

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 décembre 2013

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

Boîte de 6 récipients unidoses (CIP : 34009 382 038 2 0)

Laboratoire THEA

DCI	Azithromycine
Code ATC (2013)	S01AA26 (antibiotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« AZYTER est indiqué pour le traitement curatif local antibactérien des conjonctivites dues à des germes sensibles : <ul style="list-style-type: none">• Conjonctivites bactériennes purulentes, chez les enfants (de la naissance à 17 ans) et les adultes.• Conjonctivites trachomateuses dues à Chlamydia trachomatis, chez les enfants (de la naissance à 17 ans) et les adultes. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	24 octobre 2007 (procédure décentralisée) Rectificatif du 28/06/2013 : modification de la rubrique « posologie » du RCP (extension de l'utilisation chez les enfants à partir de la naissance au lieu de 2 ans)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013	
	S	Organes sensoriels
	S01	Médicaments ophtalmiques
	S01A	Anti-infectieux
	S01AA	Antibiotiques
	S01AA26	Azithromycine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité AZYTER 15 mg/g, collyre en solution en récipient unidose inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux par arrêté du 29 octobre 2008 publié au JO du 4 novembre 2008.

Dans son avis précédent (30 avril 2008), la conclusion de la Commission a été la suivante : « Le service médical rendu par AZYTER 15 mg/g, collyre en solution en récipient unidose, est important dans cette indication. »

Depuis le dernier examen par la Commission, une modification de la rubrique « posologie » du RCP a conduit à l'extension de l'utilisation chez les enfants à partir de la naissance au lieu de 2 ans.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications

«AZYTER est indiqué pour le traitement curatif local antibactérien des conjonctivites dues à des germes sensibles:

- Conjonctivites bactériennes purulentes, chez les enfants (de la naissance à 17 ans) et les adultes.
- Conjonctivites trachomateuses dues à *Chlamydia trachomatis*, chez les enfants (de la naissance à 17 ans) et les adultes».

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude réalisée chez des enfants qui a conduit à une modification de la rubrique « posologie » du RCP (extension de l'utilisation chez les enfants à partir de la naissance au lieu de 2 ans).

Cette étude multicentrique randomisée en simple aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance des collyres à base d'azithromycine 1,5% (n=146) versus tobramycine 0,3% (n=136) chez des enfants âgés de 1 jour à moins de 18 ans avec une conjonctivite bactérienne purulente.

Les enfants âgés de 0 à 2 ans ont représenté 52,5% (n=148/282) de la population générale ayant reçu au moins une dose de produit à l'étude.

La guérison clinique dans l'œil le plus atteint à J3 (critère principal défini par aucune injection conjonctivale bulbaire et aucune sécrétion purulente) a été de 47,1% dans le groupe azithromycine versus 28,7% dans le groupe tobramycine (p=0,013). Concernant la résolution bactériologique à J7, aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement. Des résultats similaires sur le critère principal ont été observés dans le groupe des enfants 0-2 ans (49,1% versus 32,7%).

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 31 janvier 2011 au 30 janvier 2012. L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

Les rubriques « effets indésirables » et « mises en garde et précautions d'emploi » du RCP ont notamment été modifiées suite à la mise à jour du spectre antibactérien de l'azithromycine (cf. annexe).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour AZYTER.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2013), AZYTER a fait l'objet de 359 000 prescriptions. Cette spécialité est prescrite à 62% des cas dans le traitement des conjonctivites.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la conjonctivite bactérienne et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Cette spécialité peut désormais être utilisée chez les enfants dès la naissance.

Globalement, la place d'AZYTER dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée depuis l'avis précédent de la Commission (avis du 30 avril 2008).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 30 avril 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Conjonctivite bactérienne purulente

► La conjonctivite est une inflammation de la conjonctive, sans atteinte cornéenne. L'étiologie bactérienne est retenue sur la présence de sécrétions purulentes.

Les critères de gravité d'une conjonctivite bactérienne purulente sont :

- sécrétions purulentes importantes
- chémosis (œdème de la conjonctive)
- œdème palpébral
- larmoiement important
- baisse de l'acuité visuelle, même modérée
- photophobie

L'évolution vers une kératite peut entraîner une cécité ou même une fonte purulente de l'œil.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Intérêt de santé publique :

Malgré leur fréquence et leur répercussion sur la qualité de vie, les conjonctivites bactériennes purulentes représentent un fardeau de santé publique faible du fait de la rareté de leurs complications (kératite, cécité..).

L'amélioration de la prise en charge de ces situations cliniques n'entre pas dans le cadre de priorités de santé publique établies

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'un impact supplémentaire en termes de morbidité et de qualité de vie pour la spécialité AZYTER par rapport aux autres traitements locaux.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu de l'existence d'autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité AZYTER dans cette indication.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Cette spécialité est un traitement de première intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

Conjonctivites trachomateuses dues à *Chlamydia trachomatis*

► Le trachome est une conjonctivite granulaire chronique à *Chlamydia trachomatis* (sérovars A à C). Il se définit par :

- une hyperplasie folliculaire conjonctivale
- une néovascularisation de la cornée
- des poussées suivies de rémissions
- une rétraction cicatricielle de la conjonctive, de la cornée et des paupières.

Après des années de réinfections répétées, l'intérieur de la paupière se sclérose, elle se retourne vers l'intérieur (entropion), et les cils viennent se frotter sur le globe oculaire (trichiasis) et en particulier sur la cornée.

En l'absence de traitement chirurgical, des opacités cornéennes apparaissent évoluant vers une cécité irréversible.

La cécité due au trachome survient en général après 15 à 20 ans d'évolution de la maladie.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le trachome est faible du fait de sa rareté en France métropolitaine.

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie n'entre pas dans le cadre de priorités de santé publique établies

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'un impact supplémentaire en termes de morbidité et de qualité de vie pour la spécialité AZYTER par rapport à l'azithromycine per os.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu de l'existence d'autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité AZYTER dans cette indication.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Cette spécialité est un traitement de première intention. Cependant, dans le contexte de la France métropolitaine, la place de l'azithromycine en collyre est limitée et l'azithromycine per os reste le traitement de référence.

► Il existe des alternatives thérapeutiques mais dont l'indication dans le trachome n'est pas validée par l'AMM.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par AZYTER reste important dans les indications de l'AMM et est important dans la population des enfants âgés de moins de 2 ans nouvellement incluse dans ces indications.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription d'AZYTER sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

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

► **Conditionnement** : il est adapté aux conditions de prescription.

ANNEXE

Paragraphe concerné	RCP initial du 16/03/2009	RCP actuel
<p>4.1/ Indications thérapeutiques</p>	<p>Traitement antibactérien local des conjonctivites dues à des germes sensibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Conjonctivites bactériennes purulentes, <input type="checkbox"/> Conjonctivites trachomateuses dues à <i>Chlamydia trachomatis</i>. <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>	<p>AZYTER est indiqué pour le traitement curatif local antibactérien des conjonctivites dues à des germes sensibles (voir rubriques 4.4 and 5.1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conjonctivites bactériennes purulentes, chez les enfants (de la naissance à 17 ans) et les adultes. • Conjonctivites trachomateuses dues à <i>Chlamydia trachomatis</i>, chez les enfants (de la naissance à 17 ans) et les adultes (voir rubrique 4.4 « Utilisation chez les nouveau-nés »). <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>
<p>4.2/ Posologie et mode d'administration</p>	<p><u>Posologie</u></p> <p><u>Adultes, adolescents (12 à 17 ans), enfants (2 à 11 ans):</u></p> <p>Instiller 1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival 2 fois par jour, matin et soir, pendant 3 jours.</p> <p>Il n'est pas nécessaire de prolonger le traitement au-delà de 3 jours.</p> <p>Le respect de la posologie est important pour le succès du traitement.</p> <p><u>Enfants (de 1 à 2 ans):</u></p> <p>Pour les conjonctivites trachomateuses, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.</p> <p>Pour les conjonctivites bactériennes purulentes, il n'y a pas</p>	<p><u>Posologie</u></p> <p>Adultes:</p> <p>Instiller 1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival 2 fois par jour, matin et soir, pendant 3 jours.</p> <p>Il n'est pas nécessaire de prolonger le traitement au-delà de 3 jours.</p> <p>Le respect de la posologie est important pour le succès du traitement.</p> <p>Sujets âgés :</p> <p>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.</p>

	<p>d'expérience suffisante sur l'utilisation d'AZYTER chez l'enfant de moins de 2 ans (<u>voir rubrique 5.1</u>).</p> <p><u>Enfants (moins de 1 an):</u></p> <p>Pour les conjonctivites trachomateuses et les conjonctivites bactériennes purulentes, il n'y a pas d'expérience suffisante sur l'utilisation d'AZYTER chez l'enfant de moins d'un an (<u>voir rubrique 5.1</u>).</p> <p><u>Sujets âgés:</u></p> <p>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>....</p>	<p>Population pédiatrique :</p> <p>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.1)</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>....</p>
<p>4.3/ Contre-indications</p>	<p>Hypersensibilité à l'azithromycine, à un autre macrolide ou à l'excipient.</p>	<p>Hypersensibilité à l'azithromycine, à un autre macrolide ou à l'excipient mentionné à la rubrique 6.1.</p>
<p>4.4/ Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p>Le collyre ne doit pas être injecté, ni avalé.</p> <p>Le collyre ne doit pas être utilisé en injection péri- ou intra-oculaire.</p> <p>En cas de réaction allergique, le traitement doit être arrêté.</p>	<p>Le collyre ne doit pas être injecté, ni avalé.</p> <p>Le collyre ne doit pas être utilisé en injection péri- ou intra-oculaire.</p> <p>En cas de réaction allergique, le traitement doit être arrêté.</p>

	<p>Selon le consensus international sur les maladies de l'œil et du tractus génital susceptibles d'être transmises aux nouveau-nés, les conjonctivites non trachomateuses dues à <i>Chlamydia trachomatis</i> et les conjonctivites dues à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> requièrent un traitement systémique.</p> <p>En dehors du traitement des conjonctivites trachomateuses, AZYTER n'est pas recommandé chez le jeune enfant de moins de 2 ans, par manque de données cliniques suffisantes dans cette classe d'âge.</p> <p>Le traitement n'est pas destiné à être utilisé en prophylaxie des conjonctivites bactériennes du nouveau-né.</p> <p>Le patient doit être prévenu qu'il n'est pas nécessaire de continuer les instillations du collyre après la fin du traitement au-delà du troisième jour, même s'il subsiste des signes résiduels de conjonctivite bactérienne.</p> <p>Un soulagement des symptômes est généralement observé dans les 3 jours. En l'absence de signe d'amélioration après 3 jours, il faut reconsidérer le diagnostic.</p> <p>Les lentilles de contacts ne doivent pas être utilisées en cas de conjonctivite bactérienne.</p>	<p>Selon le consensus international sur les maladies de l'œil et du tractus génital susceptibles d'être transmises aux nouveau-nés, les conjonctivites non trachomateuses dues à <i>Chlamydia trachomatis</i> et les conjonctivites dues à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> requièrent un traitement systémique.</p> <p>En dehors du traitement des conjonctivites trachomateuses, AZYTER n'est pas recommandé chez le jeune enfant de moins de 2 ans, par manque de données cliniques suffisantes dans cette classe d'âge.</p> <p>Le traitement n'est pas destiné à être utilisé en prophylaxie des conjonctivites bactériennes du nouveau-né.</p> <p>Le patient doit être prévenu qu'il n'est pas nécessaire de continuer les instillations du collyre après la fin du traitement au-delà du troisième jour, même s'il subsiste des signes résiduels de conjonctivite bactérienne.</p> <p>Un soulagement des symptômes est généralement observé dans les 3 jours. En l'absence de signe d'amélioration après 3 jours, il faut reconsidérer le diagnostic.</p> <p>Les lentilles de contacts ne doivent pas être utilisées en cas de conjonctivite bactérienne.</p> <p>Des cas d'hépatites fulminantes, pouvant aboutir à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital, ont été rapportés suite à l'administration d'azithromycine par voie systémique. Par voie ophtalmique, ce risque n'est pas attendu dans la mesure où l'exposition systémique à la substance active est négligeable (voir rubrique 5.2).</p>
--	---	---

		<p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>Concernant le traitement de la conjonctivite trachomateuse, aucune étude comparative d'efficacité ou de sécurité n'a été réalisée avec AZYTER chez les enfants âgés de moins de 1 an. Cependant, il n'y a pas de problèmes connus de tolérance ou de différence dans la physiopathologie de la maladie conduisant à exclure son utilisation chez les enfants de moins de 1 an dans cette indication, si l'on tient compte de l'expérience clinique acquise avec AZYTER d'une part chez les enfants âgés de plus de 1 an dans le cadre du traitement de la conjonctivite trachomateuse et d'autre part, chez les enfants à partir de la naissance dans le cadre d'un traitement de la conjonctivite bactérienne purulente.</p> <p><u>Utilisation chez les nouveau-nés</u></p> <p>Selon le consensus international sur les maladies de l'œil et du tractus génital susceptibles d'être transmises aux nouveau-nés, les conjonctivites non trachomateuses dues à <i>Chlamydia trachomatis</i> et les conjonctivites dues à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> requièrent un traitement systémique.</p> <p>Chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 3 mois, une conjonctivite peut accompagner une infection systémique (par exemple : pneumonie, bactériémie) due à <i>Chlamydia trachomatis</i>. En cas de suspicion, un traitement systémique est requis.</p> <p>Le traitement n'est pas destiné à être utilisé en prophylaxie des conjonctivites bactériennes du nouveau-né.</p>
<p>4.6/ Grossesse et allaitement</p>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>Aucune étude spécifique et contrôlée n'a été conduite chez la femme enceinte. Un passage placentaire est rapporté d'après les études de reproduction menées chez l'animal. Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat lors des études de reproduction (<u>voir rubrique 5.3</u>). Les études animales n'étant pas toujours prédictives des effets survenant chez l'homme, AZYTER</p>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>Aucun effet pendant la grossesse n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à l'azithromycine est négligeable.</p> <p>AZYTER peut être utilisé pendant la grossesse.</p>

	<p>doit être utilisé avec précaution pendant la grossesse.</p> <p>Allaitement</p> <p>D'après des données limitées, l'azithromycine est excrétée dans le lait maternel, mais les doses et la quantité disponible au niveau systémique sont faibles. De ce fait, les quantités absorbées par le nouveau-né sont négligeables. En conséquence, l'allaitement est possible pendant le traitement.</p>	<p>Allaitement</p> <p>D'après des données limitées, l'azithromycine est excrétée dans le lait maternel, mais les doses et la quantité disponible au niveau systémique sont faibles. De ce fait, les quantités absorbées par le nouveau-né sont négligeables. En conséquence, l'allaitement est possible pendant le traitement.</p> <p>Fécondité</p> <p>Les données obtenues chez l'animal ne suggèrent pas d'effet d'un traitement par azithromycine sur la fécondité mâle ou femelle. Les données chez l'Homme sont manquantes. Cependant, aucun effet sur la fécondité n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à l'azithromycine est négligeable.</p>
<p>4.8/ Effets indésirables</p>	<p>Lors des études cliniques réalisées avec AZYTER collyre en solution, les signes et symptômes suivants liés au traitement ont été rapportés:</p> <p>Troubles oculaires</p> <p>Très fréquents (≥1/10) Gêne oculaire (prurit, brûlures, picotements) à l'instillation.</p> <p>Fréquents (≥1/100, <1/10) Vision floue, sensation d'œil collé, sensation de corps étranger à l'instillation.</p>	<p>Lors des études cliniques réalisées avec AZYTER et conformément aux données de sécurité d'emploi après sa mise sur le marché, les signes et symptômes suivants liés au traitement ont été rapportés :</p> <p>Affections du système immunitaire</p> <p>Peu fréquent (≥1/1000) Angioœdème*, hypersensibilité.</p> <p>Troubles oculaires</p> <p>Très fréquents (≥1/10) Gêne oculaire (prurit, brûlures, picotements) à l'instillation.</p> <p>Fréquents (≥1/100, <1/10) Vision floue, sensation d'œil collé, sensation de corps étranger à l'instillation.</p> <p>Peu fréquents (≥1/1000, <1/100) Conjonctivite*, conjonctivite allergique*, kératite*, eczéma des</p>

	<p>Peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) Augmentation de la sécrétion lacrymale à l'instillation.</p>	<p>paupières*, œdème des paupières*, allergie oculaire*, hyperhémie conjonctivale, augmentation des larmoiements à l'instillation, érythème des paupières.</p> <p>* effets indésirables n'ayant pas été observés au cours des études cliniques menées avec AZYTER. L'inclusion de ces effets indésirables est basée sur les données après commercialisation. La fréquence a été établie sur la base de 3/X, avec X représentant la taille totale de la population traitée sur l'ensemble des études et essais cliniques concernés, soit 3/879 correspondant à la fréquence « peu fréquent ».</p> <p>Population pédiatrique Dans les études cliniques pédiatriques, le profil de sécurité était comparable à celui des adultes et aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié. Les profils de sécurité dans les différents sous-groupes pédiatriques restaient comparables (voir rubrique 5.1).</p>
<p>5.1/ Propriétés pharmacodynamiques</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique: antibiotiques, Code ATC: S01AA26.</p> <p>Mode d'action L'azithromycine est un macrolide de seconde génération, appartenant à la classe des azalides. Cet antibiotique inhibe la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.</p> <p>Résistance (croisée)</p> <p>Il est généralement rapporté que la résistance de différentes espèces bactériennes aux macrolides est associée à trois mécanismes: modification de la cible, inactivation de l'antibiotique ou altération du transport antibiotique (efflux). Différents systèmes de pompes à efflux ont été décrits chez les bactéries. Chez les streptocoques, un système d'efflux important contrôlé par les</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques, code ATC : S01AA26</p> <p>Mode d'action L'azithromycine est un macrolide de seconde génération, appartenant à la classe des azalides. Cet antibiotique inhibe la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.</p> <p>Mécanismes de résistance Résistance (croisée)</p> <p>Il est généralement rapporté que la résistance de différentes espèces bactériennes aux macrolides est associée à trois mécanismes : modification de la cible, inactivation de l'antibiotique ou altération du transport antibiotique (efflux). Différents systèmes de pompes à efflux ont été décrits chez les bactéries. Chez les streptocoques, un système d'efflux important</p>

<p>gènes <i>mef</i> aboutit à une résistance limitée aux macrolides (phénotype M). La modification de la cible par des méthylases contrôlées par les gènes <i>erm</i> (phénotype MLS_B) peut entraîner une résistance croisée vis-à-vis de plusieurs classes d'antibiotiques (voir ci-après).</p> <p>La résistance croisée est totale entre l'érythromycine, l'azithromycine, les autres macrolides et les lincosamides et les streptogramines B pour <i>Streptococcus pneumoniae</i>, les streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A, <i>Enterococcus</i> spp. et <i>Staphylococcus aureus</i>, y compris <i>S. aureus</i> résistant à la méticilline (SARM).</p> <p>Les souches de <i>S. pneumoniae</i> sensibles à la pénicilline ont une plus grande probabilité d'être sensibles à l'azithromycine que les souches de <i>S. pneumoniae</i> résistantes à la pénicilline. Les souches de <i>S. aureus</i> résistantes à la méticilline (SARM) ont une moindre probabilité d'être sensibles à l'azithromycine que les souches de <i>S. aureus</i> sensibles à la méticilline (SASM).</p> <p>Des mutants constitutifs de souches présentant une résistance inducible avec <i>erm(A)</i> ou <i>erm(C)</i> peuvent être sélectionnés <i>in vitro</i> à des fréquences basses $\sim 10^{-7}$ ufc en présence d'azithromycine.</p> <p><u>Concentrations critiques</u></p> <p>L'établissement de la liste des micro-organismes présentée ci-dessous a tenu compte des indications (voir rubrique 4.1).</p> <p>Les concentrations critiques et le spectre d'activité <i>in vitro</i> présentés ci-dessous sont applicables à l'utilisation systémique. Ces concentrations ne sont pas directement transportables à l'utilisation topique oculaire en raison des concentrations atteintes <i>in situ</i> et des conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité générale de l'antibiotique au site d'application.</p>	<p>contrôlé par les gènes <i>mef</i> aboutit à une résistance limitée aux macrolides (phénotype M). La modification de la cible par des méthylases contrôlées par les gènes <i>erm</i> (phénotype MLS_B) peut entraîner une résistance croisée vis-à-vis de plusieurs classes d'antibiotiques (voir ci-après).</p> <p>La résistance croisée est totale entre l'érythromycine, l'azithromycine, les autres macrolides et les lincosamides et les streptogramines B pour <i>Streptococcus pneumoniae</i>, les streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A, <i>Enterococcus</i> spp. et <i>Staphylococcus aureus</i>, y compris <i>S. aureus</i> résistant à la méticilline (SARM).</p> <p>Des mutants constitutifs de souches présentant une résistance inducible avec <i>erm(A)</i> ou <i>erm(C)</i> peuvent être sélectionnés <i>in vitro</i> à des fréquences basses $\sim 10^{-7}$ ufc en présence d'azithromycine.</p> <p><u>Concentrations critiques</u></p> <p>L'établissement de la liste des micro-organismes présentée ci-dessous a tenu compte des indications (voir rubrique 4.1).</p> <p>Les concentrations critiques et le spectre d'activité <i>in vitro</i> présentés ci-dessous sont applicables à l'utilisation systémique. Ces concentrations ne sont pas directement transportables à l'utilisation topique oculaire en raison des concentrations atteintes <i>in situ</i> et des conditions physicochimiques locales qui peuvent modifier l'activité générale de l'antibiotique au site d'application.</p> <p>Selon l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), les concentrations critiques suivantes ont été définies pour l'azithromycine :</p> <ul style="list-style-type: none"> • • <i>Haemophilus influenzae</i>. : sensible $\leq 0,12$ mg/l et résistant > 4 mg/l
---	--

Selon le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), les concentrations critiques suivantes ont été définies pour l'azithromycine:

Sensible ≤ 2 mg/l; modérément sensible 4 mg/l; résistant ≥ 8 mg/l

Haemophilus spp.: sensible ≤ 4 mg/l

Streptococcus pneumoniae et *Streptococcus pyogenes*: sensible $\leq 0,5$ mg/l; modérément sensible 1 mg/l; résistant ≥ 2 mg/l

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

- *Moraxella catarrhalis* : sensible $\leq 0,5$ mg/l et résistant $> 0,5$ mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae* : sensible $\leq 0,25$ mg/l et résistant $> 0,5$ mg/l
- *Staphylococcus spp** : sensible $\leq 1,0$ mg/l et résistant $> 2,0$ mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* : sensible $\leq 0,25$ mg/l et résistant $> 0,5$ mg/l
- *Streptococcus A, B, C, G* : sensible $\leq 0,25$ mg/l et résistant $> 0,5$ mg/l

*spp. inclut toutes les espèces du genre.

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

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

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

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

Espèces habituellement sensibles
Aérobies à Gram négatif
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Moraxella sp.</i>
Anaérobies
<i>Propionibacterium spp.</i>
Autres
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> [*]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ≥ 10%)
Aérobies à Gram positif
<i>Staphylococcus</i>
Sensible à la méticilline [*]
Résistant à la méticilline ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Groupe de <i>Streptococci viridans</i>
<i>Enterococcus sp.</i> sauf <i>E. faecium</i> ^{+\$}
Aérobies à Gram négatif
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> [†]
Espèces naturellement résistantes
Aérobies à Gram positif
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
Aérobies à Gram négatif
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>

Espèces habituellement sensibles
Aérobies à Gram négatif
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> [†]
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> ^s
Anaérobies
<i>Propionibacterium spp.</i>
Autres
<i>Chlamydia trachomatis</i> [*]
Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise ≥ 10 %)
Aérobies à Gram positif
<i>Staphylococcus</i>
Sensible à la méticilline ⁻
Résistant à la méticilline ⁺
<i>Staphylococcus aureus</i> (méticilline-résistant et méticilline-sensible)
<i>Staphylococcus coagulase negative</i> (méticilline-résistant et méticilline-sensible)
Streptococcus groupe G
Espèces naturellement résistantes
Aérobies à Gram positif
<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
Aérobies à Gram négatif
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>

	<p>*Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles isolées dans les indications approuvées.</p> <p>§Espèce naturellement intermédiaire</p> <p>+Plus de 50% de taux de résistance acquise</p> <p>¹Les conjonctivites dues à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> requièrent un traitement systémique (voir rubrique 4.4).</p> <p><i>Informations issues des essais cliniques</i></p> <p><input type="checkbox"/> Conjonctivites trachomateuses dues à <i>Chlamydia trachomatis</i></p> <p>AZYTER a été évalué dans une étude randomisée, menée sur 2 mois, réalisée en double insu et comparant AZYTER à une dose unique d'azithromycine administrée par voie orale, chez 670 enfants (âgés de 1 à 10 ans) ayant un trachome. Le critère principal d'efficacité était la guérison clinique à J60, soit le stade TF0 (TF = inflammation trachomateuse-folliculaire) (selon l'échelle simplifiée de l'OMS). A J60, le taux de guérison clinique avec AZYTER instillé 2 fois par jour pendant 3 jours (96,3%) était non-inférieur à celui de l'azithromycine orale (96,6%).</p>	<p>* Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles isolées dans les indications approuvées.</p> <p>§ Espèce naturellement intermédiaire</p> <p>¹ Les conjonctivites dues à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> requièrent un traitement systémique (voir rubrique 4.4).</p> <p><i>Informations issues des essais cliniques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Conjonctivites trachomateuses dues à <i>Chlamydia trachomatis</i> <p>AZYTER a été évalué dans une étude randomisée, menée sur 2 mois, réalisée en double insu et comparant AZYTER à une dose unique d'azithromycine administrée par voie orale, chez 670 enfants (âgés de 1 à 10 ans) ayant un trachome. Le critère principal d'efficacité était la guérison clinique à J60, soit le stade TF0 (TF = inflammation trachomateuse-folliculaire) (selon l'échelle simplifiée de l'OMS). A J60, le taux de guérison clinique avec AZYTER instillé 2 fois par jour pendant 3 jours (96,3%) était non-inférieur à celui de l'azithromycine orale (96,6%).</p>
--	--	---

Conjonctivites bactériennes purulentes

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

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

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

- Conjonctivites bactériennes purulentes

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

	<p>microbiologique sous AZYTER était comparable à celui obtenu avec la tobramycine.</p>	<p>celui observé sous tobramycine (89,4%). Le taux de guérison microbiologique sous AZYTER était comparable à celui obtenu avec la tobramycine.</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>L'efficacité et la sécurité d'AZYTER ont été démontrées chez les patients pédiatriques ≤ 18 ans dans une étude randomisée, en simple insu (investigateur masqué). Cette étude comparait AZYTER à la tobramycine chez les 282 patients analysés répondant au diagnostic de conjonctivite bactérienne purulente (le sous-groupe 0 jour - < 24 mois incluait 148 patients). Les patients ont reçu soit de l'AZYTER, instillé deux fois par jour pendant 3 jours, soit de la tobramycine 0,3% collyre, instillée toutes les deux heures pendant 2 jours puis quatre fois par jour pendant 5 jours. Le critère d'efficacité principal était la guérison clinique de l'œil le plus affecté à J3 pour les patients ayant une culture bactérienne positive à J0. La guérison clinique de l'œil le plus affecté à J3 a été significativement supérieure dans le groupe AZYTER (47%) par rapport au groupe tobramycine (28%). A J7, 89% des patients traités par AZYTER étaient guéris contre 78 % des patients traités par tobramycine. Concernant la résolution bactériologique à J7, aucune différence statistique n'a été retrouvée entre les deux groupes de traitement.</p> <p>AZYTER (instillé deux fois par jour pendant 3 jours) a été bien toléré dans tous les groupes d'âge de cette importante étude réalisée dans une population pédiatrique. Les effets observés chez les patients pédiatriques ont déjà été observés chez les adultes ; aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié chez les sujets pédiatriques. De plus, pour l'évolution clinique, aucune tendance liée à l'âge n'a pu être mise en évidence. La courte durée du traitement avec l'azithromycine à 1,5%, le faible nombre d'instillations nécessaires et la facilité d'instillation des gouttes chez les enfants ont été appréciés aussi bien par les enfants que par les parents.</p>
--	---	---

5.2/ Propriétés pharmacocinétiques	L'azithromycine n'est pas détectée dans le sang des patients présentant une conjonctivite bactérienne après instillation d'AZYTER à la posologie préconisée (limite de détection: 0,0002 µg/ml de plasma).	L'azithromycine n'est pas détectée dans le sang des patients présentant une conjonctivite bactérienne après instillation d'AZYTER à la posologie préconisée (limite de détection : 0,0002 µg/ml de plasma). Population pédiatrique Les études de pharmacocinétique n'ont été réalisées que chez les adultes.
---	--	---