

MONOGRAPHIE

PrAPO-AZITHROMYCIN Z

Comprimés d'azithromycine, USP

(sous forme de dihydrate d'azithromycine)

Azithromycine en comprimés à 250 mg

Antibiotique

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :
12 decembre 2017

Numéro de contrôle : 211620

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	19
SURDOSAGE	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
ESSAIS CLINIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
MICROBIOLOGIE	30
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	52
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	Error! Bookmark not defined.

PR[®]APO-AZITHROMYCIN Z
 Azithromycine en comprimés, USP
 (sous forme de dihydrate d'azithromycine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux.
Orale	Comprimés à 250 mg	croscarmellose sodique, phosphate dicalcique dihydrate, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose 2910/hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, dioxyde de titane et triacétine

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-AZITHROMYCIN Z pour administration orale

APO-AZITHROMYCIN Z (dihydrate d'azithromycine) pour administration orale est indiqué pour le traitement des infections d'intensité légère à modérée, énumérées ci-après, attribuables aux souches sensibles des micro-organismes spécifiés. Les doses recommandées, la durée du traitement et la population de patients concernés diffèrent d'un type d'infection à l'autre (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** pour obtenir des recommandations posologiques spécifiques).

Comme certaines souches de micro-organismes sont résistantes à l'azithromycine, il convient d'effectuer les cultures et les antibiogrammes appropriés avant le traitement, afin de déterminer le micro-organisme en cause et sa sensibilité à l'azithromycine. On peut toutefois amorcer le traitement par l'azithromycine avant de connaître les résultats des épreuves. On modifiera l'antibiothérapie au besoin, en fonction des résultats obtenus.

Chez l'adulte

Pharyngite et amygdalite

La pharyngite et l'amygdalite dues à *Streptococcus pyogenes* (streptocoque β-hémolytique du groupe A) chez les patients qui ne tolèrent pas le traitement de première intention.

REMARQUE : La pénicilline est habituellement l'antibiotique de première intention pour le traitement de la pharyngite à *Streptococcus pyogenes* et la prévention du rhumatisme articulaire aigu. L'azithromycine permet généralement d'éliminer efficacement les souches sensibles de streptocoques de l'oropharynx; toutefois, on n'a pas encore déterminé si l'azithromycine pouvait prévenir le rhumatisme articulaire aigu, une affection consécutive à la pharyngite streptococcique.

Surinfections des maladies pulmonaires obstructives chroniques

Les surinfections des maladies pulmonaires obstructives chroniques dues à *Hæmophilus influenzae*, à *Moraxella catarrhalis* ou à *Streptococcus pneumoniae*.

Pneumonie extrahospitalière

Les pneumonies extrahospitalières causées par *Streptococcus pneumoniae*, *Hæmophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae*, dans les cas où le traitement par voie orale est approprié.

Il est déconseillé d'administrer de l'azithromycine aux patients souffrant d'une pneumonie chez qui on juge que l'antibiothérapie par voie orale ne convient pas, en raison du caractère modéré ou grave de l'infection ou de la présence de l'un ou l'autre des facteurs de risque suivants : fibrose kystique, infection nosocomiale, bactériémie confirmée ou soupçonnée, affections nécessitant une hospitalisation, âge avancé ou affaiblissement et affections sous-jacentes notables pouvant compromettre la capacité de lutter contre l'infection (notamment, chez les patients immunodéprimés et ceux atteints d'asplénie fonctionnelle).

Infections non compliquées de la peau et de ses annexes

Les infections non compliquées de la peau et de ses annexes causées par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* ou *Streptococcus agalactiae*.

Infections génito-urinaires

L'urétrite et la cervicite à *Neisseria gonorrhoeae* ou à *Chlamydia trachomatis*. Les ulcérations génitales attribuables à *Hæmophilus ducreyi* (chancre mou) chez l'homme. Étant donné que peu de femmes ont participé aux essais cliniques, on n'a pas établi l'efficacité de l'azithromycine pour le traitement du chancre mou chez la femme.

Au moment du diagnostic, il convient d'effectuer des analyses sérologiques pour dépister la présence de syphilis et des cultures bactériennes pour déceler la présence de gonorrhée. Si les résultats confirment la présence de ces infections, il faut administrer l'antibiothérapie appropriée et effectuer des analyses de contrôle.

Afin de réduire la résistance bactérienne aux médicaments et de maintenir l'efficacité d'**APO-AZITHROMYCIN Z** et des autres antibactériens, il faut recourir à **APO-AZITHROMYCIN Z** seulement contre les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'adaptation du traitement antibiotique. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

CONTRE-INDICATIONS

APO-AZITHROMYCIN Z (dihydrate d'azithromycine) est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'ictère cholostatique ou de dysfonctionnement hépatique lié à l'utilisation d'azithromycine et ceux qui sont hypersensibles à l'azithromycine, à l'érythromycine, à un antibiotique de la famille des macrolides ou de la classe des kétolides, ou à

toute substance entrant dans la composition du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On a rapporté, quoique très peu souvent, des réactions allergiques graves, y compris des cas (rarement mortels) d'oedème angioneurotique, d'anaphylaxie et de réactions dermatologiques, notamment la pustulose exanthématique aiguë généralisée, le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell (épidermolyse toxique ou érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) chez des patients traités par dihydrate d'azithromycine (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Des réactions allergiques peuvent survenir pendant ou peu après un traitement par dihydrate d'azithromycine. Malgré un traitement initial efficace des symptômes d'allergie, ces derniers sont réapparus dès l'abandon du traitement symptomatique chez certains patients, même s'ils ne prenaient plus d'azithromycine; leur état a requis de longues périodes de surveillance et un traitement symptomatique. En cas de réaction allergique, on devrait donc interrompre l'administration de l'antibiotique et établir un traitement approprié. Les médecins doivent tenir compte du fait que les symptômes d'allergie peuvent réapparaître lorsqu'on interrompt le traitement symptomatique.

L'emploi d'azithromycine avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicament-médicament. Veuillez consulter la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** de la présente monographie pour plus de précisions sur les interactions médicamenteuses possibles ou confirmées.

Étant donné qu'on ne dispose d'aucune donnée sur la biotransformation et la pharmacocinétique de l'azithromycine chez les patients souffrant de dyslipidoses (p. ex., maladies de Tay-Sachs et de Niemann-Pick), on déconseille l'emploi de l'azithromycine chez ces patients.

Il faut éviter d'utiliser en concomitance de l'azithromycine et des dérivés de l'ergot de seigle, car les macrolides peuvent déclencher une intoxication à l'ergot. Une intoxication aiguë à l'ergot se caractérise par des angiospasmes périphériques importants, une ischémie des membres, une dysesthésie et de possibles effets sur le système nerveux central. Comme lors de tout traitement antibiotique, il est conseillé d'être à l'affût de signes de surinfection due à des micro-organismes non sensibles au médicament, y compris les champignons.

Étant donné que l'enrobage des comprimés d'azithromycine renferme du lactose, l'emploi de ces derniers est déconseillé chez les patients qui sont porteurs d'une maladie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

Cancérogénicité et mutagenèse

On n'a pas mené d'études à long terme chez l'animal, afin d'évaluer les effets cancérogènes possibles de l'azithromycine. On n'a observé aucun signe d'activité génotoxique ou mutagène à l'issue des analyses de laboratoire standard (voir **TOXICOLOGIE**).

Système cardiovasculaire

Durant le traitement par des macrolides, y compris l'azithromycine, il peut survenir un prolongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT qui entraîne un risque d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Par conséquent, lorsque le médecin prescripteur soupèse les bienfaits et les risques associés au traitement par l'azithromycine, il doit notamment tenir compte du risque d'allongement de l'intervalle QT, allongement qui peut avoir des conséquences mortelles. Les patients qui sont prédisposés aux torsades de pointe sont ceux qui :

- ont des antécédents de torsades de pointes;
- présentent un allongement congénital ou documenté de l'intervalle QT;
- reçoivent un traitement par d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT, comme les antiarythmiques de classe IA et de classe III, les antipsychotiques, les antidépresseurs et les fluoroquinolones;
- présentent un déséquilibre électrolytique, particulièrement en présence d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie;
- souffrent de bradycardie, d'arythmie cardiaque ou d'insuffisance cardiaque d'importance clinique;
- sont âgés, puisqu'ils risquent d'être plus sensibles aux effets des médicaments sur l'intervalle QT;
- sont exposés à des concentrations plasmatiques d'azithromycine élevées (ceux qui reçoivent de l'azithromycine par voie intraveineuse ou qui présentent une insuffisance hépatobiliaire).

Des événements indésirables associés à l'intervalle QT peuvent se produire chez certains patients prenant de l'azithromycine. Dans le cadre de la pharmacovigilance, des rapports spontanés ont fait état d'un prolongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Pharmacovigilance**). On a rapporté entre autres les cas suivants : un prolongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes chez un sidéen qui avait reçu de 750 mg à 1 g d'azithromycine par jour; des torsades de pointes suivies d'un infarctus du myocarde après un traitement par l'azithromycine chez un patient ayant des antécédents d'arythmies; un prolongement de l'intervalle QT, qui est revenu à la normale après l'arrêt du traitement, chez un enfant prenant une dose thérapeutique d'azithromycine (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Électrophysiologie cardiaque**).

Appareil digestif

On a noté une fréquence plus importante (8 sujets sur 19) d'événements indésirables touchant l'appareil digestif chez les quelques sujets ayant une filtration glomérulaire (FG) inférieure à 10 mL/min qui ont reçu de l'azithromycine.

Maladie associée à *Clostridium difficile*

On a signalé des cas de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) à la suite de l'emploi de nombreux antibiotiques, y compris l'azithromycine. Les manifestations peuvent aller de la diarrhée légère à la colite mortelle. Il convient de songer à ce diagnostic en présence de diarrhée ou de symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou en présence d'une perforation du côlon consécutive à l'administration d'un antibiotique. On a observé que cette affection se manifestait dans les 2 mois suivant l'administration des antibiotiques.

Le traitement par un antibiotique peut perturber la flore normale du côlon et favoriser ainsi la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* sécrète deux toxines (A et B) qui sont à l'origine de la maladie. L'affection peut être responsable d'une importante morbidité. Elle peut être réfractaire au traitement antimicrobien.

Les mesures thérapeutiques appropriées doivent être instaurées si on confirme ou soupçonne une maladie associée à *Clostridium difficile*. Les formes légères cèdent généralement à l'interruption du traitement antibiotique inactif contre *Clostridium difficile*. Pour les formes modérées ou graves, diverses mesures peuvent être envisagées : administration de liquides et d'électrolytes, suppléments de protéines, traitement par un antibiotique dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. Si la situation clinique l'indique, une évaluation chirurgicale peut être entreprise, car certains cas graves peuvent commander une intervention chirurgicale (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Hématologie

Une neutropénie marquée (nombre de globules blancs < 1 000/mm³) peut nuire à la distribution de l'azithromycine et à son transport au siège de l'infection. Il faut utiliser des antibiotiques dont l'efficacité a été prouvée dans de telles circonstances, conformément aux lignes directrices pour le traitement des patients ayant une neutropénie marquée. L'efficacité et l'innocuité de l'azithromycine n'ont pas été étudiées chez des patients présentant une neutropénie marquée.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prudence s'impose lorsqu'il s'agit de prescrire des préparations orales d'azithromycine à des patients présentant une altération de la fonction hépatique. L'azithromycine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Hépatotoxicité

Des cas d'anomalies de la fonction hépatique, d'hépatite, d'ictère cholestastique, de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique ont été signalés, certaines de ces réactions ayant entraîné la mort. On a rapporté de rares cas de nécrose hépatique aiguë ayant nécessité une transplantation hépatique ou ayant causé la mort chez des patients qui suivaient un traitement oral par l'azithromycine. Le traitement par l'azithromycine doit être arrêté immédiatement en présence de signes et de symptômes d'hépatite (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Myasthénie grave

On a signalé une exacerbation des symptômes de myasthénie grave et l'apparition d'un syndrome myasthénique chez des patients recevant un traitement par l'azithromycine. On ne recommande pas l'emploi de l'azithromycine chez les patients ayant des antécédents avérés de myasthénie grave.

Fonction rénale

On n'a pas déterminé l'innocuité, l'efficacité, ni la pharmacocinétique de l'azithromycine en présence d'insuffisance rénale. Aucune modification posologique n'est recommandée pour les patients dont la filtration glomérulaire (FG) se situe entre 10 et 80 mL/min. Par contre, la prudence est de mise chez les patients dont la FG est inférieure à 10 mL/min. Cette précaution découle des résultats d'une étude clinique sur les comprimés d'azithromycine à libération immédiate au cours de laquelle, chez les patients ayant une FG < 10 mL/min, la moyenne de la C_{max} et l'exposition générale à l'azithromycine avaient augmenté considérablement (de 61 % et 35 %, respectivement), tout comme la fréquence d'événements indésirables gastro-intestinaux (8 des 19 sujets concernés). Chez les patients dont la FG se situait entre 10 et 80 mL/min, la concentration sérique d'azithromycine n'était que légèrement supérieure à celle des patients ayant une fonction rénale normale.

Comme on dispose de peu de données sur l'administration par voie orale de l'azithromycine à des patients dont la FG est inférieure à 10 mL/min, la prudence est de mise lorsqu'on prescrit l'azithromycine à ces patients (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Fonction sexuelle/reproduction

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée à ce sujet chez les humains. Au cours des études de fertilité réalisées chez le rat, on a observé une diminution du taux de gravidité à la suite de l'administration d'azithromycine. On ignore la valeur prédictive de ces données pour l'humain (voir **TOXICOLOGIE**).

Sensibilité/résistance

Prescrire de l'azithromycine à un patient en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et accroît le risque d'apparition de souches résistantes.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Il ne faut administrer de l'azithromycine à la femme enceinte que si les bienfaits escomptés pour cette dernière l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus. Durant des études menées chez le rat et la souris, où des doses pouvant atteindre 200 mg/kg/jour (modérément toxiques pour la mère) ont été administrées, on a observé des effets chez le rat à la dose de 200 mg/kg/jour, durant les périodes de croissance prénatale (retard de l'ossification) et postnatale (diminution de la viabilité, retard de l'apparition des repères de croissance, différence de performance aux tests d'apprentissage). La dose de 200 mg/kg/jour représente la moitié, chez la souris, et la totalité, chez le rat, de la dose unique administrée par voie orale aux adultes (2 g), en fonction de la

surface corporelle en mg/m². Au cours de ces études, les données pharmacocinétiques associées à la dose de 200 mg/kg/jour ont montré que l'azithromycine traverse la barrière placentaire et se distribue dans les tissus du fœtus, où elle atteint de 5 à 9 fois la C_{max} plasmatique de la mère, qui est de 2 mcg/mL (voir **TOXICOLOGIE**).

Femmes qui allaient

On a observé que l'azithromycine était excrétée dans le lait maternel; cependant, aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez des femmes qui allaient pour décrire la pharmacocinétique de ce phénomène. Par ailleurs, on n'a pas étudié l'innocuité de l'azithromycine chez des nourrissons de moins de 6 mois. En conséquence, il ne faut administrer de l'azithromycine à la femme qui allaite que si les bienfaits escomptés pour cette dernière l'emportent sur les risques pour le nourrisson. Comme l'azithromycine peut s'accumuler dans le lait maternel durant l'emploi continu d'azithromycine, la mère qui allaite doit exprimer et jeter son lait durant le traitement par l'azithromycine.

Gériatrie

La pharmacocinétique de l'azithromycine chez des volontaires âgés (de 65 à 85 ans) durant un traitement de 5 jours par la voie orale a été comparable à celle observée chez des volontaires plus jeunes (âgés de 18 à 40 ans). Chez les patients âgés qui reçoivent ce traitement et dont les fonctions rénale et hépatique sont normales, une modification posologique ne serait donc pas nécessaire.

Surveillance et essais de laboratoire

Selon le cas, il peut être nécessaire de surveiller les intervalles QT ou QTc durant le traitement par l'azithromycine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

La plupart des effets secondaires observés au cours des essais cliniques contrôlés menés chez des adultes recevant de l'**azithromycine (dihydrate d'azithromycine)** par voie orale, se sont révélés bénins et transitoires. Environ 0,7 % des adultes (n = 3 812) ayant reçu des doses multiples d'azithromycine durant 5 jours ont abandonné le traitement en raison d'effets secondaires associés au produit.

Chez des adultes ayant reçu 500 mg/jour d'azithromycine durant 3 jours, le taux d'abandon pour cause d'effets secondaires associés au traitement a été de 0,4 %.

La plupart des effets secondaires ayant entraîné l'abandon chez les patients recevant le traitement par voie orale étaient de nature digestive, tels que nausées, vomissements, diarrhée associée à des douleurs abdominales, éruptions cutanées. Parmi les effets secondaires potentiellement dangereux associés au traitement, on compte l'œdème angioneurotique et l'ictère cholostatique, qui se sont produits chez moins de 1 % des patients.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Traitement par voie orale chez l'adulte

Traitements à doses multiples

Les effets secondaires associés au traitement les plus fréquents chez les adultes ayant reçu des doses multiples d'azithromycine par voie orale pendant 3 ou 5 jours touchaient l'appareil digestif : diarrhée/selles molles (4-5 %), douleurs abdominales (2-3 %), vomissements (1 %) et nausées (3-4 %).

Les effets secondaires associés au traitement qui sont survenus à une fréquence de 1 % ou moins incluent :

Appareil cardiovasculaire : hypertension.

Appareil digestif : sécheresse de la bouche, œsophagite, gastroentérite, hémorragie rectale et ictère cholostatique.

Appareil génito-urinaire : ménorragie, pollakiurie et vaginite.

Organes sensoriels : conjonctivite.

Système nerveux : étourdissements.

Allergies : prurit.

Traitement comportant une dose unique de 1 gramme

Les effets secondaires suivants sont survenus chez plus de 1 % des patients adultes (n = 904) ayant reçu une seule dose de 1 gramme d'azithromycine : diarrhée (6,1 %), nausées (4,9 %), douleurs abdominales (4,9 %), vomissements (1,7 %), vaginite (1,3 %), selles molles (1,2 %) et dyspepsie (1,1 %).

Traitement comportant une dose unique de 2 grammes

En général, les effets secondaires les plus fréquents chez les patients ayant reçu une seule dose de 2 grammes d'azithromycine touchaient l'appareil digestif. Les effets secondaires survenus chez 1 % ou plus des patients adultes ayant participé à cette étude ont été les suivants : nausées (18,2 %), diarrhée et selles molles (13,8 %), vomissements (6,7 %), douleurs abdominales (6,7 %), vaginite (2,2 %), étourdissements (1,3 %) et dyspepsie (1,1 %). La plupart de ces symptômes étaient de nature bénigne.

Traitement oral chez l'adulte

Au cours des essais cliniques, les effets secondaires les plus fréquents (> 1 %) chez des patients adultes atteints d'une **pneumonie extrahospitalière** qui ont reçu un traitement oral séquentiel par l'azithromycine ont été de nature digestive : diarrhée ou selles molles (4,3 %), nausées (3,9 %), douleurs abdominales (2,7 %) et vomissements (1,4 %).

Chez des femmes adultes qui ont reçu un traitement oral séquentiel par l'azithromycine au cours d'essais cliniques sur **la maladie inflammatoire pelvienne**, les effets secondaires les plus fréquents ($> 1\%$) ont été de nature digestive. La diarrhée (8,5 %) et les nausées (6,6 %) ont été les plus fréquentes, suivies de la vaginite (2,8 %), des douleurs abdominales (1,9 %), de l'anorexie (1,9 %), des éruptions cutanées et du prurit (1,9 %). Au cours des mêmes essais, quand l'azithromycine a été administrée en concomitance avec du métronidazole, une proportion plus élevée de femmes ont subi les effets secondaires suivants : nausées (10,3 %), douleurs abdominales (3,7 %), vomissements (2,8 %) et enfin, réaction au point d'injection, stomatite, étourdissements ou dyspnée (1,9 % chacun).

Les effets secondaires suivants sont apparus à une fréquence de 1 % ou moins :

Appareil digestif : dyspepsie, flatulence, mucosite, muguet et gastrite.

Système nerveux : céphalée et somnolence.

Allergies : bronchospasmes.

Organes des sens : dysgueusie.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Traitements par la voie orale

Chez l'adulte

Au cours des essais cliniques, on a rapporté les anomalies d'importance clinique suivantes (liées ou non au traitement) :

Fréquence supérieure à 1 % : baisse de l'hémoglobinémie, de l'hématocrite, du nombre de lymphocytes et de monocytes, de l'albuminémie et de la glycémie; hausse du taux sérique de créatine phosphokinase, de la kaliémie, des taux sériques d'ALT (SGPT), de γ -GT, d'AST (SGOT), du taux d'azote uréique sanguin, de la créatininémie, de la glycémie, du nombre de plaquettes, d'éosinophiles et de monocytes.

Fréquence inférieure à 1 % : leucopénie, neutropénie, diminution du nombre de plaquettes, hausse du taux sérique de phosphatase alcaline, de la bilirubinémie, du taux sérique de LDH et de la phosphatémie.

Chez la plupart des sujets ayant présenté un taux sérique élevé de créatine, la valeur mesurée au départ se situait à l'extérieur des limites de la normale.

Le suivi des patients a révélé que les anomalies mises en évidence par les épreuves de laboratoire étaient réversibles.

Au cours d'essais cliniques où on a administré des doses multiples à plus de 4 500 sujets, trois d'entre eux ont abandonné le traitement en raison d'anomalies des enzymes hépatiques reliées au traitement, un à cause d'une hausse des transaminases et des triglycérides associée au traitement et un autre, à cause d'une anomalie de la fonction rénale.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans certaines situations (p. ex., études ouvertes, commercialisation) où la relation de cause à effet est incertaine ou encore, chez des patients qui ont reçu durant de longues périodes des doses beaucoup plus élevées que les doses recommandées.

En outre, comme ces effets sont signalés spontanément par une population dont on ignore la taille exacte, il n'est pas toujours possible de faire une estimation fiable de leur fréquence.

<i>Effections : Allergies :</i>	arthralgie, œdème, anaphylaxie (y compris de rares cas mortels) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), maladie sérique, urticaire, vascularite, œdème angioneurotique et prurit.
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>	agranulocytose, anémie hémolytique, thrombopénie.
<i>Effets cardiovasculaires :</i>	arythmie (y compris tachycardie ventriculaire), palpitations et hypotension; on a rapporté de rares cas de prolongement de l'intervalle QT et de torsade de pointes chez des patients recevant des doses thérapeutiques d'azithromycine, notamment un prolongement de l'intervalle QT qui est revenu à la normale après l'arrêt du traitement, chez un enfant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
<i>Troubles digestifs :</i>	anorexie, constipation, hypoglycémie, déshydratation, vomissements et diarrhée évoluant rarement vers une déshydratation, pancréatite, colite pseudomembraneuse, rares cas de changement de couleur de la langue et sténose du pylore.
<i>Troubles généraux : musculaires.</i>	asthénie, paresthésie, fatigue et douleurs
<i>Troubles génito-urinaires :</i>	néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique et vaginite.
<i>Troubles hépatiques et biliaires :</i>	hépatite fulminante. Des altérations de la fonction hépatique, y compris des cas d'hépatite médicamenteuse et d'ictère cholostatique, ont été rapportées; on a également rapporté de rares cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique, qui ont entraîné la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :</i>	myasthénie grave.

<i>Troubles du système nerveux :</i>	étourdissements, hyperactivité, hypoesthésie, crise épileptique, convulsions et syncope.
<i>Troubles psychiatriques :</i>	réaction d'agressivité, anxiété, nervosité, agitation, délire et hallucinations.
<i>Affections de la peau et des annexes cutanées :</i>	réactions cutanées graves, y compris érythème polymorphe, érythrodermie exfoliative, pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
<i>Troubles des organes des sens :</i>	troubles de l'audition, y compris surdité partielle, baisse de l'acuité auditive, surdité ou acouphènes, vertiges, altération ou perte du goût et/ou de l'odorat et vision anormale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La prudence s'impose lors de l'administration d'azithromycine à un patient qui présente des antécédents d'un trouble important de la repolarisation cardiaque ou qui prend d'autres médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire** et **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

L'azithromycine n'interagit pas de manière notable avec le système hépatique du cytochrome P450. C'est pourquoi des interactions pharmacocinétiques telles qu'elles sont connues pour l'érythromycine et d'autres macrolides ne sont pas escomptées avec l'azithromycine. Une induction du système hépatique du cytochrome P450 ou une inactivation par un complexe cytochrome-métabolite n'a pas lieu avec l'azithromycine.

L'emploi d'azithromycine avec des substrats de la glycoprotéine P peut faire augmenter les taux sériques de ces derniers. Par ailleurs, l'emploi d'azithromycine à libération prolongée avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P n'a eu qu'un effet minime sur la pharmacocinétique de l'azithromycine.

Interactions médicament-médicament

Interactions médicamenteuses possibles ou confirmées

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaires
Antiacides Antiacides contenant	EC	Les antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium	On déconseille d'administrer ces

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaires
de l'aluminium et du magnésium (Maalox®)		diminuent la concentration plasmatique maximale de l'azithromycine, mais n'en modifient pas le taux d'absorption.	médicaments et l'azithromycine en concomitance.
Carbamazépine	EC	Au cours d'une étude pharmacocinétique sur les interactions médicamenteuses menée auprès de volontaires sains, on n'a observé aucun effet d'importance clinique sur les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de son métabolite actif chez les patients traités en concomitance par l'azithromycine.	
Cétirizine	EC	Chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration d'azithromycine pendant 5 jours en concomitance avec la cétirizine (20 mg) parvenue à l'état d'équilibre n'a entraîné ni interaction pharmacocinétique ni variation significative de l'intervalle QT.	
Cimétidine	EC	L'administration d'une dose unique de cimétidine (800 mg) deux heures avant la prise d'azithromycine n'a pas modifié le taux d'absorption ni la pharmacocinétique de l'azithromycine.	
Anticoagulants oraux de type coumarinique	EC	Lors d'une étude de pharmacocinétique sur les interactions médicamenteuses menée auprès de 22 hommes en bonne santé, un traitement de 5 jours par l'azithromycine n'a pas modifié le temps de prothrombine après l'administration d'une dose unique de 15 mg de warfarine. Dans le cadre de la pharmacovigilance, on a rapporté de façon spontanée des cas où l'administration concomitante d'azithromycine et d'agents oraux de type coumarinique s'était accompagnée d'une potentialisation de l'effet anticoagulant de ces derniers.	Le médecin doit surveiller attentivement le temps de prothrombine chez les patients traités par l'azithromycine et des anticoagulants oraux en concomitance.

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaires
Cyclosporine	EC	Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique menée auprès de volontaires en bonne santé qui ont reçu 500 mg par jour d'azithromycine par voie orale pendant 3 jours, puis une dose unique de 10 mg/kg de cyclosporine par voie orale, on a noté une nette augmentation de la C_{max} et de l'ASC ₀₋₅ de la cyclosporine.	Il faut faire preuve de prudence si on songe à administrer ces deux médicaments en concomitance. Le cas échéant, la concentration plasmatique de la cyclosporine doit être surveillée et la dose modifiée au besoin.
Didanosine	EC	Des doses quotidiennes de 1 200 mg d'azithromycine n'ont pas modifié la pharmacocinétique de la didanosine.	
Éfavirenz	EC	L'éfavirenz (400 mg pendant 7 jours) a entraîné une augmentation de 22 % de la C_{max} de l'azithromycine (dose unique de 600 mg). L'ASC de l'azithromycine n'a pas été affectée. L'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 600 mg) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz (400 mg pendant 7 jours).	
Fluconazole	EC	L'administration d'une dose unique de 1 200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'a pas modifié la pharmacocinétique du fluconazole (dose orale unique de 800 mg). Après l'administration concomitante d'une dose de 800 mg de fluconazole, l'exposition totale à l'azithromycine (1 200 mg) et sa demi-vie sont demeurées inchangées, et la C_{max} de l'azithromycine a subi une baisse négligeable sur le plan clinique (18 %).	
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	EC	Chez des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg/jour) et d'azithromycine à libération immédiate (500 mg/jour) n'a eu aucun effet sur la concentration plasmatique de l'atorvastatine (d'après des mesures de l'inhibition de l'HMG CoA-réductase). Cependant, dans le cadre de la	

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaires
		pharmacovigilance, des cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients qui recevaient de l'azithromycine et des statines en concomitance.	
Indinavir	EC	L'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1 200 mg) n'a eu aucun effet notable sur la pharmacocinétique de l'indinavir (800 mg 3 f.p.j. pendant 5 jours).	
Midazolam	EC	Chez des volontaires en bonne santé (n = 12), l'administration concomitante d'une dose unique de 15 mg de midazolam et d'un traitement de 3 jours par l'azithromycine à libération immédiate (500 mg/jour) n'a entraîné aucune variation cliniquement significative de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie du midazolam.	
Nelfinavir	EC	<p>L'administration concomitante d'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1 200 mg) et de nelfinavir parvenu à l'état d'équilibre (750 mg 3 f.p.j.) a entraîné une réduction d'environ 16 % de l'ASC₀₋₈ moyenne du nelfinavir et de son métabolite M8. La C_{max} n'a pas été affectée.</p> <p>L'administration concomitante d'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1 200 mg) et de nelfinavir parvenu à l'état d'équilibre (750 mg 3 f.p.j.) a entraîné une augmentation de l'ASC_{0-∞} moyenne de l'azithromycine de 113 %, et de sa C_{max} moyenne, de 136 %.</p>	Dans les cas où l'azithromycine est administrée conjointement avec du nelfinavir, on ne recommande pas de modifier la dose d'azithromycine; cependant, on conseille de surveiller étroitement les patients pour déceler, le cas échéant, les effets secondaires connus de l'azithromycine.
Inhibiteurs de la glycoprotéine P	EC	L'administration concomitante d'inhibiteurs de la glycoprotéine P (vitamine E, poloxamère 407 et poloxamère 124) et d'azithromycine à libération prolongée (dose de 1 gramme) n'a eu qu'un effet minime sur la pharmacocinétique de l'azithromycine.	

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaires
Rifabutine	EC	L'administration concomitante d'azithromycine et de rifabutine n'a pas modifié la concentration plasmatique de ces médicaments. On a observé des cas de neutropénie chez des patients recevant de l'azithromycine et de la rifabutine en concomitance.	Cette manifestation a été attribuée à la rifabutine, mais on ignore si l'administration concomitante d'azithromycine potentialise l'effet (voir EFFETS INDÉSIRABLES).
Sildénafil	EC	Chez des volontaires sains de sexe masculin, on n'a relevé aucune donnée indiquant un effet statistiquement significatif de l'azithromycine à libération immédiate (500 mg/jour durant 3 jours) sur l'ASC, la C_{max} , le T_{max} , la constante de la vitesse d'élimination ou la demi-vie subséquente du sildénafil ou de son principal métabolite circulant.	
Théophylline	EC	L'administration concomitante de macrolides et de théophylline est associée à une hausse de la concentration plasmatique de la théophylline. Cependant, l'azithromycine n'a pas altéré la pharmacocinétique de la théophylline administrée en dose unique par perfusion intraveineuse ou en doses orales multiples (300 mg toutes les 12 heures). Dans le cadre de la pharmacovigilance, on a rapporté un cas de tachycardie supraventriculaire associée à une hausse de la concentration plasmatique de théophylline, survenue peu après l'amorce d'un traitement par l'azithromycine.	D'ici à ce que l'on dispose de données plus exhaustives, la prudence dicte une surveillance attentive de la concentration plasmatique de la théophylline chez les patients qui reçoivent de l'azithromycine et de la théophylline en concomitance.
Association triméthoprime/sulfa méthoxazole	EC	Le 7 ^e et dernier jour d'administration d'une association triméthoprime/sulfaméthoxazole (160 mg/800 mg), l'administration concomitante de 1 200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'a eu aucun effet notable sur la concentration maximale du triméthoprime et du	

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaires
		sulfaméthoxazole, ni sur leur excrétion urinaire et l'exposition totale à ces deux substances. Les concentrations plasmatiques de l'azithromycine ont été semblables à celles obtenues dans d'autres études.	
Zidovudine	EC	Des doses uniques de 1 g et des doses multiples de 1 200 mg ou de 600 mg d'azithromycine n'ont pas modifié la pharmacocinétique plasmatique ni l'excration urinaire de la zidovudine et de son métabolite glucuronoconjugué. Cependant, l'administration d'azithromycine a augmenté la concentration de la zidovudine phosphorylée (le métabolite responsable de l'action clinique) dans les mononucléaires du sang circulant.	

Légende : EC = essai clinique.

Traitements concomitants

Au cours des essais cliniques sur l'azithromycine, on n'a relevé aucune des interactions médicamenteuses mentionnées ci-après. Cependant, on n'a pas mené d'études systématiques pour évaluer les interactions médicamenteuses potentielles. Ces interactions ont été néanmoins observées avec d'autres macrolides et on a rapporté de rares cas d'interaction entre certains de ces médicaments et l'azithromycine dans le cadre de la pharmacovigilance. Par conséquent, d'ici à ce que l'on dispose de plus de données sur les interactions possibles entre ces médicaments et l'azithromycine, en cas de traitement concomitant, on recommande de garder le patient sous étroite surveillance pendant le traitement et durant une courte période par la suite.

Antihistaminiques

On a observé une prolongation de l'intervalle QT, des palpitations ou des arythmies cardiaques par suite de l'administration concomitante d'azithromycine et d'astémizole ou de terfénadine.

Cisapride, hexobarbital, phénytoïne

On a noté une augmentation des concentrations plasmatiques de l'hexobarbital, du cisapride et de la phénytoïne.

Digoxine et autres substrats de la glycoprotéine P

L'administration de certains macrolides et de substrats de la glycoprotéine P, dont la digoxine, s'est traduite par une augmentation de la concentration sérique des substrats en question. En conséquence, si l'azithromycine et des substrats de la glycoprotéine P, comme la digoxine, sont administrés simultanément, il faut envisager la possibilité que les concentrations sériques de digoxine augmentent. Durant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt, il est nécessaire d'effectuer un suivi clinique et, possiblement, de surveiller la concentration sérique de digoxine.

Disopyramide

On a observé une augmentation des effets pharmacodynamiques de ce produit.

Ergot (ergotamine et dihydroergotamine)

Il faut éviter d'utiliser en concomitance de l'azithromycine et des dérivés de l'ergot de seigle, car les macrolides peuvent déclencher une intoxication à l'ergot. Une intoxication aiguë à l'ergot se caractérise par des angiospasmes périphériques importants, se manifestant entre autres par une ischémie des membres, par une dysesthésie et de possibles effets sur le système nerveux central.

Gentamicine

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'administration concomitante d'azithromycine et de gentamicine ou d'autres médicaments amphophiles qui, selon certains rapports, altéreraient le métabolisme lipidique intracellulaire.

Triazolam

On a observé une diminution de la clairance du triazolam et une augmentation de l'effet pharmacodynamique de ce produit.

Interactions médicament-aliment

Les comprimés d'azithromycine peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas établi si l'azithromycine interagissait avec les produits à base d'herbes médicinales.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On n'a pas établi si l'azithromycine avait un quelconque effet sur les résultats des épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

En raison de caractéristiques pharmacocinétiques différentes, il n'y a pas de bioéquivalence ni de substitution possible entre les préparations orales d'azithromycine à libération immédiate en comprimés et l'azithromycine à libération prolongée (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Généralités

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie des préparations orales d'azithromycine chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'azithromycine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Néanmoins, le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prudence s'impose lorsqu'il s'agit de prescrire des préparations orales d'azithromycine à des patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie des préparations orales d'azithromycine chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (FG : 10-80 mL/min). L'ASC₀₋₁₂₀ moyenne a augmenté de 35 % chez les patients dont la FG était < 10 mL/min, comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'azithromycine aux patients atteints d'insuffisance rénale grave. On n'a réalisé aucune étude sur des patients hémodialysés (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Posologie recommandée et modification posologique

AZITHROMYCINE POUR ADMINISTRATION ORALE

CHEZ L'ADULTE

ADMINISTRATION et ALIMENTATION

COMPRIMÉS : APO-AZITHROMYCIN Z en comprimés peut être administré avec ou sans nourriture.

INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES ET INFÉRIEURES ET INFECTIONS DE LA PEAU ET DE SES ANNEXES

La posologie recommandée d'**APO-AZITHROMYCIN Z** pour le traitement des personnes âgées de 16 ans ou plus atteintes d'une surinfection de maladie pulmonaire obstructive chronique obstructive d'intensité légère à modérée causée par les micro-organismes indiqués est de 500 mg par jour durant 3 jours ou de 500 mg en une seule prise le 1^{er} jour, suivis de 250 mg, une fois par jour, du 2^e au 5^e jour, soit une dose totale de 1,5 gramme.

La posologie recommandée d'**APO-AZITHROMYCIN Z** pour le traitement des personnes atteintes d'une pneumonie extrahospitalière d'intensité légère, d'une infection non compliquée de la peau et de ses annexes, d'une pharyngite ou d'une amygdalite (en deuxième intention), causées par les micro-organismes indiqués, est de 500 mg en une seule prise le 1^{er} jour, suivis de 250 mg, une fois par jour, du 2^e au 5^e jour, soit une dose totale de 1,5 gramme.

INFECTIONS GÉNITO-URINAIRES

La posologie recommandée d'**APO-AZITHROMYCIN Z** pour le traitement des ulcérations génitales attribuables à *Hæmophilus ducreyi* (chancre mou) et de l'urétrite ou de la cervicite non gonococciques causées par *Chlamydia trachomatis* est la suivante : une dose orale unique de 1 g (1 000 mg). Cette dose peut être administrée sous forme de 4 comprimés à 250 mg.

La posologie recommandée d'**APO-AZITHROMYCIN Z** pour le traitement de l'urétrite et de la cervicite attribuables à *Neisseria gonorrhoeæ* est la suivante : une dose orale unique de 2 g (2 000 mg). Cette dose peut être administrée sous forme de 8 comprimés à 250 mg.

SURDOSAGE

Pour traiter un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

L'administration de charbon activé peut aider à éliminer le médicament non absorbé. Un traitement de soutien général est recommandé.

Des manifestations d'ototoxicité et d'événements indésirables d'ordre gastro-intestinal peuvent découler d'un surdosage d'azithromycine.

Au cours d'essais cliniques, on a administré jusqu'à 15 grammes d'**azithromycine (dihydrate d'azithromycine)** sur une période de 10 jours sans observer d'effets indésirables.

Les événements indésirables rapportés chez les sujets ayant pris des doses supérieures à celles recommandées se sont révélés semblables à ceux observés aux doses normales.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

APO-AZITHROMYCIN Z (dihydrate d'azithromycine), un antibiotique de type macrolide appartenant au sous-groupe des azalides, exerce son effet antibactérien en se liant à l'ARN ribosomique 23S de la sous-unité 50S des ribosomes des bactéries sensibles. Il empêche la synthèse des protéines en inhibant l'étape préalable de la transpeptidation et de la translocation ainsi que l'assemblage de la sous-unité 50S des ribosomes bactériens.

Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Le risque d'allongement de l'intervalle QTc a été évalué dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et en groupes parallèles. Sur les 119 sujets en bonne santé ayant été recrutés (âge moyen : 35,5 ans; min.-max. : 18-55 ans), 116 (dont 97 hommes) ont terminé l'étude et ont été pris en compte dans l'analyse. Les sujets ont été répartis aléatoirement dans cinq groupes de traitement et ont reçu, par voie orale, un placebo, 600 mg de chloroquine base ou 600 mg de chloroquine base en association avec 500, 1 000 ou 1 500 mg d'azithromycine, une fois par jour pendant trois jours. Le 3^e jour, les C_{max} plasmatiques moyennes d'azithromycine observées après l'administration des doses de 500, de 1 000 et de 1 500 mg atteignaient 0,536 (coefficients de variation [CV] : 33 %), 0,957 (CV : 31 %) et 1,54 mcg/mL (CV : 28 %), respectivement. L'allongement de l'intervalle QTc associé à l'administration concomitante d'azithromycine et de chloroquine était fonction de la dose et de la concentration d'azithromycine. Les doses de 500, de 1 000 et de 1 500 mg d'azithromycine administrées en concomitance avec la chloroquine ont entraîné, après 3 jours, des allongements maximaux moyens de l'intervalle QTcF (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90 %) de 5 ms (10 ms), de 7 ms (12 ms) et de 9 ms (14 ms), respectivement, comparativement à la chloroquine administrée seule.

Pharmacocinétique

On ne dispose d'aucune donnée sur l'importance de l'accumulation d'azithromycine dans les tissus nerveux comme la rétine et la cochlée, sur la durée d'exposition de ces tissus à

l'azithromycine et sur la biotransformation et les mécanismes d'élimination de l'azithromycine de ces tissus chez l'humain.

Pharmacocinétique chez l'adulte

Les concentrations plasmatiques de l'azithromycine diminuent en suivant une courbe polyphasique, ce qui se traduit par une demi-vie terminale moyenne de 68 heures. La demi-vie prolongée de l'azithromycine est probablement attribuable à sa forte pénétration dans les tissus, suivie de sa libération des mêmes tissus. Pour la gamme des doses orales allant de 250 à 1 000 mg, la concentration plasmatique est proportionnelle à la dose administrée.

Données pharmacocinétiques recueillies chez les patients adultes

DOSE/FORMES POSOLOGIQUES	Sujets	C _{max} (mcg/mL)	T _{max} (heures)	ASC (mcg•h/mL)	t _{1/2} (h)
500 mg/250 mg – comprimé	12; à jeun	0,34	2,1	2,49 ^a	-
500 mg/250 mg – comprimé	12; avec nourr.	0,41	2,3	2,40 ^a	-
1 200 mg/600 mg – comprimé	12; à jeun	0,66	2,5	6,8 ^b	40

^a 0-48 h; ^b 0-moment du dernier dosage.

Absorption

Après son administration par voie orale, l'azithromycine est rapidement absorbée (T_{max} : 2 à 3 h) et elle se distribue rapidement dans tout l'organisme (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

La biodisponibilité absolue de l'azithromycine est d'environ 37 %.

Les aliments ne modifient pas l'absorption de l'azithromycine en comprimés. Les comprimés d'azithromycine peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Distribution

La fixation de l'azithromycine aux protéines sériques est en fonction inverse de la concentration : de 51 % à 0,02 mcg/mL, elle passe à 7 % à 2,0 mcg/mL. À la suite de l'administration orale, l'azithromycine se distribue largement dans tout l'organisme, son volume de distribution apparent à l'état d'équilibre se chiffrant à 31,1 L/kg.

Le passage rapide de l'azithromycine du sang aux tissus lui permet d'atteindre une concentration nettement plus élevée dans les tissus que dans le plasma (jusqu'à 50 fois la concentration maximale mesurée dans le plasma); (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

La longue demi-vie tissulaire et le large volume de distribution de l'azithromycine résultent de son absorption intracytoplasmique et de sa mise en réserve sous forme de complexes phospholipidiques lysosomiaux.

Biotransformation

L'azithromycine présente dans la circulation générale est en majeure partie excrétée sous forme inchangée dans la bile. Des métabolites de l'azithromycine ont été repérés dans la bile, mais n'ont pas fait l'objet de plus amples études (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Excrétion

L'excrétion biliaire de l'azithromycine, surtout sous forme inchangée, est la principale voie d'élimination de cet antibiotique. En l'espace d'une semaine, environ 6 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme inchangée (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie

Au cours des essais menés auprès de sujets en santé âgés de 65 à 85 ans, les paramètres pharmacocinétiques de l'azithromycine chez les hommes âgés ont été semblables à ceux relevés chez les jeunes adultes. Cependant, chez les femmes âgées, même si les concentrations maximales étaient plus élevées (de 30 à 50 %), il n'y a pas eu d'accumulation importante du produit.

Sexe

Il n'y a pas de différence significative entre les hommes et les femmes quant au devenir de l'azithromycine à libération immédiate. Aucune modification de la posologie de l'azithromycine n'est donc recommandée selon le sexe.

Insuffisance hépatique

On n'a décelé aucune variation importante de la pharmacocinétique de l'azithromycine dans le sang, après son administration par voie orale, chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée, comparativement à ceux dont la fonction hépatique était normale. Par ailleurs, l'élimination de l'azithromycine par la voie urinaire semble augmenter chez ces patients. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'azithromycine n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'azithromycine a été étudiée chez 42 adultes (âgés de 21 à 85 ans) atteints d'insuffisance rénale à divers degrés. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 1 000 mg d'azithromycine, la C_{max} et l' ASC_{0-120} moyennes ont augmenté de 5,1 % et de 4,2 %, respectivement, chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (filtration glomérulaire [FG] : 10 à 80 mL/min), par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale ($FG > 80$ mL/min). La C_{max} et l' ASC_{0-120} moyennes ont accusé une hausse de 61 % et de 35 %, respectivement, chez les patients dont l'insuffisance rénale était grave ($FG < 10$ mL/min), par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale ($FG > 80$ mL/min).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les comprimés pelliculés **APO-AZITHROMYCIN Z** à une température ambiante stable (entre 15 °C et 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

COMPRIMÉS à 250 mg :

Formes posologiques et conditionnement :

APO-AZITHROMYCIN Z en comprimés à 250 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, biconvexe et de forme ovale, portant l'inscription « APO » sur un côté et « AZ250 » sur l'autre, contient du dihydrate d'azithromycine équivalent à 250 mg d'azithromycine. Offert en bouteilles de PEHD contenant 100 comprimés, et en plaquettes alvéolées de doses unitaires contenant 6 comprimés.

Composition :

En plus de l'ingrédient actif, le dihydrate d'azithromycine, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, phosphate dicalcique dihydrate, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose 2910/hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, dioxyde de titane et triacétine.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

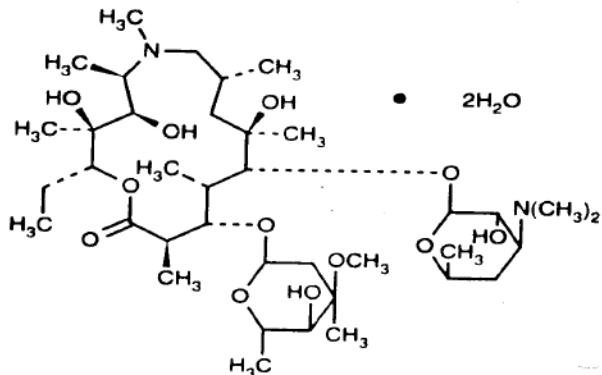
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : dihydrate d'azithromycine.

Nom chimique : dihydrate de 9-désoxo-9-aza-9-méthyl-9-homoérythromycine A.

Formule développée :



Formule moléculaire : C₃₈H₇₆N₂O₁₄

Masse moléculaire : 785,02 g/mol

Description : Le dihydrate d'azithromycine est une poudre cristalline blanche ou presque blanche.

Solubilité : Soluble dans le méthanol, l'acétone et le chloroforme.

pH : Entre 9,0 et 11,0

pKa : 8,1 et 8,8

Point de fusion : Entre 113 °C et 115 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative avec permutation, à répartition aléatoire, à double insu et à dose unique, a été menée pour évaluer la bioéquivalence d'une dose (1 x 250 mg) d'APO-AZITHROMYCIN Z en comprimés (dihydrate d'azithromycine) (Apotex Inc.) et d'une dose (1 x 250 mg) de Zithromax^{MD} en comprimés (dihydrate d'azithromycine) (Pfizer Canada Inc.) chez 66 adultes asiatiques masculins, en bonne santé et à jeun. Les résultats des données mesurées sont résumés dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPOBILITÉ COMPARATIVE

Paramètre	Substance à l'essai*	Substance de référence [†]	Azithromycine (1 x 250 mg)	
			Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)	Rapport des moyennes géométriques (%)
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	1 668,70 1 756,53 (29)	1 839,73 1 914,54 (27)	90,7	84,9 – 96,9
ASC _{0-∞} (ng•h/mL)	2 071,22 2 181,65 (31)	2 301,16 2 408,63 (28)	90,0	84,2 – 96,2
C _{max} (ng/mL)	249,20 278,98 (43)	274,55 304,15 (37)	90,8	83,2 – 99,1
T _{max} [€] (h)	3,00 (1,33 à 6,00)	3,00 (1,33 à 5,50)		
t _{1/2} [§] (h)	37,71 (19)	38,02 (16)		

* APO-AZITHROMYCIN Z en comprimés à 250 mg (Apotex Inc.).
 † Zithromax^{MD} en comprimés à 250 mg (Pfizer Canada Inc.) a été acheté au Canada.
 € Médiane (écart) seulement.
 § Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

Pour évaluer les essais cliniques en tenant compte de la longue demi-vie de l'azithromycine, on a considéré les examens effectués entre les 11^e et 14^e jours (10 à 13 jours après la fin du traitement d'un jour, 8 à 11 jours après la fin du traitement de 3 jours ou 6 à 9 jours après la fin du traitement de 5 jours) comme faisant partie de la période de traitement; les résultats de ces examens sont fournis à titre de référence pour les praticiens. On s'est principalement servi des résultats des examens effectués entre les 21^e et 30^e jours pour établir si la guérison avait été obtenue. Chez les patients atteints d'une pneumonie extrahospitalière, ce sont les examens effectués entre les 15^e et 19^e jours que l'on a inclus dans la période de traitement. On s'est servi des évaluations obtenues entre les 28^e et 42^e jours comme paramètres pour établir si la guérison avait été obtenue.

Chez l'adulte

Exacerbation bactérienne de bronchite chronique :

Efficacité du traitement de 3 jours par l'azithromycine à raison de 500 mg par jour

Lors d'un essai clinique contrôlé, à double insu et à répartition aléatoire mené auprès de 404 adultes présentant une exacerbation de bronchite chronique, l'azithromycine (500 mg administrés une fois par jour pendant 3 jours) a été comparée à la clarithromycine (500 mg administrés deux fois par jour durant 10 jours). Le paramètre d'évaluation principal était le taux de guérison clinique entre le 21^e et le 24^e jour. Chez les 377 patients pris en considération dans l'analyse en intention de traiter modifiée, le taux de guérison clinique s'est établi à 87 % (162/186) dans le groupe recevant l'azithromycine (traitement de 3 jours) et à 85 % (162/191) dans le groupe recevant la clarithromycine (traitement de 10 jours) (IC à 95 % pour le taux de guérison azithromycine-clarithromycine = -5,3 - 9,8) lors de la visite effectuée entre le 21^e et le 24^e jour.

Les taux de guérison clinique à la visite effectuée entre le 21^e et le 24^e jour chez les patients évaluables sur le plan bactériologique, par agent pathogène, sont présentés ci-après.

Taux de guérison clinique par agent pathogène initial		
Agent pathogène	Azithromycine (3 jours)	Clarithromycine (10 jours)
<i>S. pneumoniae</i>	29/32 (91 %)	21/27 (78 %)
<i>H. influenzae</i>	12/14 (86 %)	14/16 (88 %)
<i>M. catarrhalis</i>	11/12 (92 %)	12/15 (80 %)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Après son administration par voie orale, l'azithromycine est rapidement absorbée (T_{max} : 2 à 3 h), et elle se distribue largement dans tout l'organisme. Le passage rapide de l'azithromycine du sang aux tissus lui permet d'atteindre une concentration nettement plus élevée dans les tissus que dans le plasma (jusqu'à 50 fois la concentration maximale mesurée dans le plasma). La biodisponibilité absolue de l'azithromycine est d'environ 37 %.

Chez l'adulte

Après l'administration d'une dose orale de 500 mg, la concentration plasmatique maximale (C_{max}), soit 0,4 mcg/mL, est atteinte en l'espace de 2 à 3 heures, l'aire sous la courbe est de 2,6 mcg•h/mL (ASC₀₋₂₄) et de 3,7 mcg•h/mL (ASC₀₋₄₈) et la concentration minimale (C_{min}) est de 0,05 mcg/mL. Se reporter également au tableau des données pharmacocinétiques recueillies chez les patients adultes dans la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE**

CLINIQUE. Au cours des essais menés auprès de sujets âgés en bonne santé (de 65 à 85 ans), les paramètres pharmacocinétiques de l'azithromycine chez les hommes âgés ont été semblables à ceux relevés chez les jeunes adultes. Cependant, chez les femmes âgées, même si on a observé des concentrations maximales plus élevées (de 30 à 50 % plus élevées), il n'y a pas eu d'accumulation importante du produit.

Le tableau ci-après présente les paramètres pharmacocinétiques de l'azithromycine dans le plasma mesurés après l'administration d'une dose d'attaque de 500 mg le 1^{er} jour, suivis de 250 mg par jour du 2^e au 5^e jour, chez de jeunes adultes en bonne santé (âgés de 18 à 40 ans).

Paramètres pharmacocinétiques (moyenne) mesurés chez des patients adultes (total n = 12) les 1^{er} et 5^e jours*

	1 ^{er} jour	5 ^e jour
C _{max} (mcg/mL)	0,41	0,24
T _{max} (h)	2,5	3,2
ASC ₀₋₂₄ (mcg•h/mL)	2,6	2,1
C _{min} (mcg/mL)	0,05	0,05
Excrét. urinaire (% de la dose)	4,5	6,5

* 2 x 250 mg le 1^{er} jour, suivis de 250 mg par jour du 2^e au 5^e jour

Dans cette étude, on n'a pas observé de différence notable entre les sujets de sexe masculin et féminin en ce qui concerne l'élimination de l'azithromycine. La concentration plasmatique d'azithromycine a diminué selon une courbe polyphasique pour donner une demi-vie terminale de 68 heures en moyenne. Avec cette posologie, les C_{min} et C_{max} sont essentiellement demeurées inchangées du 2^e au 5^e jour du traitement. Cependant, sans l'administration d'une dose d'attaque, la C_{min} de l'azithromycine a requis de 5 à 7 jours pour atteindre l'état d'équilibre.

Au cours d'une étude avec permutation, on a administré 1 500 mg d'azithromycine en doses uniques durant 5 jours (2 comprimés à 250 mg le 1^{er} jour, suivis de 1 comprimé à 250 mg du 2^e au 5^e jour) ou durant 3 jours (500 mg par jour) à 12 adultes en santé (6 hommes et 6 femmes). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes ont été similaires le 1^{er} jour dans les deux groupes de traitement, et légèrement plus élevées les 2^e et 3^e jours dans le groupe recevant le traitement de 3 jours, ce qui porte à croire à une accumulation plasmatique minimale de l'azithromycine durant les 2^e et 3^e jours d'un traitement de 3 jours.

Paramètre pharmacocinétique (moyenne)	Traitement de 3 jours			Traitement de 5 jours	
	1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour	1 ^{er} jour	5 ^e jour
C _{max} (sérum; mcg/mL)	0,310	0,446	0,383	0,290	0,182
ASC _{0-∞} (sérum : mcg•h/mL)	15,2			14,5	
K _{é1} (h ⁻¹)	0,0101			0,0105	
t _{1/2} (sérum)	68,6 h			66,0 h	

L'ASC_{0-∞} moyenne a été semblable dans les deux groupes, avec un ratio ASC_{0-∞} (3 jours)/ASC_{0-∞} (5 jours) de 105 % (IC à 90 % = 93 à 120). La concentration plasmatique d'azithromycine a diminué en suivant une courbe polyphasique pour donner une demi-vie terminale de 68,6 heures en moyenne pour le traitement de 3 jours et de 66 heures pour le traitement de 5 jours.

L'exposition médiane à l'azithromycine (ASC₀₋₂₈₈) dans les leucocytes mononucléaires et polynucléaires après un traitement de 5 ou de 3 jours s'est révélée plus de 1 000 fois et de 800 fois supérieure, respectivement, à celle mesurée dans le sérum. On peut s'attendre à ce que l'administration d'une dose totale identique sur une période de 5 jours ou de 3 jours entraîne des concentrations comparables d'azithromycine dans les leucocytes mononucléaires et polynucléaires.

Après administration par voie orale, la concentration plasmatique de l'azithromycine diminue en suivant une courbe polyphasique pour donner une demi-vie terminale de 68 heures en moyenne.

Un volume de distribution apparent à l'état d'équilibre (31,1 L/kg) et une clairance plasmatique (630 mL/min) élevés nous laissent présumer que la demi-vie prolongée de l'azithromycine serait attribuable à sa forte pénétration tissulaire, suivie de la libération du médicament par les mêmes tissus. Le tableau ci-après indique les rapports entre la concentration tissulaire (ou liquide) et la concentration plasmatique en fonction des principaux foyers d'infection.

Concentration de l'azithromycine après un traitement à la posologie recommandée, soit 500 mg (2 x 250 mg) le 1^{er} jour, suivis de 250 mg par jour durant 4 jours				
Tissu ou liquide	Intervalle entre la dernière dose et le prélèvement (en h)	Tissu ou liquide (mcg/g ou mcg/mL)	Plasma ou sérum (mcg/mL)	Rapport des concentrations
Peau	72	0,42	0,011	38,2
Poumons	72	4,05	0,011	368,2
Expectorations*	15	3,7	0,1	37
Amygdales**	9-18	4,5	0,03	150
	180	0,93	0,006	155
Col de l'utérus***	19	2,8	0,04	70

* On a prélevé l'échantillon 2 à 24 heures après la 1^{re} dose.

** À raison de 2 doses de 250 mg chacune, prises à intervalle de 12 heures.

*** On a prélevé l'échantillon 19 heures après une dose unique de 500 mg.

L'examen d'autres tissus (prostate, ovaires, utérus, trompes de Fallope, estomac, foie et vésicule biliaire) dans lesquels on a mesuré une concentration d'azithromycine de 2 mcg/g de tissu ou plus vient confirmer le taux élevé de distribution tissulaire de cet antibiotique. Cependant, on ne décèle qu'une très faible concentration d'azithromycine dans le liquide céphalo-rachidien (moins de 0,01 mcg/mL) prélevé chez des sujets dont les méninges n'étaient pas en état d'inflammation. On ne devrait pas conclure que les concentrations tissulaires élevées sont reliées à l'efficacité clinique sur le plan quantitatif.

Le taux d'absorption n'est pas affecté par l'administration concomitante d'un antiacide; cependant, la C_{max} baisse de 24 %. L'administration de cimétidine (800 mg), 2 heures avant celle de l'azithromycine, n'a pas eu d'effet sur le taux d'absorption de cette dernière. Sur le plan pharmacocinétique, on n'a décelé aucun signe d'interaction entre l'azithromycine et la théophylline, après les avoir administrées à des volontaires sains.

L'azithromycine n'a pas modifié la réponse du temps de prothrombine à l'administration d'une dose unique de warfarine (15 mg). Cependant, la prudence dicte au médecin de surveiller attentivement ce paramètre chez tous les patients.

Le taux de fixation de l'azithromycine aux protéines plasmatiques varie dans la plage des concentrations d'azithromycine équivalant plus ou moins à celles observées chez l'humain, passant de 51 %, lorsque la concentration est de 0,02 mcg/mL, à 7 %, lorsqu'elle est de 2 mcg/mL. Ces différences ne semblent pas assez importantes pour influer sur le taux de fixation protéique d'autres médicaments ni pour entraîner une interaction importante avec d'autres médicaments sur le plan de la fixation protéique.

Après 5 jours de traitement, la concentration biliaire d'azithromycine chez l'humain est nettement supérieure (environ 200 mcg/mL) à sa concentration plasmatique (< 0,1 mcg/mL), ce qui signifie que l'excrétion biliaire d'azithromycine est une voie d'élimination importante. On trouve la majeure partie du médicament dans la bile sous forme inchangée. Environ 6 % de la dose administrée passe dans l'urine.

On n'a décelé aucune variation importante de la pharmacocinétique de l'azithromycine dans le sang, chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, comparativement à ceux dont la fonction hépatique était normale. Par ailleurs, l'élimination urinaire d'azithromycine semble augmenter chez ces patients.

Après l'administration par voie orale d'une dose unique d'azithromycine de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg), la concentration maximale moyenne d'azithromycine dans les leucocytes du sang circulant a atteint 140 ng/mL. La concentration s'est maintenue au-dessus de 32 ng/mL durant environ 60 heures.

La biodisponibilité absolue de deux comprimés d'azithromycine à 600 mg a atteint 34 %. L'administration de deux comprimés à 600 mg avec des aliments a entraîné une augmentation de la C_{max} de 31 %, mais le taux d'absorption (ASC) est demeuré inchangé.

MICROBIOLOGIE

Mécanisme de résistance

Les deux mécanismes de résistance aux macrolides, y compris l'azithromycine, les plus fréquemment observés sont la modification de la cible (le plus souvent par méthylation de l'ARN ribosomique 23S) et l'efflux actif. La fréquence de ces mécanismes de résistance varie d'une espèce à l'autre et, parmi les organismes d'une même espèce, la fréquence de la résistance varie selon la situation géographique.

Spectre d'action

L'azithromycine s'est avérée efficace contre la plupart des isolats des micro-organismes suivants, tant *in vitro* qu'en présence des infections cliniques décrites à la section

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.

Bactéries à Gram positif

Staphylococcus aureus
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Bactéries à Gram négatif

Hæmophilus ducreyi
Hæmophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeæ

Autres bactéries

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydia trachomatis

Mycoplasma pneumoniae

Les données *in vitro* suivantes sont disponibles, mais leur portée clinique est inconnue.

In vitro, au moins 90 % des bactéries suivantes affichent une concentration minimale inhibitrice (CMI) inférieure ou égale au seuil de sensibilité défini pour l'azithromycine, qui est de 4 mcg/mL ou moins. Toutefois, on n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de l'azithromycine dans le traitement des infections cliniques causées par ces micro-organismes au cours d'essais adéquats et bien contrôlés.

Bactéries à Gram positif

Streptocoques bêta-hémolytiques (groupes C, F et G)

Streptocoques du groupe *viridans*

Bactérie à Gram négatif

Bordetella pertussis

Bactéries anaérobies

Espèces de *Peptostreptococcus*

Prevotella bivia

Autres bactéries

Ureaplasma urealyticum

Legionella pneumophila

Mycoplasma hominis

Épreuves de sensibilité

Lorsqu'ils sont disponibles, les résultats de l'épreuve de sensibilité *in vitro* relative aux antimicrobiens utilisés dans les hôpitaux résidents doivent être fournis au médecin sous forme de rapports périodiques qui décrivent le profil de sensibilité des agents pathogènes nosocomiaux et extrahospitaliers. Ces rapports peuvent présenter des données de sensibilité différentes de celles obtenues en contexte ambulatoire, mais ils peuvent tout de même aider le médecin à choisir l'antimicrobien le plus efficace.

Techniques de dilution

Des méthodes quantitatives sont employées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antimicrobiens. Ces CMI permettent d'estimer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées à l'aide d'un procédé normalisé, soit une méthode de dilution^{54,52} (bouillon ou gélose) ou l'équivalent, au moyen de concentrations normalisées d'inoculum et d'azithromycine en poudre. Les CMI obtenues doivent être interprétées en fonction des critères présentés dans le tableau 1.

Techniques de diffusion

Les méthodes quantitatives basées sur la mesure du diamètre de la zone d'inhibition de la croissance fournissent aussi des estimations reproductibles sur la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. L'une de ces techniques^{52,53} exige l'emploi de concentrations d'inoculum normalisées. On imprègne des disques de papier de 15 mcg d'azithromycine pour évaluer la sensibilité des bactéries à cet agent. Les critères d'interprétation de ce type d'antibiogramme sont également présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Critères d'interprétation de la sensibilité à l'azithromycine
Critères d'interprétation des résultats des tests de sensibilité

Pathogène	Concentrations minimales inhibitrices (mcg/mL)			Diamètre de la zone (en mm) par la méthode des disques		
	S	I	R	S	I	R
<i>Hæmophilus influenzae</i> ^a	≤ 4	--	--	≥ 12	--	--
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8	≥ 18	14 – 17	≤ 13
Streptocoques, y compris <i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5	1	≥ 2	≥ 18	14 – 17	≤ 13

L'épreuve de sensibilité à l'azithromycine doit se faire à l'air ambiant.

^a Les données disponibles sont insuffisantes pour établir les critères d'interprétation de la sensibilité intermédiaire ou de la résistance.

Comme l'azithromycine s'accumule dans les macrophages et les tissus, il est difficile d'établir une corrélation entre les valeurs de CMI et les concentrations plasmatiques du médicament.

Un rapport de souche « sensible » (S) indique que l'agent pathogène sera probablement inhibé si les concentrations de l'antimicrobien atteignent les valeurs habituelles. Un rapport de souche de « sensibilité intermédiaire » (I) indique que le résultat doit être considéré comme équivoque et qu'il faudra refaire le test si le micro-organisme n'est pas parfaitement sensible à d'autres médicaments appropriés du point de vue clinique. Cette catégorie laisse supposer que l'usage clinique de l'antibiotique est limité aux infections confinées dans les régions de l'organisme où l'antibiotique atteint des concentrations élevées ou quand des doses élevées du médicament peuvent être administrées. Elle constitue également une zone tampon pour éviter que certaines variables techniques inévitables occasionnent des erreurs d'interprétation majeures. Un rapport de souche « résistante » (R) indique que l'agent pathogène ne sera probablement pas inhibé si les concentrations de l'antimicrobien atteignent les valeurs habituelles et qu'un autre traitement doit être choisi.

Contrôle de la qualité

Les résultats des épreuves de sensibilité normalisées doivent être validés à l'aide de souches de référence pour s'assurer de l'exactitude et de la précision du matériel et des réactifs employés durant l'évaluation, ainsi que de la qualité des techniques utilisées pour l'analyse. La poudre d'azithromycine de référence devrait donner les CMI indiquées dans le tableau 2. Pour la technique de diffusion avec un disque imprégné de 15 mcg d'azithromycine, les laboratoires doivent se servir des critères précisés dans le tableau 2.

Tableau 2. Valeurs minimales et maximales acceptables du point de vue du contrôle de la qualité pour l'azithromycine

Souche servant au contrôle de la qualité	Concentration minimale inhibitrice (mcg/mL)	Diffusion sur le disque (diamètre de la zone en mm)
<i>Hæmophilus influenzae</i> ATCC* 49247	1,0 – 4,0	13 – 21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,5 – 2,0	---
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	---	21 – 26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,06 – 0,25	19 – 25

L'épreuve de sensibilité à l'azithromycine doit se faire à l'air ambiant.

* ATCC = *American Type Culture Collection*.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë : souris et rats

Études sur la toxicité de l'azithromycine administrée par voie orale et intrapéritonéale à des souris et à des rats			
Voie d'administration	Espèce	Sexe	DL ₅₀ (mg d'azithromycine base/kg)
orale	souris	M	3 000
orale	souris	F	4 000
orale	rats	M	> 2 000
orale	rats	F	> 2 000
orale	rats nouveau-nés	M	> 1 000
orale	rats nouveau-nés	F	> 1 000
I.P.	souris	M	> 400 < 600
I.P.	souris	F	n.d.*
I.P.	rats	M	> 500 < 900
I.P.	rats	F	n.d.*

* n.d. = non disponible.

Animaux adultes (souris et rats)

La plupart des décès sont survenus en l'espace de 1 à 2 heures et en général, moins de 48 heures après l'administration de la dose. Aux doses élevées, les souris ont présenté les signes suivants

avant de mourir : convulsions myocloniques, perte du réflexe de redressement, suffocation et blêmissemement.

L'autopsie des souris et des rats morts après l'administration intraperitoneale d'azithromycine a révélé la présence d'un liquide clair ou jaunâtre dans les cavités pleurale et péritonéale. Les autopsies effectuées chez des animaux sacrifiés après 14 jours de médication n'ont révélé aucune altération macroscopique pathologique chez l'une ou l'autre espèce, à l'exception de quelques adhérences entre le foie et le diaphragme.

Animaux nouveau-nés (rats)

Aucun animal n'est mort et on n'a relevé aucun signe clinique notable au cours de la période d'observation, qui a duré 14 jours. Tous les animaux ont pris du poids au cours de l'essai. Lorsqu'on les a sacrifiés, après 15 jours, l'autopsie n'a révélé aucune anomalie importante.

Toxicité subaiguë

On a décelé une phospholipidose chez les animaux ayant reçu de fortes doses d'azithromycine. Chez l'animal, cet effet s'est révélé réversible après l'arrêt du traitement. Même si l'on a décelé des signes de phospholipidose dans de nombreux organes à l'examen aux microscopes photonique et électronique, soit des éléments myéloïdes et des vacuoles intracytoplasmiques, on n'a observé un effet toxique sur les reins, le foie et la vésicule biliaire que chez les chiens ayant reçu 100 mg/kg/jour durant 2 mois au moins. Chez le chien, cette dose donne des concentrations tissulaires supérieures à 5 000 mg/g. On a également observé une hausse minime des taux sériques des transaminases chez les rats et les chiens ayant reçu une dose de 20 mg/kg/jour ou plus; ces observations concordent d'ailleurs avec les observations rapportées au sujet de l'érythromycine. On a accordé une attention particulière aux effets de la phospholipidose sur la rétine, entre autres, au cours d'études menées chez le chien à raison de 30 et de 100 mg/kg/jour d'azithromycine administrés durant 6 et 2 mois respectivement. Par ailleurs, on n'a décelé aucun signe d'effets nocifs de l'azithromycine sur la vision, le réflexe pupillaire et le réseau vasculaire de la rétine. La présence d'une phospholipidose dans les plexus choroïdes et les ganglions spinaux ne s'est pas associée à une dégénérescence ni à une altération fonctionnelle.

Au cours des études menées sur les animaux, le traitement par l'azithromycine s'associe à une accumulation du produit dans divers tissus, y compris dans les cellules nerveuses ganglionnaires extracrâniennes (par exemple, dans la rétine et les ganglions du système nerveux sympathique). L'accumulation dans les tissus est proportionnelle à la dose et à la durée du traitement, et elle s'associe à l'apparition d'une phospholipidose (complexes lysosomiaux phospholipides-médicament) visible au microscope. Seule une légère augmentation de la teneur en phospholipides après un traitement prolongé (6 mois) ou à des doses très élevées montre que l'azithromycine modifierait le métabolisme intracellulaire des phospholipides. On a décelé des signes de phospholipidose à des doses cumulées seulement 2 fois supérieures à la dose clinique. Un mois après l'arrêt du traitement, la teneur en azithromycine et le degré de phospholipidose des tissus, y compris de la rétine, sont revenus à leur niveau d'avant traitement ou presque.

Toxicité subaiguë et chronique

ESPÈCE	voie d'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Administration par voie ORALE – animaux adultes					
rat (adulte)	orale (gavage)	0 50 100 200	10/sexe	36 jours + réversibilité	<p>La dilatation cœcale était fonction de la dose. Aux doses moyennes et fortes, la hausse des taux sériques des enzymes hépatiques (ALT, AST, SDH et 5'NU) était fonction de la dose et du temps; à faibles doses, on n'a observé qu'une légère hausse de l'ALT chez 2 rats.</p> <p>L'examen histologique des tissus provenant de 6 rats/sexe des groupes à doses moyennes et fortes et de 10 rats/sexe à faibles doses a révélé des signes de phospholipidose dans les canaux biliaires (8 rats/20 à faibles doses, 12 rats/12 à doses moyennes et 12 rats/12 à fortes doses) et dans les hépatocytes (10 rats/12 à fortes doses), une dégénérescence graisseuse (4 rats/20 à faibles doses, 10 rats/12 à doses moyennes et 11 rats/12 à fortes doses) et la nécrose d'hépatocytes isolés (6 rats/12 à doses moyennes et 11 rats/12 à fortes doses). À fortes doses, on a également décelé une phospholipidose dans les cellules tubulaires de la partie médullaire du rein chez 12 rats/12, dans la rate chez 2 rats/12, dans le thymus, chez 2 rats/12 et dans les plexus choroïdes chez 10 rats/12. Chez 3 rats/12 à 100 mg/kg et chez 10 rats/12 à 200 mg/kg, on a noté une phospholipidose dans les ganglions lymphatiques mésentériques à sinusoïdes.</p> <p>La phospholipidose se caractérise par l'accumulation de complexes médicaments-lipides dans les lysosomes où ils forment des structures lamellaires ultramicroscopiques, lesquelles caractérisent des macrophages ou des cellules tissulaires vacuolaires visibles au microscope.</p> <p>Vingt jours après l'arrêt du traitement, on a sacrifié les animaux survivants (4 rats/sexe des groupes témoins, à fortes doses et à doses moyennes). On a décelé là aussi une phospholipidose des tubules rénaux chez 7 rats/8 à fortes doses et chez</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					1 rat/8 à doses moyennes et des canaux biliaires chez 1 rat/8 à fortes doses. On a décelé aussi une stéatose hépatique de 5 rats/8 à doses moyennes et de 6 rats/8 à fortes doses. Le mégacæcum a régressé après l'arrêt du traitement.
chien (adulte)	orale (gavage)	25 50 100	3/sexe	36 jours	<p>Aux 2 doses supérieures, on a observé une hausse du taux des transaminases (ALT et AST) proportionnelle à la dose. On a observé une hausse des taux de phosphatase alcaline, de γ-GT et de SDH à la dose la plus forte seulement.</p> <p>L'examen histologique des tissus a révélé la présence d'une phospholipidose chez tous les animaux traités. On l'a observée dans 6 organes ou plus chez tous les chiens ayant reçu 100 mg/kg/jour, soit les reins, le foie, la rate, la vésicule biliaire, le thymus, les ganglions lymphatiques mésentériques, l'œsophage, l'utérus et le col de l'utérus ainsi que les ganglions lymphatiques de l'appareil digestif. À faibles doses (25 mg/kg), la phospholipidose se limitait aux organes suivants : rate, vésicule biliaire, thymus, ganglions lymphatiques mésentériques ainsi que ceux de l'iléon et du côlon.</p>
rat (adulte)	orale (gavage)	40 (10 jours de traitement – 10 jours de repos) 0 (en mode continu) 10 (en mode continu) 20 (en mode continu)	15/sexe 25/sexe	190-193 jours + réversibilité	À toutes les doses, on a observé une légère hausse sporadique de l'AST et de l'ALT durant et après le traitement. On n'a décelé aucun signe de phospholipidose.
chien (adulte)	orale (gavage)	40 (10 jours de traitement – 10 jours de repos) 0 10 20	4/sexe 4/sexe + 2/sexe + 2/sexe	190 jours + réversibilité 1 mois 2 mois	<p>On a observé des hausses sporadiques du taux d'ALT aux doses de 20 et de 40 mg/kg.</p> <p>On a décelé une phospholipidose minime ou légère dans les reins, le foie, la vésicule biliaire, la rate, les ganglions lymphatiques mésentériques, l'œsophage et la prostate chez presque tous les chiens ayant reçu 40 ou 20 mg/kg. Chez les chiens ayant reçu 20 mg/kg/jour durant 6 mois que l'on a sacrifiés 2 mois après l'arrêt du traitement,</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>on a mis en évidence la réversibilité de la phospholipidose dans les reins, le foie et la rate ainsi qu'une phospholipidose minime dans la vésicule biliaire et l'œsophage.</p>
chien (adulte)	orale (gavage)	0 30 100	6/sexe	6 mois 2 mois + réversibilité	<p>À la fin du traitement, on a sacrifié un certain nombre d'animaux. On en a sacrifié d'autres (1 chien/sexe/dose), 1 mois (100 mg/kg), 2 mois (30 mg/kg) et 4 mois (100 mg/kg) après le traitement. On a fait l'autopsie des autres animaux 7 mois (30 mg/kg) et 11 mois (100 mg/kg) après le traitement.</p> <p>On a mis fin à l'administration de la forte dose après 2 mois (61 doses) pour cause d'intolérance. Les modifications de la biochimie sanguine, incluant une hausse notable du taux des enzymes hépatiques (ALT, AST, LAP, SDH, γ-GT) et de l'azote uréique sanguin, de même qu'une légère baisse des paramètres érythrocytaires (globules rouges, hémoglobinémie et hématocrite) et la présence de granulocytes éosinophiles atypiques et de lymphocytes vacuolaires, sont revenues à la normale moins de 2 mois après l'arrêt du traitement. La faible dose a été bien tolérée.</p> <p>Parmi les effets proportionnels à la dose sur le pouvoir réfléchissant du <i>tapetum lucidum</i>, on a observé une décoloration dont l'intensité a varié d'à peine perceptible (à faibles doses) à modérée (à fortes doses), une baisse du pouvoir réfléchissant et la disparition de la jonction entre le <i>tapetum lucidum</i> et la choroïde. Après l'arrêt du traitement, la plupart des animaux ont montré une amélioration de ces altérations oculaires; 4 mois après le traitement, on pouvait observer un tissu jonctionnel normal chez les animaux traités à fortes doses. En aucun temps n'a-t-on observé de signe ophtalmoscopique d'altération de la vision.</p> <p>L'examen histologique à la fin du traitement a révélé une phospholipidose laquelle, au niveau de l'œil, touchait le <i>tapetum</i>, les neurones ganglionnaires de la rétine, la granuleuse interne, les</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>plexiformes interne et externe et les péricytes des vaisseaux superficiels rétiniens. Généralement, la couche des cônes et bâtonnets et l'épithélium pigmentaire de la rétine étaient épargnés. On a également observé cette anomalie dans les ganglions spinaux, le foie, la vésicule biliaire, les reins, la rate et le pancréas et à fortes doses seulement, dans le tube digestif, les ganglions lymphatiques mésentériques, le thymus, l'aorte, le cœur, les glandes salivaires et les poumons. On a observé une dégénérescence proportionnelle à la dose dans le foie (nécrose focale des hépatocytes et de l'épithélium des voies biliaires), dans la vésicule biliaire (hyperplasie) et dans les reins (glomérulonéphrose). Tous les effets ci-dessus, à l'exception des effets sur la rétine, les ganglions spinaux et la vésicule biliaire, dont l'intensité s'est atténuée, se sont totalement résorbés avec l'arrêt du traitement à faibles et à fortes doses. Généralement, ces altérations étaient proportionnelles aux concentrations tissulaires du médicament et à la baisse de celles-ci après l'arrêt du traitement. L'analyse biochimique des phospholipides de la rate, du foie, des reins et de la rétine provenant des animaux ayant reçu 30 mg/kg durant 6 mois a révélé une différence par rapport aux animaux témoins uniquement dans la rate, où l'azithromycine a atteint la concentration la plus élevée.</p> <p>Cette analyse démontre que même si la phospholipidose d'origine médicamenteuse est proportionnelle à la dose sur le plan de la distribution tissulaire et de l'intensité, elle n'est pas toxique en soi, mais elle est à l'origine de l'accumulation tissulaire de l'azithromycine.</p>
chien (adulte)	orale (gavage)	30 100	6/sexe	6 mois + réversibilité	Administration intermittente : (10 jours de traitement, 10 jours de repos) durant 5 mois (à 100 mg) et 6 mois (à 30 mg). Cette expérience démontre qu'une administration intermittente (pour reproduire un traitement réel possible) entraîne moins de phospholipidose qu'une

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					administration continue d'azithromycine.
Administration par voie ORALE – animaux nouveau-nés					
Toxicité orale subaiguë – RATS nouveau-nés					
rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	orale (gavage)	0 10 20 40	10/sexe 10/sexe	18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas) 10 jours (du 4 ^e au 13 ^e jour après la mise bas)	On n'a observé aucun signe clinique relié au traitement. Le 7 ^e jour, ainsi que du 13 ^e au 22 ^e jour après la naissance, où les rats ont été sacrifiés, le poids des mâles ayant reçu 20 mg/kg était significativement plus élevé que celui des témoins ayant reçu l'excipient. On a observé une légère augmentation du nombre et de la taille des vacuoles de la région périporte; bien que ce phénomène semble relié au traitement, on n'a pas observé de différences qualitatives entre les animaux traités et les témoins. L'examen histologique n'a révélé aucun signe de phospholipidose.
rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	orale (gavage)	0 40 60 80	10/sexe	18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas)	Cette étude avait pour but de déterminer à quelle dose on pouvait déceler des signes de phospholipidose. On n'a observé aucun signe de toxicité et le traitement n'a pas eu de répercussions sur le poids corporel. À l'issue du traitement par l'azithromycine administrée par gavage aux rats nouveau-nés pendant 18 jours, on a décelé des signes évidents de phospholipidose proportionnelle à la dose dans l'épithélium des canaux biliaires des mâles et des femelles, à toutes les doses. Chez la plupart des mâles traités par l'azithromycine, mais non chez les mâles témoins qui avaient reçu l'excipient, on a pu observer une vacuolisation hépatocytaire, autre signe possible de phospholipidose. Cependant, comme on a noté le même phénomène tant chez les femelles traitées par l'azithromycine que chez celles des groupes témoins, il semblerait que dans cette étude, la vacuolisation hépatocytaire ne soit pas liée à la phospholipidose.
rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	orale (gavage)	0 100 120 140	10/sexe	18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas)	Au cours de l'étude précédente, on avait décelé des signes de phospholipidose proportionnelle à la dose, uniquement dans l'épithélium des canaux biliaires des mâles et des femelles, à toutes les doses. La présente étude visait à déterminer à quelles doses des signes de phospholipidose pouvaient se manifester dans plus d'un organe ou d'un tissu.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>On n'a observé aucun signe clinique de toxicité.</p> <p>Le traitement par l'azithromycine administrée par gavage aux rats nouveau-nés pendant 18 jours a entraîné des signes évidents de phospholipidose dans l'épithélium des canaux biliaires de tous les mâles et de toutes les femelles, à toutes les doses. On a noté une vacuolisation hépatocytaire chez certains animaux, à chacune des doses; elle était plus prononcée chez les animaux ayant reçu de l'azithromycine que chez les témoins et elle semblait liée à la phospholipidose. On a en outre observé des signes de phospholipidose myocardique chez la plupart des mâles et des femelles ayant reçu les doses moyennes ou fortes et chez l'un des mâles ayant reçu la dose faible.</p>
rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	orale (gavage)	0 30 70 140	20/sexe 10/sexe 10/sexe 20/sexe	18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas) et période de réversibilité de 30 jours pour 10 rats/sexe des groupes ayant reçu 0 ou 140 mg/kg	<p>Cette étude avait pour but de déterminer s'il était possible de confirmer, par des analyses biochimiques (détermination de la concentration des phospholipides dans les tissus), la phospholipidose diagnostiquée antérieurement par microscopie électronique ou photonique, chez les animaux nouveau-nés traités par l'azithromycine.</p> <p>On a sacrifié tous les animaux des groupes à dose faible ou moyenne et la moitié des animaux du groupe à dose forte et de ceux du groupe témoin, à l'âge de 22 jours. On a sacrifié le reste des animaux à l'âge de 52 jours, soit au terme d'une période de réversibilité de 30 jours.</p> <p>Chez les jeunes rats, sacrifiés 24 heures après l'administration de la dernière dose d'azithromycine, la concentration du produit dans le sérum, le foie et le cerveau était proportionnelle à la dose; c'est dans le foie qu'elle était la plus élevée, suivi du cerveau; c'est dans le sérum qu'elle était la plus faible. Trente et un jours après l'arrêt du traitement chez les jeunes rats ayant reçu la dose maximale d'azithromycine, les concentrations d'azithromycine dans le sérum, le foie et le cerveau avaient nettement diminué.</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>Alors que l'azithromycine était encore décelable dans le foie et le cerveau, en général, dans le sérum, sa concentration était inférieure au seuil de détection. Bien que, 24 heures après l'administration de la dernière dose, la concentration d'azithromycine dans le foie et le cerveau était élevée, la concentration de phospholipides dans ces mêmes tissus n'était pas plus élevée que chez les rats des groupes témoins, tant à la fin de la période de traitement qu'à la fin de la période de réversibilité d'un mois.</p> <p>L'administration d'azithromycine durant 18 jours à des rats Long-Evans nouveau-nés a produit des signes visibles, au microscope photonique, de phospholipidose (vacuolisation) dans le cytoplasme des hépatocytes et dans les tissus suivants : l'épithélium des canaux biliaires, le myocarde, les muscles lisses du duodénum et de l'utérus et les plexus choroïdes. Ces changements, observés chez les rats sacrifiés un jour après l'administration de la dernière dose (c'est-à-dire à l'âge de 22 jours) étaient surtout évidents chez ceux qui avaient reçu la dose la plus forte et, dans une moindre mesure, sauf en ce qui concerne les canaux biliaires, chez ceux qui avaient reçu la dose moyenne. Chez les animaux ayant reçu la dose la plus faible, un seul rat mâle présentait des signes histologiques de phospholipidose, et ce, uniquement dans les canaux biliaires. À l'issue de la période de réversibilité de 30 jours, l'examen des tissus par microscopie photonique n'a révélé aucun signe de phospholipidose chez les animaux ayant reçu la dose la plus forte d'azithromycine.</p> <p>On a donc conclu qu'en dépit des signes histologiques de phospholipidose et des concentrations élevées d'azithromycine trouvées dans les tissus, les organes touchés (foie et cerveau) ne présentaient aucun signe biochimique d'accumulation de phospholipides.</p>

Toxicité subaiguë – CHIENS nouveau-nés

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
chien (nouveau-nés de 3 à 5 jours)	orale (gavage)	10 30 60	3/sexe	5 semaines	<p>On a séparé les chiots de leur mère 2 heures avant l'administration du traitement et on les a replacés dans leur portée immédiatement après. On les a pesés tous les jours, et on a noté les paramètres de leur développement (ouverture des yeux, percée des canines de la mâchoire supérieure, redressement des oreilles et moment où le chiot s'écarte des autres). Avant l'étude, puis aux 14^e et 28^e ou 30^e jours de celle-ci, on a prélevé des échantillons de sang, afin d'établir le profil clinico-pathologique de chaque animal. On en a prélevé également pour déterminer la concentration plasmatique de l'azithromycine, les 2^e et 22^e ou 24^e jours. À la fin du traitement, on a procédé à un examen ophtalmologique. Le 35^e ou 37^e jour, on a anesthésié, saigné, et autopsié tous les chiens. On a pesé les organes sélectionnés et prélevé certains tissus pour y déterminer la concentration du médicament et en faire l'examen histopathologique.</p> <p>À l'exception d'un retard possible du gain pondéral des femelles, on n'a observé aucun effet du traitement sur les paramètres du développement, sur les résultats des analyses sanguines et biochimiques, des examens ophtalmologiques ni sur le poids des organes. En général, la concentration sanguine moyenne d'azithromycine était fonction de la dose, en particulier, aux doses de 10 et de 30 mg/kg, et elle était un peu plus élevée le 24^e jour que le 2^e jour. Comme dans d'autres études portant sur l'azithromycine menées précédemment chez les animaux, l'examen au microscope a permis de déceler des signes de phospholipidose, soit la présence de cellules gonflées par des vacuoles composées d'éléments myéliniques, c'est-à-dire de gros lysosomes contenant des agrégats de membranes non digérées. Comme chez les chiens adultes, la phospholipidose observée dans certains tissus était proportionnelle à la dose. À la dose de 10 mg/kg, les effets étaient minimes ou modérés. On n'a pas observé de phospholipidose dans le foie ni dans le</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>cerveau. On a noté d'autres lésions proportionnelles à la dose : un gonflement des cellules du <i>tapetum lucidum</i> de l'œil et une vacuolisation de leur cytoplasme, par suite d'un gonflement des bâtonnets du <i>tapetum</i> et d'une dissolution de ceux-ci, ainsi qu'une dégénérescence et une nécrose des cellules épithéliales tapissant la vésicule biliaire. Ce dernier phénomène s'est produit seulement aux doses moyenne et forte. Vingt-quatre (24) heures après la dernière dose, la concentration d'azithromycine dans les tissus était beaucoup plus élevée que dans le sérum, l'ordre d'importance des concentrations moyennes étant : sérum = cerveau < yeux < reins < foie = rate.</p>
chien (nouveau-nés de 3 à 5 jours)	orale (gavage)	10 30 60	4/sexe	11 jours	<p>À la fin de la période de traitement, on a autopsié deux chiots/sexe/groupe. On a gardé le reste des animaux en vie un mois de plus, sans leur administrer de médicament, avant de les autopsier.</p> <p>On n'a observé aucun effet du traitement sur les paramètres du développement, le poids des animaux ou des organes, ni sur les résultats des analyses sanguines et biochimiques. À la fin du traitement, l'examen au microscope a révélé des signes de phospholipidose dans la rate des chiots ayant reçu des doses de 30 ou de 60 mg/kg/j et, à toutes les doses, dans les cellules ganglionnaires de la rétine et dans les ganglions sympathiques. En général, la fréquence et l'intensité du phénomène étaient proportionnelles à la dose. On n'a décelé aucun signe de phospholipidose dans le foie ni dans le cerveau. À l'issue de la période de repos d'un mois, on n'a décelé aucun signe de phospholipidose dans les cellules ganglionnaires de la rétine ni dans les ganglions sympathiques chez les chiots ayant reçu des doses de 10 mg/kg/j. Les chiots ayant reçu des doses de 30 ou de 60 mg/kg/j présentaient toujours des signes de phospholipidose, quoique à une fréquence et à un degré moindres que ceux qui avaient été sacrifiés à la fin du traitement.</p> <p>Après la période de repos d'un mois, la concentration tissulaire d'azithromycine</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>dans le foie, les reins et la rate correspondait à environ 1,5 % de celle observée à la fin du traitement, signe que l'azithromycine était en voie d'être éliminée de ces organes. On n'a pas pu évaluer le taux d'élimination de l'azithromycine de la rétine au cours de cette étude. Toutefois, le fait que la phospholipidose se soit révélée réversible porte à croire que l'azithromycine était en voie d'élimination de la rétine.</p>
chien (nouveau-nés de 3 à 5 jours) et de 25 jours	orale (gavage)	10 60	4/sexe (3-5 jours) 2/sexe (25 jours)	11 jours et 30 jours (période de rétablissement)	<p>Cette étude avait pour but de préciser les caractéristiques de l'absorption et de l'élimination d'azithromycine dans la choroïde et la rétine des beagles nouveau-nés. À la fin de la période de traitement, on a sacrifié 2 chiens de chaque sexe, parmi les chiens âgés de 3 à 5 jours, et tous les chiens plus âgés. On a gardé le reste des chiens un mois de plus, sans traitement, pour vérifier l'élimination de l'azithromycine de la rétine.</p> <p>On n'a observé aucun effet du traitement sur les paramètres du développement, sur le poids des animaux ni sur les résultats des analyses sanguines et biochimiques. La concentration d'azithromycine dans le sang était fonction de la dose et elle a augmenté entre le 2^e et le 11^e jour. La concentration d'azithromycine dans le foie, ainsi que dans la choroïde et la rétine de tous les animaux était fonction de la dose; en général, elle était plus élevée chez les chiens âgés de 3 à 5 jours. La concentration d'azithromycine dans la choroïde et la rétine était inférieure à celle observée lors de l'étude précédente (WEL 90-252), mais elle était dans les limites prévues d'après les études antérieures; par ailleurs, la concentration d'azithromycine dans le foie était similaire à celle observée lors des études précédentes et conforme aux résultats prévus. À l'issue de la période de repos d'un mois, les concentrations tissulaires d'azithromycine avaient diminué et se situaient dans les limites prévues.</p>

TOXICOLOGIE EXPLORATOIRE SPÉCIFIQUE

rat	orale (gavage)	10 0	5/sexe 10/sexe	5 jours	Afin d'évaluer la réversibilité, on a interrompu durant 23 jours le traitement
-----	----------------	---------	-------------------	---------	--

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
		40 200 chloroquine : (25)	10/sexe		des rats (5/sexe/groupe) recevant 40 ou 200 mg/kg d'azithromycine ou de la chloroquine. On n'a observé aucune élévation des taux tissulaires de phospholipides ni de nécrose hépatique, à toutes les doses. On a observé des éléments myéliniques dans le foie, les canaux biliaires et l'épithélium pigmentaire de la rétine. Chez un animal du groupe recevant la chloroquine, on a observé quelques éléments myéliniques dans les cellules ganglionnaires de la rétine.
rat	orale (gavage)	0 200	10/sexe	42 jours	On a décelé une concentration de phospholipides nettement supérieure à celle des témoins dans le foie, les reins, la rate et les lymphocytes ($p < 0,05$).
chien	orale (gavage)	0 azithromycine : 10 40 200 chloroquine : 15	1/sexe 2/sexe 1/sexe	5 jours	Dans l'ensemble des expériences, on a décelé la plus forte concentration tissulaire d'azithromycine ($> 4\,000 \mu\text{g/g}$) dans le foie des animaux ayant reçu 200 mg/kg du médicament. Cette observation s'associait à une hausse de 38 % du taux de phospholipides hépatiques, à une nécrose hépatique multifocale et à une accumulation marquée d'éléments myéliniques dans les hépatocytes et l'épithélium des voies biliaires. On a également décelé des éléments myéliniques dans le foie chez les chiens ayant reçu 40 mg/kg d'azithromycine (concentration du médicament : $817 \mu\text{g/g}$) ou de la chloroquine, mais pas chez ceux ayant reçu 10 mg/kg d'azithromycine. L'azithromycine a entraîné la formation d'éléments myéliniques dans les cellules ganglionnaires de la rétine à un degré variant d'infime, à la dose de 10 mg/kg, à modéré à la dose de 200 mg/kg. Cet effet a été moins marqué qu'avec la dose de 15 mg/kg de chloroquine, laquelle a entraîné un degré élevé de formation d'éléments myéliniques dans les cellules ganglionnaires de la rétine.
chien	orale (gavage)	0 azithromycine : 30 érythromycine : 400	1/sexe 2/sexe 2/sexe	5 jours	On a inclus des périodes de rétablissement de 22 et 36 jours dans le cas des animaux ayant reçu de l'azithromycine (1/sexe/période). On a décelé une hausse du taux de phospholipides tissulaires dans le foie, uniquement chez les animaux ayant reçu de l'érythromycine. On a décelé un degré infime d'éléments

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					myéliniques ou de lysosomes hypertrophiés dans les cellules ganglionnaires de la rétine, dans le foie et dans les plexus choroïdes chez les animaux du groupe azithromycine et dans le foie des chiens du groupe recevant l'érythromycine. À la fin des périodes de rétablissement, on a constaté une nette réduction de la concentration médicamenteuse et la disparition des éléments myéliniques dans le foie ou les plexus choroïdes.
chien	orale (gavage)	érythromycine : 400	2/sexe	5 jours	On a sacrifié les chiens immédiatement après la dernière dose. À l'autopsie, on a observé quelques éléments myéliniques dans les cellules ganglionnaires de la rétine chez un animal.
chien sans <i>tapetum lucidum</i> avec <i>tapetum lucidum</i>	orale	azithromycine 0 100 0 100	3 (2 M, 1 F) 3 (2 F, 1 M) 3 (2 M, 1 F) 3 (2 F, 1 M)	35-36 jours	L'examen ophtalmologique n'a révélé aucune altération chez les chiens sans <i>tapetum lucidum</i> alors que chez les chiens avec <i>tapetum lucidum</i> , on a noté une décoloration de celui-ci, une baisse de son pouvoir réfléchissant et la disparition de la différence de coloration de la zone jonctionnelle. L'examen de la rétine au microscope photonique ou électronique chez les deux groupes a révélé des signes de phospholipidose dans les cellules ganglionnaires, dans la granuleuse interne et dans les plexiformes interne et externe. D'autres altérations observées chez les 2 groupes sont comparables à celles des études antérieures avec la même dose.
TOXICOLOGIE SPÉCIFIQUE					
lapin	i.m.	0 200 400 (dose unique)	3/sexe	3 jours et 7 jours (observation)	Les 2 doses étudiées d'azithromycine en solution pour injection ont provoqué des signes de douleur intense. Ces signes ont disparu en l'espace de 2 à 4 jours. L'autopsie des animaux sacrifiés 3 ou 7 jours après l'injection a révélé des altérations marquées du tissu sous-cutané et du tissu musculaire. Après 7 jours, les altérations causées par l'injection de 1 mL étaient nettement moins prononcées que celles de l'injection de 2 mL.
lapin	i.v.	0 10 (dose unique)	3/sexe	1 et 2 jours (observation)	On n'a observé aucun signe de douleur ou de malaise lors de l'injection d'une solution physiologique avec ou sans azithromycine dans la veine marginale de l'oreille chez 6 lapins albinos. Les

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					altérations macroscopiques et microscopiques indiquaient que la solution n'avait eu qu'un très faible effet irritant.

Études de reproduction

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
FERTILITÉ ET CAPACITÉ DE REPRODUCTION					
rat	orale (gavage)	0 10 20	15 M/dose 30 F/dose	64-66 jours	On a administré le médicament aux femelles 14 jours avant et durant la cohabitation (1 M – 2 F), ainsi que durant la gestation, la parturition et la lactation jusqu'à 21 jours après la mise bas. Le traitement s'est soldé par une baisse du taux de gestation, lequel s'est chiffré à 63 % dans le groupe à fortes doses, comparativement à 83 % dans le groupe à faibles doses et à 87 % dans le groupe témoin.
rat	orale (gavage)	30	15 M/dose 15 F/dose	64-66 jours	On a administré le médicament aux femelles 15 jours avant l'accouplement et de façon continue durant les 3 semaines du rut. On a également constaté une baisse du taux de gestation dans le groupe traité (67 % comparativement à 100 % dans le groupe témoin).
EFFET SUR LA FERTILITÉ DES MÂLES OU DES FEMELLES					
rat	orale	0 30	40 M/dose 80 F/dose (animaux fertiles)	64 jours (mâles) voir ci-contre (femelles)	On a administré le médicament aux femelles 15 jours avant l'accouplement et de façon continue durant les 3 semaines du rut. On a accouplé les animaux comme suit : Groupe 1 : On a accouplé les mâles traités avec les femelles traitées. Groupe 2 : On a accouplé les mâles traités avec les femelles témoins. Groupe 3 : On a accouplé les mâles témoins avec les femelles traitées. Groupe 4 : On a accouplé les mâles témoins avec les femelles témoins. On a obtenu les taux de gestation suivants : groupe 1 : 84 %, groupe 2 : 89 %, groupe 3 : 90 % et groupe 4 : 96 %. Dans le groupe où mâles et femelles ont reçu de l'azithromycine (groupe 1), le taux de gestation a été significativement inférieur sur le plan statistique à celui du groupe témoin. Le taux de gestation de 84 % de ce groupe était toutefois

					supérieur à celui des deux études précédentes et il se situait dans les limites observées à long terme chez les témoins. Les taux presque identiques des groupes 2 et 3 (89 et 90 %) ne plaident pas en faveur d'un effet exclusif sur l'un ou l'autre sexe comme étant la cause de la baisse apparente du taux de gestation.
--	--	--	--	--	---

Tératologie et fœtotoxicité

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
souris	orale (gavage)	0 10 20 40	20	du 6 ^e au 13 ^e jour de gestation	L'azithromycine n'a pas eu d'effet toxique sur les mères ni sur les fœtus et l'on n'a décelé aucun signe de tératogénicité.
souris	orale (gavage)	0 50 100 200	20	du 6 ^e au 13 ^e jour de gestation	L'azithromycine n'a pas eu d'effet toxique sur les mères ni sur les fœtus et l'on n'a décelé aucun signe de tératogénicité.
rat	orale (gavage)	0 10 20 40	20	du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	L'azithromycine n'a pas eu d'effet toxique sur les mères ni sur les fœtus et l'on n'a décelé aucun signe de tératogénicité.
rat	orale (gavage)	0 50 100 200	20	du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	L'azithromycine n'a pas eu d'effet toxique sur les mères ni sur les fœtus. Les doses de 100 et de 200 mg/kg ont entraîné un léger retard du gain pondéral chez les mères et du processus d'ossification chez les fœtus. Le médicament ne s'est pas révélé tératogène ni toxique pour l'embryon aux 3 paliers posologiques. On peut considérer la dose de 50 mg/kg comme la dose sans effet observable.

EFFETS PÉRI- ET POSTNATAUX

rat	orale (gavage)	0 10 20 40	15	voir ci-contre	L'azithromycine administrée du 15 ^e jour p.i. jusqu'à la fin de la gestation et tout au long de la lactation n'a pas eu d'effet toxique sur les mères. Elle n'a pas affecté non plus le développement prénatal et postnatal des ratons.
rat	orale (gavage)	0 50 100 200	20	voir ci-contre	L'azithromycine administrée du 15 ^e jour p.i. jusqu'à la fin de la gestation et tout au long de la lactation n'a pas eu d'effet toxique sur les mères. On a observé une légère baisse du gain pondéral et du développement postnatal des ratons que l'on a associé à la taille de la portée et non au médicament. On n'a observé aucune anomalie viscérale ou externe associée au médicament.

Études néonatales

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/j our)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
rat	orale	0 10 20 40	10/sexe	18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas) 10 jours (du 4 ^e au 13 ^e jour après la mise bas)	On n'a décelé aucun signe de toxicité ni de phospholipidose.
rat	orale (gavage)	0 40 60 80	5/sexe	18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas)	L'azithromycine a entraîné une phospholipidose visible au microscope et proportionnelle à la dose, uniquement dans l'épithélium des voies biliaires chez les mâles et les femelles.
rat	orale (gavage)	0 100 120 140	5/sexe	18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas)	En plus d'affecter l'épithélium de la vésicule biliaire chez tous les animaux, l'azithromycine a entraîné une phospholipidose dans le myocarde visible au microscope chez la plupart des rats des groupes à doses élevées et moyennes, ainsi que chez un seul mâle du groupe à faibles doses. On a observé chez quelques animaux de chaque groupe de traitement une vacuolisation hépatocytaire plus importante que chez les rats n'ayant reçu que les excipients; il s'agirait d'une manifestation de la phospholipidose causée par le médicament.
rat	orale (gavage)	30 70 0 140	10/sexe 20/sexe	18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas) + réversibilité	La croissance et le développement de tous les animaux se sont révélés normaux. L'exposition générale à l'azithromycine a été observée chez tous les animaux de chaque groupe, comme le démontre la concentration du médicament mesurée dans le sérum, le foie et le cerveau des rats, 24 heures après la dernière dose. À ce moment précis, la concentration d'azithromycine dans le cerveau et, particulièrement, dans le foie dépassait largement la concentration plasmatique. Trente et un jours après la dernière dose, on pouvait encore déceler de l'azithromycine dans le foie et le cerveau de tous les rats traités à fortes doses (140 mg/kg/jour) du groupe d'étude sur la réversibilité, mais la concentration plasmatique était généralement sous la limite du taux décelable (< 0,01 µg/mL). En outre, la concentration d'azithromycine dans le foie, le cerveau et le sérum était nettement inférieure à celle mesurée 1 jour après la dernière dose. Malgré la concentration élevée d'azithromycine mesurée dans le foie et le cerveau, 24 heures

ESPÈCE	voie d'ADM .	DOSE (mg/kg/j our)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>après la dernière dose, le taux de phospholipides mesuré dans ces tissus chez les rats traités était généralement semblable à celui des rats témoins ayant reçu les excipients, à la fin de la période de traitement ainsi qu'après 1 mois de rétablissement.</p> <p>Chez les animaux sacrifiés le lendemain de la dernière dose, soit 22 jours après la mise bas, l'examen au microscope photonique a révélé une phospholipidose dans les tissus suivants : épithélium des voies biliaires, cytoplasme des hépatocytes, myocarde, muscle lisse du duodénum et de l'utérus ainsi que plexus choroïdes. Dans le groupe à faibles doses, on a observé une phospholipidose dans les voies biliaires chez un seul mâle.</p> <p>Après une période de rétablissement de 30 jours, l'examen au microscope photonique ne révélait plus aucun signe de phospholipidose chez les animaux ayant reçu de fortes doses.</p>

Effets cancérogènes

On n'a pas mené d'essais de toxicologie à long terme dans le but d'évaluer les effets cancérogènes possibles de l'azithromycine.

Toxicologie génétique

L'azithromycine a fait l'objet de plusieurs analyses de toxicologie génétique afin d'évaluer son pouvoir mutagène sur les gènes et les chromosomes de cellules bactériennes et de mammifère *in vivo* et *in vitro*. On n'a observé aucun signe d'activité génotoxique à l'issue des analyses suivantes :

Analyse bactérienne : Les analyses ont porté sur les souches TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100 de *Salmonella typhimurium* à des concentrations d'azithromycine atteignant 2 µg/boîte de Petri (des concentrations supérieures inhibent la croissance bactérienne) en présence et en l'absence d'enzymes microsomiques hépatiques provenant de rats ou de souris traités par une substance inductrice, l'aroclor. On a effectué d'autres études au moyen des mêmes souches de *Salmonella* et d'urine de souris ayant reçu de l'azithromycine par voie orale à des doses atteignant 200 mg/kg.

Analyse de mutagenèse sur des cellules de mammifère : On a analysé la capacité de l'azithromycine d'induire des mutations génétiques au niveau du locus porteur du code pour la thymidine kinase sur des cellules de lymphome de souris de la lignée L5178Y, à des concentrations variant de 36 à 360 µg/mL jusqu'au seuil de cytotoxicité, avec et sans enzymes microsomiques hépatiques prélevées chez le rat.

Analyses cytogénétiques *in vitro* : On a évalué *in vitro* l'effet clastogène de l'azithromycine sur les chromosomes de lymphocytes humains en culture, mis en contact avec des concentrations toxiques atteignant 40 µg/mL, en présence d'enzymes microsomiques hépatiques de rat, et 7,5 µg/mL, en l'absence des mêmes enzymes.

Analyses cytogénétiques *in vivo* : On a évalué *in vivo* l'effet clastogène de l'azithromycine sur les chromosomes de cellules de la moelle osseuse de souris CD-1 mâles et femelles ayant reçu 200 mg/kg d'azithromycine par voie orale, sacrifiées 6, 24 et 48 heures après le traitement.

Études d'antigénicité

On a vérifié si l'azithromycine était capable d'induire une réaction anaphylactique générale chez les cobayes et chez les lapins. À l'issue de ces études, l'azithromycine n'a manifesté aucun pouvoir antigénique.