heures. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques après la première et la cinquième doses quotidiennes de 500 mg d'azithromycine par voie intraveineuse chez des volontaires sains n'a montré quasiment aucune variation de la $C_{\max}$, mais on a observé une augmentation de 40 à 61 % de l'ASC₀₋₂₄ reflétant une multiplication par 2,2 à 3 de la $C_{\text{résid}}$ (C_{24}).

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 décroît 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.

Élimination

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'ASC₀₋₂₄ 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 ASC₀₋₁₂₀ moyennes augmentées respectivement de 5,1 % et 4,2 % par rapport aux sujets ayant un DFG > 80 mL/min). La C_{max} et l'ASC₀₋₁₂₀ 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'ASC₀₋₂₄ était respectivement de 3,0 et 2,7 µg·h/mL les jours 1 et 5. Une ASC₀₋₂₄ 29 % plus élevée, une C_{max} 8 % plus élevée et un T_{max} 37,5 % plus élevé ont été observées 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 rénale et hépatique normales.

5.3 Données de sécurité préclinique

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

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).

NOTICE

Formulations pour utilisation intraveineuse (500 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion)

1. Qu'est-ce que <Nom de fantaisie> et dans quel cas est-il utilisé ?

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

<Nom de fantaisie> contient la substance active azithromycine. L'azithromycine est un antibiotique appartenant à un groupe d'antibiotiques appelé macrolides, qui agissent en bloquant la croissance de certaines bactéries sensibles.

<Nom de fantaisie> est utilisé pour le traitement des infections suivantes chez l'adulte :

- Pneumonie (pneumonie communautaire, non contractée à l'hôpital)
- Infection bactérienne de l'utérus, des trompes de Fallope et des ovaires (infection génitale haute) , toujours en association à un ou plusieurs autres antibiotiques choisis par votre médecin ou votre pharmacien.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir <Nom de fantaisie> ?

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

N'utilisez jamais <Nom de fantaisie>

- si vous êtes allergique à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout autre antibiotique de la famille des macrolides ou des kétolides, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser <Nom de fantaisie> si vous êtes ou avez été dans l'une des situations suivantes :

- problèmes de cœur (par exemple, troubles du rythme cardiaque ou insuffisance cardiaque) ou faibles taux de potassium ou de magnésium dans le sang : ces situations peuvent contribuer à la survenue d'effets indésirables cardiaques graves de l'azithromycine
- problèmes de foie : votre médecin pourrait avoir besoin d'effectuer une surveillance du fonctionnement de votre foie ou d'arrêter le traitement
- diarrhée sévère après la prise d'autres antibiotiques
- faiblesse musculaire localisée (myasthénie grave), car les symptômes de cette maladie peuvent s'aggraver pendant le traitement
- ou si vous prenez des dérivés de l'ergot de seigle tels que l'ergotamine (utilisée pour traiter la migraine) car ces médicaments ne doivent pas être utilisés avec <Nom de fantaisie>.

Arrêtez d'utiliser ce médicament et contactez votre médecin immédiatement (voir également « Effets indésirables graves » dans la rubrique 4) :

- si vous pensez que vous faites une réaction allergique (par exemple, difficultés à respirer, gonflement du visage ou de la gorge, éruption cutanée, formation de vésicules).
- si vous présentez l'un des symptômes décrits à la rubrique 4, en lien avec des réactions cutanées graves, notamment le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), ou une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), qui ont été rapportés en association avec le traitement par azithromycine.
- si vous pensez que vous avez des battements de cœur anormaux ou très forts, des sensations vertigineuses ou des évanouissements lorsque vous recevez <Nom de fantaisie>.
- si vous présentez des signes de problèmes de foie (par exemple, urines sombres, perte d'appétit ou jaunissement de la peau ou du blanc des yeux).
- si vous présentez une diarrhée sévère pendant ou après le traitement. Ne prenez pas de médicament pour traiter la diarrhée sans avoir consulté au préalable votre médecin. Si votre diarrhée persiste ou réapparaît au cours des premières semaines suivant le traitement, veuillez en informer votre médecin.

Surinfection

Votre médecin pourra vous surveiller pour détecter des signes d'infections bactériennes ou fongiques supplémentaires ne pouvant pas être traitées par <Nom de fantaisie> (surinfection).

Infections sexuellement transmissibles

Votre médecin peut rechercher et exclure une éventuelle syphilis, une infection sexuellement transmissible qui pourrait sinon évoluer sans être détectée, entraînant un retard de diagnostic. En outre, en cas d'infection bactérienne sexuellement transmissible, votre médecin effectuera un suivi par des analyses biologiques pour surveiller l'efficacité du traitement.

Enfants et adolescents

Si votre enfant a moins de 12 ans ou si vous êtes un adolescent (de 12 à moins de 18 ans), n'utilisez pas ce médicament, car son efficacité et sa sécurité n'ont pas été étudiées dans ces tranches d'âges.

Autres médicaments et <Nom de fantaisie>

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

L'utilisation de <Nom de fantaisie> en même temps que certains autres médicaments peut causer la survenue d'effets indésirables. Par conséquent, il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous utilisez l'un des médicaments suivants :

- Atorvastatine et autres médicaments de la famille des statines (pour faire baisser le taux de cholestérol sanguin et prévenir les maladies cardiaques, notamment les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux)
- Ciclosporine (pour prévenir le rejet des greffes d'organes par l'organisme)
- Colchicine (pour traiter la goutte et la fièvre méditerranéenne familiale)
- Dabigatran (pour prévenir et traiter la formation de caillots sanguins [anticoagulant])
- Digoxine (pour traiter des maladies cardiaques)
- Warfarine ou médicaments similaires utilisés pour fluidifier le sang (anticoagulants)
- Médicaments pouvant entraîner un allongement du temps nécessaire au muscle cardiaque pour se contracter et se relâcher (allongement de l'intervalle QT), tels que les suivants :
 - Quinidine, procainamide, dofétilide, amiodarone et sotalol (pour traiter les battements de cœur irréguliers, notamment trop rapides ou trop lents – arythmie cardiaque)
 - Pimozide (pour traiter les maladies mentales)
 - Citalopram (pour traiter la dépression)
 - Moxifloxacine et lévofloxacine (antibiotiques)
 - Cisapride (pour traiter les troubles gastro-intestinaux)
 - Hydroxychloroquine ou chloroquine (pour traiter les maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, ou pour la prévention ou le traitement du paludisme)

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Votre médecin décidera si vous devez prendre ce médicament pendant votre grossesse, uniquement après s'être assuré que les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels.

Allaitement

<Nom de fantaisie> passe dans le lait maternel. Votre médecin décidera donc si vous devez arrêter l'allaitement ou éviter le traitement par <Nom de fantaisie>, en tenant compte à la fois du bénéfice de l'allaitement pour votre enfant et de l'intérêt du traitement pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

<Nom de fantaisie> a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il a été rapporté que <Nom de fantaisie> cause des sensations vertigineuses, une somnolence et des crises convulsives, ainsi que des problèmes de vue et d'audition chez certaines personnes. Ces effets indésirables éventuels peuvent avoir une influence sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

<<Nom de fantaisie> contient {nommer le/les excipient(s)}>

[Un avertissement relatif à tout excipient pouvant entraîner des effets indésirables, par exemple chez les patients présentant des troubles spécifiques du métabolisme (par exemple, phénylcétonurie, intolérance au fructose, malabsorption du glucose-galactose, déficience en sucrase-isomaltase) ou des allergies, doit être ajouté dans cette rubrique conformément au modèle QRD. Chaque titulaire d'AMM devra mentionner tout excipient pertinent et le ou les avertissements liés pour sa ou ses formulations.]

3. Comment utiliser <Nom de fantaisie> ?

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

Ce médicament est administré une fois par jour. Il sera administré par un professionnel de santé sous forme de perfusion intraveineuse, pendant 3 heures ou 1 heure.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Les schémas posologiques recommandés pour les patients adultes sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Infection	Schéma de traitement
Pneumonie (pneumonie communautaire, non contractée à l'hôpital)	500 mg une fois par jour pendant au moins 2 jours, puis 500 mg une fois par jour par voie orale pour une durée totale de traitement de 7 à 10 jours
Infection de l'utérus, des trompes de Fallope et des ovaires (infection génitale haute) causée par des bactéries. <Nom de fantaisie> doit être associé à un ou plusieurs autres antibiotiques choisis par votre médecin ou votre pharmacien.	500 mg une fois par jour pendant 1 à 2 jours, puis 250 mg une fois par jour par voie orale pour compléter un schéma de traitement de 7 jours

Mode d'administration

[Les informations relatives au mode d'administration, y compris les termes normalisés EDQM, doivent être mentionnées ici conformément à la rubrique 4.2 du RCP]

Si vous avez reçu plus de <Nom de fantaisie> que vous n'auriez dû

Votre médecin décidera de la prise en charge la plus appropriée, notamment l'arrêt du traitement et la surveillance de signes d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents en cas de d'administration excessive de <Nom de fantaisie> sont les vomissements, la diarrhée, les maux d'estomac et les nausées.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

[Cette rubrique doit être rédigée comme suit :]

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Arrêtez d'utiliser <Nom de fantaisie> et consultez immédiatement un médecin en cas de survenue de l'un des symptômes suivants :

- respiration sifflante soudaine, difficultés à respirer, gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, éruption cutanée ou démangeaisons touchant tout le corps en particulier (*réaction anaphylactique*, fréquence indéterminée).
- battements de cœur rapides ou irréguliers (*arythmie cardiaque* ou *torsades de pointes*, *tachycardie*, fréquence indéterminée).
- urines sombres, perte d'appétit ou jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, qui sont des signes de problèmes de foie (*insuffisance hépatique* ou *nécrose hépatique* (fréquence indéterminée), *hépatite* (peu fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)).
- diarrhée sévère avec crampes abdominales, selles sanguinolentes et/ou fièvre, pouvant signaler une infection du gros intestin (*colite liée à un antibiotique*, fréquence indéterminée). Ne prenez pas de médicaments contre la diarrhée qui ralentissent le transit intestinal (*antipéristaltiques*).
- plaques rougeâtres sans relief, en forme de cible ou circulaires sur le tronc, présentant souvent des vésicules en leur centre, peau qui pèle, ulcères au niveau de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes grippaux (*syndrome de Stevens-Johnson* ou *nécrolyse épidermique toxique*, fréquence indéterminée).
- éruption cutanée étendue, température corporelle élevée et ganglions lymphatiques gonflés (*syndrome DRESS* ou *syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse*, rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)).
- éruption cutanée rouge, étendue, avec desquamation, bosses sous la peau et vésicules s'accompagnant de fièvre. Les symptômes apparaissent généralement au début du traitement (*pustulose exanthématique aiguë généralisée*, rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)).

Autres effets indésirables

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- diarrhée
- gêne abdominale

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- maux de tête
- vomissements, maux d'estomac, envie de vomir (*nausée*)
- modifications des résultats d'analyses de sang (*numération de lymphocytes diminuée, numération des éosinophiles augmentée, basophiles augmentés, monocytes augmentés, neutrophiles augmentés, bicarbonate sanguin diminué*)
- douleur au site d'injection
- inflammation au site d'injection

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- muguet (*candidose*) – infection fongique de la bouche et du vagin, autres infections fongiques
- pneumonie, infection bactérienne de la gorge, inflammation gastro-intestinale, trouble respiratoire, inflammation de la muqueuse du nez, infection vaginale

- modifications du nombre de globules blancs (*leucopénie, neutropénie, éosinophilie, numération plaquettaire augmentée*,
- diminution de la proportion de toutes les cellules sanguines dans le volume de sang total (*hématocrite diminué*)
- réactions allergiques, gonflement des mains, des pieds et du visage (*angioœdème*)
- manque d'appétit
- nervosité, difficultés à dormir (*insomnie*)
- sensation vertigineuse, envie de dormir (*somnolence*), modification du goût (*dysgueusie*), sensation de picotements ou engourdissement (*paresthésie*)
- trouble de la vue
- trouble de l'oreille
- sensation de tournis (*vertige*)
- perception des battements de cœur (*palpitations*)
- bouffée de chaleur
- respiration sifflante soudaine, saignement de nez
- constipation, flatulence, troubles de la digestion (*dyspepsie*), inflammation de la paroi de l'estomac (*gastrite*), difficulté à avaler (*dysphagie*), abdomen distendu, bouche sèche, régurgitation de gaz (*éructation*), ulcération buccale, salivation augmentée
- éruption cutanée, démangeaisons (*urticaire*), dermatite, peau sèche, transpiration anormale (*hyperhidrose*)
- gonflement et douleur dans les articulations (*arthrose*), douleurs musculaires, mal de dos, douleur au cou
- miction douloureuse (*dysurie*), douleur rénale
- règles irrégulières (*métrorragie*), trouble testiculaire
- gonflement dû à une rétention de liquide, en particulier au niveau du visage, des chevilles et des pieds (*œdème, œdème du visage, œdème périphérique*)
- faiblesse, fatigue, sensation générale d'être malade, fièvre
- douleur dans la poitrine, douleur
- résultats anormaux des tests de laboratoire (par exemple, tests sanguins ou hépatiques)
- complication après une intervention

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- sensation d'irritabilité
- problèmes de foie, jaunissement de la peau ou des yeux
- augmentation de la sensibilité à la lumière du soleil

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

- diminution du nombre de globules rouges causée par une augmentation de la destruction des cellules, ce qui peut entraîner de la fatigue et une peau pâle (*anémie hémolytique*)
- réduction du nombre de plaquettes sanguines, ce qui peut entraîner des saignements et des bleus (*thrombopénie*)
- sensation de colère, agressivité, sensation de peur ou d'inquiétude (*anxiété*), état de confusion aigu (*délire*)
- hallucination
- évanouissement (*syncope*)
- convulsions (*crises convulsives*)
- sensation tactile, de douleur et de la température réduite (*hypoesthésie*)
- sensation d'hyperactivité
- changement de l'odorat (*anosmie, parosmie*)
- perte totale du goût (*agueusie*)
- faiblesse musculaire (*myasthénie grave*)
- tracé anormal sur l'électrocardiogramme (ECG) (*allongement de l'intervalle QT*)

- surdité, baisse d'audition ou bourdonnements d'oreilles (*acouphènes*)
- pression artérielle basse
- inflammation du pancréas entraînant une douleur sévère dans le ventre et le dos (*pancréatite*)
- changement de la couleur de la langue
- douleurs articulaires (*arthralgie*)
- inflammation rénale (*néphrite interstitielle*) et insuffisance rénale

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.