

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr APO-AZITHROMYCIN**

Comprimés d'isopropanolate d'azithromycine monohydrate

Azithromycine à 250 mg

### **Pr AZITHROMYCIN POUR INJECTION**

(sous forme de poudre lyophilisée)

500 mg par fiole

(100 mg\*/mL pour perfusion intraveineuse après reconstitution)

\*azithromycine (sous forme d'isopropanolate d'azithromycine monohydrate)

Antibiotique

**APOTEX INC.**  
**150 Signet Drive**  
**Toronto Ontario**  
**M9L 1T9**

**Date de révision :**  
**04 janvier 2018**

**N° de contrôle : 210528**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	17
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION .....	23
SURDOSAGE .....	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	27
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	30
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	30
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>32</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	32
ESSAIS CLINIQUES .....	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	35
MICROBIOLOGIE .....	38
TOXICOLOGIE .....	41
BIBLIOGRAPHIE .....	56
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>59</b>

**Pr APO-AZITHROMYCIN**  
 (d'isopropanolate d'azithromycine monohydrate)

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

Voie d'administration	Présentation et teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 250 mg	acide stéarique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, polyéthylèneglycol, rouge D&C no 30 silice sublimée, stéarate de magnésium et vitamine E
Intraveineuse	500 mg/fiole, (100 mg/mL après reconstitution)	acide citrique anhydre et d'hydroxyde de sodium pour ajustement au pH approprié

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

**APO-AZITHROMYCIN pour la voie orale**

**APO-AZITHROMYCIN** (d'isopropanolate d'azithromycine monohydrate) pour la voie 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*).

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 **APO-AZITHROMYCIN** 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. **Azithromycin** permet généralement d'éliminer efficacement les souches sensibles de streptocoques de l'oropharynx; on n'a pas encore déterminé toutefois si **azithromycin** peut prévenir le rhumatisme articulaire aigu, une affection consécutive à la pharyngite streptococcique.

### **Surinfections des bronchopneumopathies chroniques obstructives**

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

### **Pneumonie extra-hospitalière**

Les pneumonies extra-hospitalières 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 gonorrhœae* 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.

**Prévention des infections disséminées à *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) APO-AZITHROMYCIN**, administré à une dose hebdomadaire de 1200 mg, seul ou en association avec de la rifabutine à la dose recommandée, est indiqué pour la prévention des infections disséminées à *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) chez les personnes souffrant d'une infection à VIH à un stade avancé (*voir ESSAIS CLINIQUES*).

### **APO-AZITHROMYCIN pour injection**

**APO-AZITHROMYCIN** pour injection est indiqué pour le traitement des infections énumérées ci-après quand elles sont causées par des souches sensibles des micro-organismes énumérés.

On recommande de faire suivre l'administration intraveineuse de **APO-AZITHROMYCIN** de son administration orale, au besoin (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

### **Chez l'adulte**

#### **Infections des voies respiratoires inférieures**

Les pneumonies extra-hospitalières attribuables à *Chlamydia pneumoniae*, à *Haemophilus influenzae*, à *Moraxella catarrhalis*, à *Legionella pneumophila*, à *Mycoplasma pneumoniae* ou à *Streptococcus pneumoniae* chez les patients ayant besoin d'un traitement initial par la voie intraveineuse.

#### **Infections génito-urinaires**

Les infections génitales hautes à *Chlamydia trachomatis*, à *Neisseria gonorrhoeae* ou à *Mycoplasma hominis* chez les patientes ayant besoin d'un traitement initial par la voie intraveineuse. Quand on soupçonne la présence d'une bactérie anaérobie, on doit administrer un antibiotique efficace contre ce genre de bactéries en association avec **azithromycin**.

Au moment du diagnostic, il convient d'effectuer des analyses sérologiques pour dépister la présence de syphilis. Si les résultats confirment la présence de cette infection, il faut administrer l'antibiothérapie appropriée et effectuer des analyses de contrôle.

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 **azithromycin** avant de connaître les résultats des épreuves. On modifiera l'antibiothérapie au besoin, en fonction des résultats obtenus.

Afin de réduire la résistance bactérienne aux médicaments et de maintenir l'efficacité de **APO-AZITHROMYCIN** et des autres antibactériens, il faut recourir à **APO-AZITHROMYCIN** 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 (d'isopropanolate d'azithromycine monohydrate)** 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 tout antibiotique de la famille des macrolides, dont les kétolides, ou à toute substance entrant dans la composition du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique **PRÉSENTATION, 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'œdème 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 **APO-AZITHROMYCIN (d'isopropanolate d'azithromycine monohydrate)** (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Des réactions allergiques peuvent survenir pendant ou peu après un traitement par **APO-AZITHROMYCIN**. 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 médicamenteuses. Veuillez consulter la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** 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 **APO-AZITHROMYCIN** chez les patients souffrant de dyslipidoses (p. ex., maladies de Tay-Sachs et de Niemann-Pick), on déconseille l'emploi de **APO-AZITHROMYCIN** 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 angospasmes 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.

La prudence est de mise chez les personnes diabétiques. En effet, 5 mL de suspension orale **APO-AZITHROMYCIN** reconstituée renferment 3,87 g de sucre. L'emploi de la poudre pour suspension orale **APO-AZITHROMYCIN** n'est donc pas recommandé en présence d'une intolérance au fructose (intolérance héréditaire au fructose), d'un syndrome de malabsorption du glucose- galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase.

Étant donné que l'enrobage des comprimés **APO-AZITHROMYCIN** 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.

On déconseille d'administrer l'azithromycine par la voie intramusculaire : tout épanchement du médicament dans les tissus peut entraîner des lésions.

#### Administration parvoie intraveineuse

On recommande de reconstituer et de diluer l'azithromycine pour injection selon les directives et de l'administrer par perfusion intraveineuse en l'espace d'au moins 60 minutes. Ne pas administrer sous forme de bolus intraveineux ni par voie intramusculaire (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

On a rapporté des réactions au point d'injection après l'administration intraveineuse de **APO-AZITHROMYCIN**. La fréquence et la gravité de ces réactions n'ont pas varié quand on a administré 500 mg d'azithromycine en 1 heure (250 mL de solution à 2 mg/mL) (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Tous les volontaires ayant reçu le médicament à une concentration supérieure à 2,0 mg/mL ont fait une réaction au point d'injection; par conséquent, il est recommandé d'éviter de telles concentrations.

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

On n'a pas mené d'essais 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 hépato-biliaire).

Des manifestations indésirables associées à l'intervalle QT peuvent se produire chez certains patients prenant de l'azithromycine, bien qu'on n'en ait pas signalées au cours des essais cliniques portant sur l'azithromycine. Après la commercialisation du produit, des rapports spontanés ont fait état d'un prolongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes (*voir EFFETS INDÉSIRABLES – Données postérieures à la commercialisation*). 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 incidence plus importante (8 sujets sur 19) d'effets indésirables touchant l'appareil digestif chez les quelques sujets ayant une filtration glomérulaire (FG) inférieure à 10 mL/min qui ont reçu l'azithromycine.

### **Infection à *Clostridium difficile***

On a signalé des cas d'infection à *Clostridium difficile* 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 infection 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 efficace contre *Clostridium difficile*. Si la situation clinique l'indique, une évaluation chirurgicale peut être entreprise, car certains cas graves peuvent commander une intervention chirurgicale (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

## **Système hématopoïétique**

Une neutropénie marquée (nombre de globules blancs < 1000/mm<sup>3</sup>) 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 de **azithromycin** destinées à la voie orale 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*).

Comme on dispose de peu de données sur l'administration de **azithromycin** par injection aux patients atteints d'insuffisance hépatique, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de **azithromycin** par injection à ces patients.

## **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 à l'azithromycine.

par voie orale. 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 sous 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 **APO-AZITHROMYCIN** en présence de dysfonction rénale. Aucun réglage posologique n'est recommandé 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 l'incidence d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal (8 des 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*).

Comme on dispose de peu de données sur l'administration de **azithromycin** par injection aux patients atteints d'insuffisance rénale (y compris ceux sous dialyse), il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de **azithromycin** par injection à ces patients.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

Aucune étude comparative rigoureuse 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**

#### **Émergence de bactéries résistantes**

Prescrire azithromycin 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 comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte. Il ne faut administrer **azithromycin** à la femme enceinte que si les bienfaits escomptés pour cette dernière l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus. Durant des essais 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/m<sup>2</sup>. 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<sub>max</sub> 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 comparative rigoureuse 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 **azithromycin** à la femme qui allait 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 de **azithromycin**, la mère qui allait doit exprimer et jeter son lait durant le traitement par **azithromycin**.

### **Enfants**

Otite moyenne aiguë : On n'a pas établi l'efficacité ni l'innocuité du traitement de l'otite moyenne aiguë chez l'enfant âgé de moins de 6 mois.

Pneumonie extra-hospitalière : On n'a pas établi l'efficacité ni l'innocuité du traitement de la pneumonie extra-hospitalière chez l'enfant âgé de moins de 6 mois.

Pharyngite et amygdalite : On n'a pas établi l'efficacité ni l'innocuité du traitement de la pharyngite et de l'amygdalite chez l'enfant âgé de moins de 2 ans.

On n'a pas mené d'essais cliniques pour évaluer les effets de traitements répétés. Quant aux risques que représente l'administration de azithromycin à des doses plus élevées que les doses recommandées et pour des périodes plus longues, les données recueillies jusqu'ici ne portent que sur un nombre restreint d'enfants immunodéprimés qui ont été soumis à des traitements de longue durée.

### ***Sténose hypertrophique du pylore infantile***

Une sténose hypertrophique du pylore a été signalée chez des nouveau-nés ayant reçu un traitement par l'azithromycine pendant jusqu'à 42 jours après leur naissance. Il faut aviser les parents et les soignants de communiquer avec le médecin si le bébé vomit ou devient irritable lorsqu'on le nourrit.

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de **azithromycin** pour injection chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans.

### ***Prévention des infections disséminées à Mycobacterium avium-intracellulare (MAI)***

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de **azithromycin** pour la prévention des infections à

MAI chez l'enfant.

On dispose de données restreintes sur 24 enfants âgés de 5 mois à 14 ans (âge moyen : 4,6 ans) qui ont reçu **azithromycin** pour le traitement d'infections opportunistes. La durée moyenne du traitement a été de 186,7 jours (min.-max. : 13-710 jours), à des doses variant entre 5 et mg/kg/jour ou moins. Les effets indésirables survenus chez les enfants se sont révélés comparables à ceux observés chez l'adulte et étaient de nature digestive pour la plupart. Bien qu'aucun des enfants n'ait dû abandonner le traitement pour cause d'effets indésirables, l'un d'eux a dû cesser de prendre le médicament en raison d'une anomalie mise en évidence par les épreuves de laboratoire (éosinophilie). Selon les données pharmacocinétiques recueillies chez l'enfant, une dose de 20 mg/kg produirait chez l'enfant une exposition au médicament semblable à celle que produit une dose de 1200 mg chez l'adulte, mais la C<sub>max</sub> serait plus élevée.

### **Personnes âgées**

La pharmacocinétique de **APO-AZITHROMYCIN** 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, un réglage posologique ne serait donc pas nécessaire. On n'a pas encore mené d'études pharmacocinétiques de l'azithromycine administrée par voie intraveineuse chez la personne âgée. D'après les essais cliniques, il ne semble pas y avoir de différence notable quant à l'innocuité et à la tolérabilité de l'azithromycine administrée par voie intraveineuse entre les personnes âgées ( $\geq 65$  ans) et les plus jeunes (de 16 à  $\leq 64$  ans).

### **Surveillance et preuves de laboratoire**

Selon le cas, il peut être nécessaire de surveiller les intervalles QT ou QTc durant le traitement par **azithromycin**.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

La plupart des effets indésirables observés au cours des essais cliniques comparatifs avec placebo, effectués chez des enfants et des adultes recevant **azithromycin (dihydrate d'azithromycine)** par voie orale, se sont révélés bénins et transitoires. Environ 0,7 % des adultes (n = 3812) et des enfants (n = 2878) ayant reçu des doses multiples de **azithromycin** Durant 5 jours ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables associés au produit. Parmi les adultes ayant reçu **azithromycin** par la voie intraveineuse, 1,2 % des sujets atteints d'une PEH et 2 % des sujets atteints d'une infection génitale haute ont dû abandonner le traitement. Le taux d'abandon a été légèrement plus élevé chez les patientes atteintes d'une infection génitale haute qui recevaient du métronidazole en concomitance (4 %).

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

Durant les essais cliniques au cours desquels des enfants ont reçu 30 mg/kg d'azithromycine par voie orale, soit en une dose unique (n = 487) ou sur une période de 3 jours (n = 1729), le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables a été d'environ 1 %.

Pour les deux voies d'administration (orale et intraveineuse), la plupart des effets indésirables ayant entraîné l'abandon étaient de nature digestive, tels que nausées, vomissements, diarrhée associée à des douleurs abdominales; on a observé aussi des cas d'éruption cutanée et de hausse

des taux des transaminases ou de la phosphatase alcaline chez des patients adultes qui recevaient **azithromycin** par la voie intraveineuse. Parmi les effets indésirables 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 manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

### **Traitements par la voie orale chez l'adulte**

#### **Traitements comportant des doses multiples**

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

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

<i>Appareil cardiovasculaire :</i>	hypertension
<i>Appareil digestif :</i>	sécheresse de la bouche, œsophagite, gastroentérite, hémorragie rectale et ictère cholostatique
<i>Appareil génito-urinaire :</i>	ménorragie, pollakiurie et vaginite
<i>Organes sensoriels :</i>	conjonctivite
<i>Système nerveux :</i>	étourdissements
<i>Allergies :</i>	prurit

#### **Traitements comportant une dose unique de 1 gramme**

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

#### **Traitements comportant une dose unique de 2 grammes**

En général, les effets indésirables les plus fréquents chez les patients ayant reçu une seule dose de 2 grammes de **azithromycin** touchaient l'appareil digestif. Les effets 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.

#### **Prévention des infections à *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI)**

Traitements de longue durée par **azithromycin** à raison de 1200 mg par semaine : Les effets indésirables associés à azithromycin, administré à raison de 1200 mg par semaine pour prévenir les infections à *Mycobacterium avium-intracellulare* chez des patients infectés par le VIH et gravement immunodéprimés, se sont révélés semblables à ceux observés lors d'un traitement de

courte durée.

**Fréquence<sup>1</sup> (%) des effets indésirables\*\* associés au traitement\* chez les patients infectés par le VIH recevant un traitement préventif contre les infections disséminées à MAI**

	Étude n° 155		Étude n° 174		
	Placebo (n = 91)	Azithromycine 1200 mg par semaine (n = 89)	Azithromycine 1200 mg par semaine (n = 233)	Rifabutine 300 mg par jour (n = 236)	Azithromycine et rifabutine (n = 224)
Durée moyenne du traitement (jours)	303,8	402,9	315	296,1	344,4
Abandon du traitement (%)	2,3	8,2	13,5	15,9	22,7
SYSTÈME NERVEUX AUTONOME					
Sécheresse de la bouche	0	0	0	3,0	2,7
SYSTÈME NERVEUX CENTRAL					
Étourdissements	0	1,1	3,9	1,7	0,4
Céphalées	0	0	3,0	5,5	4,5
APPAREIL DIGESTIF					
Diarrhée	15,4	52,8	50,2	19,1	50,9
Selles molles	6,6	19,1	12,9	3,0	9,4
Douleurs abdominales	6,6	27	32,2	12,3	31,7
Dyspepsie	1,1	9	4,7	1,7	1,8
Flatulence	4,4	9	10,7	5,1	5,8
Nausées	11	32,6	27,0	16,5	28,1
Vomissements	1,1	6,7	9,0	3,8	5,8
DIVERS					
Fièvre	1,1	0	2,1	4,2	4,9
Fatigue	0	2,2	3,9	2,1	3,1
Malaises	0	1,1	0,4	0	2,2
APPAREIL LOCOMOTEUR					
Arthralgie	0	0	3,0	4,2	7,1
PSYCHIATRIE					
Anorexie	1,1	0	2,1	2,1	3,1
PEAU ET ANNEXES					
Prurit	3,3	0	3,9	3,4	7,6
Éruption cutanée	3,2	3,4	8,1	9,4	11,1
Coloration anormale de la peau	0	0	0	2,1	2,2
ORGANES SENSORIELS					
Acouphènes	4,4	3,4	0,9	1,3	0,9
Surdité partielle	2,2	1,1	0,9	0,4	0
Dysgueusie	0	0	1,3	2,5	1,3

\* Compriment les effets indésirables considérés comme possiblement ou vraisemblablement liés au médicament à l'étude.

\*\* Taux d'effets indésirables > 2 % pour chaque groupe de traitement.

1. Représente un taux d'effets indésirables ≥ 1 % pour toute la période de traitement.

Les effets indésirables de nature digestive ont été plus fréquents chez les patients traités par l'azithromycine que chez ceux ayant reçu un placebo ou de la rifabutine. Au cours

d'un essai, 86 % des cas de diarrhée ont été légers ou modérés, et ils ont entraîné l'abandon du traitement chez seulement 9 (3,8 %) des 233 sujets affectés.

### **Traitement séquentiel (voie intraveineuse, puis orale) chez l'adulte**

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents (> 1 %) chez des patients adultes atteints d'une **pneumonie extra-hospitalière** qui ont reçu un traitement séquentiel (i.v. – oral) par **azithromycin** ont été de nature digestive : diarrhée ou selles molles (4,3 %), nausées (3,9 %), douleurs abdominales (2,7 %) et vomissements (1,4 %). Environ 12 % des patients ont subi un effet indésirable attribuable à la perfusion intraveineuse : la plupart du temps, il s'est agi d'une douleur au point d'injection ou durant la perfusion (6,5 %) et d'une inflammation locale (3,1 %).

Chez des femmes adultes qui ont reçu un traitement séquentiel i.v. – oral par **azithromycin** au cours d'essais cliniques sur les **infections génitales hautes**, les effets indésirables 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 indésirables 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 indésirables 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 sensoriels* : dysgueusie

### **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

#### **Traitemen**t 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'ALAT (SGPT), de γ-GT, d'ASAT (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 4500 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.

### Prévention des infections à *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI)

Chez les patients immunodéprimés souffrant d'une infection à VIH à un stade avancé qui ont présenté des anomalies des constantes biologiques durant l'étude, il a fallu parfois utiliser des critères additionnels pour évaluer ces anomalies lorsque ces constantes se situaient hors des limites de la normale dès le début.

### Prévention des infections disséminées à MAI Anomalies des constantes biologiques

Critères <sup>a</sup>	Etude n° 155		Etude n° 174		
	Placebo (n = 88)	Azithromycine 1200 mg par semaine (n = 89)	Azithromycine 1200 mg par semaine (n = 208)	Rifabutine 300 mg par jour (n = 205)	Azithromycine et rifabutine (n = 199)
Hémoglobine	< 0,8 x LIN <sup>b</sup>	31 %	30 %	19 %	26 %
N <sup>bre</sup> de plaqu.	< 0,75 x LIN	19 %	16 %	11 %	10 %
N <sup>bre</sup> de gl. bl.	< 0,75 x LIN	48 %	49 %	60 %	53 %
Neutrophiles	< 0,5 x LIN	16 %	28 %	23 %	20 %
	< 500/mm <sup>3</sup>	6 %	13 %	5 %	6 %
ASAT (SGOT)	> 2,0 x LSN <sup>c</sup>	28 %	39 %	33 %	18 %
	> 200 U/L	10 %	8 %	8 %	3 %
ALAT (SGPT)	> 2,0 x LSN	24 %	34 %	31 %	15 %
	> 250 U/L	2 %	6 %	8 %	2 %
					6 %

a. Critères additionnels utilisés lorsque les valeurs initiales de ces constantes étaient anormales : hémoglobine : baisse de 10 %; n<sup>bre</sup> de plaquettes : diminution de 20 %; n<sup>bre</sup> de globules blancs : diminution de 25 %; neutrophiles : diminution de 50 %; ASAT (SGOT) : hausse de 50 %; ALAT (SGPT) : hausse de 50 %.

b. Limite inférieure de la normale

c. Limite supérieure de la normale

Au cours d'un essai de phase 1 sur les interactions médicamenteuses effectué chez des volontaires sains, 1 des 6 sujets ayant reçu en concomitance de l'azithromycine et de la rifabutine, 1 des 7 sujets traités uniquement par la rifabutine et aucun des 6 sujets traités uniquement par l'azithromycine ont présenté une neutropénie d'importance clinique (< 500 cellules/mm<sup>3</sup>).

### Traitements par la voie intraveineuse

#### Chez l'adulte

Fréquence de 4 à 6 % : Hausse des taux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et de la créatininémie.

Fréquence de 1 à 3 % : Hausse du taux de LDH et de la bilirubinémie.

Fréquence < 1 % : Leucopénie, neutropénie, baisse du nombre de plaquettes et hausse du taux sérique de la phosphatase alcaline.

Au cours d'essais cliniques à doses multiples menés chez plus de 750 patients traités par **azithromycin** administré par la voie i.v. suivie de la voie orale, moins de 2 % des patients ont abandonné le traitement à la suite d'anomalies des taux d'enzymes hépatiques qui ont été associées au traitement.

Selon les résultats de suivi qui ont été obtenus, les variations des résultats d'analyse seraient réversibles avec les deux voies d'administration (i.v. et orale).

## **Données postérieures à la commercialisation**

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans certaines situations (p. ex., étude sans insu, usage commercial) 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>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>	agranulocytose, anémie hémolytique, thrombopénie
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :</i>	myasthénie grave
<i>Allergies :</i>	arthralgie, œdème, anaphylaxie (y compris de rares cas mortels) ( <i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i> ), maladie sérique, urticaire, vascularite, œdème angioneurotique et prurit
<i>Appareil cardiovasculaire :</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 ( <i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i> ).
<i>Appareil digestif :</i>	anorexie, constipation, hypoglycémie, déshydratation, vomissements et diarrhée évoluant rarement vers une déshydratation, pancréatite, colite pseudo-membraneuse, rares cas de changement de couleur de la langue et sténose du pylore/sténose hypertrophique du pylore infantile
<i>Divers :</i>	asthénie, paresthésie, fatigue et douleurs musculaires
<i>Appareil génito-urinaire :</i>	néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique et vaginite
<i>Foie et voies 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 ( <i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i> ).
<i>Système nerveux :</i>	étourdissements, hyperactivité, hypoesthésie, crise épileptique, convulsions et syncope
<i>Facultés mentales :</i>	réaction d'agressivité, anxiété, nervosité, agitation, délire et hallucinations

*Peau et annexes :*

réactions cutanées graves, y compris érythème polymorphe, érythrodermie exfoliative, pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

*Organes sensoriels :*

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 – Données postérieures à la commercialisation**).

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

Dénomination commune	Réf.	Effets	Commentaires
<b>Antiacides</b> Antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium (Maalox®)	EC	Les antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium (Maalox®) diminuent la concentration plasmatique maximale de l'azithromycine, mais n'en modifient pas le taux d'absorption.	On déconseille d'administrer ces médicaments et <b>azithromycin</b> en concomitance.

Dénomination commune	Réf.	Effets	Commentaires
<b>Carbamazépine</b>	EC	Au cours d'une étude pharmacocinétique sur l'interaction médicamenteuse effectuée chez des 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 sujets traités en concomitance par <b>azithromycin</b> .	
<b>Cétirizine</b>	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.	
<b>Cimétidine</b>	EC	L'administration d'une dose unique de cimétidine (800 mg) deux heures avant <b>azithromycin</b> n'a pas modifié le taux d'absorption ni la pharmacocinétique de l'azithromycine.	
<b>Anticoagulants oraux de type coumarinique</b>	EC	Lors d'une étude de pharmacocinétique sur les interactions à laquelle ont participé 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.  Depuis la mise sur le marché, on a rapporté 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.
<b>Cyclosporine</b>	EC	Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique effectuée 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 <sub>max</sub> et de l'ASC <sub>0-5</sub> 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 ajustée au besoin.
<b>Didanosine</b>	EC	Des doses quotidiennes de 1200 mg de <b>azithromycin</b> n'ont pas modifié la pharmacocinétique de la didanosine.	

Dénomination commune	Réf.	Effets	Commentaires
<b>Éfavirenz</b>	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).	
<b>Fluconazole</b>	EC	L'administration d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'a pas modifié la pharmacocinétique du fluconazole (dose unique de 800 mg).  Après l'administration concomitante d'une dose de 800 mg de fluconazole, l'exposition totale à l'azithromycine (1200 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 %).	
<b>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</b>	EC	Chez des volontaires en 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, depuis la commercialisation du médicament, des cas de rhabdomolyse ont été signalés chez des patients qui recevaient de l'azithromycine et des statines en concomitance.	
<b>Indinavir</b>	EC	L'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1200 mg) n'a eu aucun effet notable sur la pharmacocinétique de l'indinavir (800 mg 3 f.p.j. pendant 5 jours).	
<b>Midazolam</b>	EC	Chez des volontaires en 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.	

Dénomination commune	Réf.	Effets	Commentaires
<b>Nelfinavir</b>	EC	<p>L'administration concomitante d'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1200 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'ASC<sub>0-8</sub> moyenne du nelfinavir et de son métabolite M8. La C<sub>max</sub> n'a pas été affectée.</p> <p>L'administration concomitante d'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1200 mg) et de nelfinavir parvenu à l'état d'équilibre (750 mg 3 f.p.j.) a entraîné une augmentation de l'ASC<sub>0-∞</sub> moyenne de l'azithromycine de 113 %, et de sa C<sub>max</sub> moyenne, de 136 %.</p>	Dans les cas où l'azithromycine est administrée conjointement avec du nelfinavir, on ne recommande pas d'ajuster la dose de <b>azithromycin</b> ; cependant, on conseille de surveiller étroitement les patients pour déceler, le cas échéant, les effets indésirables connus de l'azithromycine.
<b>Inhibiteurs de la glycoprotéine P</b>	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.	
<b>Rifabutine</b>	EC	L'administration concomitante de <b>azithromycin</b> 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.	Cette manifestation a été attribuée à la rifabutine, mais on ignore si l'administration concomitante d'azithromycine potentialise l'effet ( <i>voir EFFETS INDÉSIRABLES</i> ).
<b>Sildénafil</b>	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 <sub>max</sub> , le T <sub>max</sub> , la constante de la vitesse d'élimination ou la demi-vie subséquente du sildénafil ou de son principal métabolite circulant.	

<b>Théophylline</b>	EC	<p>L'administration concomitante de macrolides et de théophylline est associée à une hausse de la concentration plasmatique de la théophylline. Cependant, <b>azithromycin</b> n'a pas altéré la pharmacocinétique de la théophylline administrée en une seule dose par perfusion intraveineuse ou en doses orales multiples (300 mg toutes les 12 heures).</p> <p>Après la commercialisation de <b>azithromycin</b>, 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 <b>azithromycin</b>.</p>	<p>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 <b>azithromycin</b> et de la théophylline en concomitance.</p>
---------------------	----	--	--

Dénomination commune	Réf.	Effets	Commentaires
<b>Association triméthoprime-sulfaméthoxazole</b>	EC	Le 7 <sup>e</sup> et dernier jour d'administration d'une association triméthoprime-sulfaméthoxazole (160 mg/800 mg), l'administration concomitante de 1200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'a eu aucun effet notable sur la concentration maximale du triméthoprime et du 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 essais.	
<b>Zidovudine</b>	EC	Des doses uniques de 1 g et des doses multiples de 1200 mg ou de 600 mg de <b>azithromycin</b> n'ont pas modifié la pharmacocinétique plasmatique ni l'excration urinaire de la zidovudine et de son métabolite glucuronoconjugué. Cependant, l'administration de <b>azithromycin</b> 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, après la commercialisation de celle-ci. Par conséquent, d'ici à ce que l'on dispose de plus de données sur les interactions possibles entre ces médicaments et **APO-AZITHROMYCIN**, 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'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.

### **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 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 et la poudre pour suspension orale 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 de plantes 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**

### **Général**

#### **Atteinte hépatique**

Il n'est pas nécessaire de régler la posologie de **azithromycin** pour la voie orale chez les patients souffrant d'une dysfonction 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 **azithromycin** pour la voie orale à des patients présentant une altération de la fonction hépatique (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*). Comme on dispose de peu de données sur l'administration de **azithromycin** par injection aux patients atteints d'insuffisance hépatique, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de **azithromycin** par injection à ces patients.

#### **Atteinte rénale**

Aucun réglage posologique n'est recommandé lorsqu'on administre **AZITHROMYCIN** par voie

orale à des patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (FG : 10-80 mL/min). L'ASC<sub>0-120</sub> 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*).

Comme on dispose de peu de données sur l'administration de **APO-AZITHROMYCIN** par injection aux patients atteints d'insuffisance rénale (y compris ceux sous dialyse), il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de **APO-AZITHROMYCIN** par injection à ces patients.

### **Posologie recommandée et réglage posologique**

#### **APO-AZITHROMYCIN POUR LA VOIE ORALE**

##### **CHEZ L'ADULTE**

###### **ADMINISTRATION et ALIMENTATION**

**COMPRIMÉS** : Les comprimés **APO-AZITHROMYCIN** peuvent être administrés avec ou sans nourriture.

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

La posologie recommandée de **APO-AZITHROMYCIN** pour le traitement des personnes âgées de 16 ans ou plus atteintes d'une surinfection de bronchopneumopathie 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<sup>er</sup> jour, suivis de 250 mg, une fois par jour, du 2<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> jour, soit une dose totale de 1,5 gramme.

La posologie recommandée de **APO-AZITHROMYCIN** pour le traitement des personnes atteintes d'une pneumonie extra-hospitalière 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<sup>er</sup> jour, suivis de 250 mg, une fois par jour, du 2<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> jour, soit une dose totale de 1,5 gramme.

#### **INFECTIONS GÉNITO-URINAIRES**

La posologie recommandée de **APO-AZITHROMYCIN** 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 (1000 mg). Cette dose peut être administrée sous forme de 4 comprimés à 250 mg.

La posologie recommandée de **APO-AZITHROMYCIN** pour le traitement de l'urétrite et de la cervicite attribuables à *Neisseria gonorrhœæ* est la suivante : une dose orale unique de 2 g (2000 mg). Cette dose peut être administrée sous forme de 8 comprimés à 250 mg.

#### **PRÉVENTION DES INFECTIONS DISSÉMINÉES À *MYCOBACTERIUM AVIUM-INTRACELLULARE* (MAI)**

La posologie recommandée de **APO-AZITHROMYCIN** pour la prévention des infections disséminées à *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) est de 1200 mg (2 comprimés à 600 mg) une fois par semaine. On peut continuer d'administrer cette dose en concomitance avec la posologie recommandée de rifabutine.

### **APO-AZITHROMYCIN POUR INJECTION INTRAVEINEUSE**

#### **CHEZ L'ADULTE**

On doit reconstituer et diluer **APO-AZITHROMYCIN** pour injection conformément aux directives avant de l'administrer par perfusion intraveineuse sur une période d'au moins 60 minutes. **Ne pas administrer sous forme de bolus intraveineux ni par voie intramusculaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).** Le traitement intraveineux par **APO-AZITHROMYCIN** devrait être suivi du traitement par la voie orale. Le passage au traitement par la voie orale se fait au moment jugé opportun par le médecin, selon la réponse du patient au médicament.

On recommande d'administrer **APO-AZITHROMYCIN** à la concentration de 1 mg/mL en 3 heures ou de 2 mg/mL en 1 heure.

#### **PNEUMONIE EXTRA-HOSPITALIÈRE chez les patients nécessitant un traitement initial par la voie intraveineuse**

On recommande une perfusion i.v. quotidienne unique de 500 mg durant 2 jours au moins, suivie d'un traitement par la voie orale à raison de 500 mg par jour pour une durée totale de traitement de 7 à 10 jours.

#### **INFECTIONS GÉNITALES HAUTES**

On recommande une perfusion i.v. quotidienne unique de 500 mg durant 1 jour au moins, suivie d'un traitement par la voie orale à raison de 250 mg par jour pour une durée totale de traitement de 7 jours. À noter : Quand on soupçonne la présence d'une bactérie anaérobie, on doit administrer un antibiotique efficace contre ce genre de bactéries en association avec **APO-AZITHROMYCIN**.

#### **Mode d'administration**

##### **Reconstitution**

##### **APO-AZITHROMYCIN pour injection**

<b>RECONSTITUTION DE APO-AZITHROMYCIN POUR PERfusion</b>				
Teneur	Solution de reconstitution	Volume à ajouter	Volume approximatif obtenu	Concentration nominale
500 mg	Eau stérile pour injection	4,8 mL	5 mL	100 mg/mL

Préparer la solution initiale de **APO-AZITHROMYCIN** (dihydrate d'azithromycine pour injection) en ajoutant 4,8 mL d'eau stérile pour injection à la fiole contenant 500 mg de **APO-AZITHROMYCIN**. Bien agiter la fiole jusqu'à dissolution complète du médicament. Puisque le contenu de la fiole est sous vide, il est recommandé d'utiliser une seringue standard de 5 mL

(non automatisée) pour s'assurer qu'un volume exact de 4,8 mL est ajouté. Chaque mL de solution reconstituée renferme 100 mg d'azithromycine sous forme de dihydrate d'azithromycine. La solution reconstituée demeure stable durant 24 heures à une température inférieure à 30 °C. **Avant d'administrer le médicament, il faut diluer la solution reconstituée.**

Dilution de la solution reconstituée : Pour obtenir une concentration d'azithromycine de 1 ou de 2 mg/mL, transvider 5 mL de la solution d'azithromycine à 100 mg/mL dans le volume indiqué d'un des solutés suivants :

Concentration finale de la perfusion (mg/mL)	Volume de soluté (mL)
1,0 mg/mL	500 mL
2,0 mg/mL	250 mL
<b>Solutés indiqués</b>	
Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %	
Solution de dextrose à 5 % dans de l'eau stérile pour injection	
Solution injectable de chlorure de sodium à 0,45 %	
Solution injectable de Ringer au lactate	
Solution injectable de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,45 % avec 20 mEq de chlorure de potassium	
Solution injectable de Ringer au lactate et au dextrose à 5 %	
Solution injectable de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,3 %	
Solution injectable de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,45 %	
Normosol-M dans une solution de dextrose à 5 %	

Une fois préparées selon les directives ci-dessus, les solutions diluées demeurent stables durant 24 heures à la température de 30 °C ou moins; réfrigérées (5 °C), les solutions se conservent durant 3 jours. Avant d'administrer tout médicament par voie parentérale, on doit examiner la solution reconstituée afin de vérifier sa limpideur et de déceler la présence de toute particule, d'un précipité, d'une altération de la coloration ou d'une fuite quand la solution et le contenant le permettent. On doit jeter les solutions troubles et les solutions dans lesquelles on constate la présence de particules, d'un précipité, d'une altération de la coloration ou d'une fuite.

On dispose de peu de données sur la compatibilité de **AZITHROMYCIN** pour injection avec les autres produits qui s'administrent par la voie intraveineuse; en conséquence, on déconseille d'ajouter d'autres substances ou d'autres médicaments à **AZITHROMYCIN** pour injection; on ne doit pas non plus administrer simultanément d'autres substances dans le même cathéter servant à la perfusion intraveineuse. Par ailleurs, si le même cathéter intraveineux sert à la perfusion séquentielle de plusieurs médicaments, on doit le rincer avant et après l'administration de **AZITHROMYCIN** pour injection à l'aide d'une solution pour perfusion compatible avec **AZITHROMYCIN** pour injection et avec tout autre médicament administré au moyen de ce cathéter. Quand il faut administrer un autre médicament en concomitance avec **AZITHROMYCIN** pour injection, il faut le faire séparément en respectant la posologie et la voie d'administration indiquées pour chaque médicament.

## SURDOSAGE

Pour connaître la marche à suivre en cas de 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 des effets indésirables d'ordre gastro-intestinal peuvent découler d'un surdosage d'azithromycine.

Au cours d'essais cliniques, on a administré jusqu'à 15 grammes de **APO-AZITHROMYCIN (d'isopropanolate d'azithromycine monohydrate)** sur une période de 10 jours sans observer d'effets nocifs.

Les réactions indésirables rapportées chez les sujets ayant pris des doses supérieures à celles recommandées se sont révélées semblables à celles observées aux doses normales.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Moded'action**

**APO-AZITHROMYCIN (d'isopropanolate d'azithromycine monohydrate)**, 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 comparative avec placebo et groupes parallèles. Sur les 119 sujets en bonne santé ayant été recrutés (âge moyen : 35,5 ans; min.-max. : 18 à 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 et ont reçu, par voie orale, un placebo, 600 mg de chloroquine base ou 600 mg de chloroquine base en association avec 500, 1000 ou 1500 mg d'azithromycine, une fois par jour pendant trois jours. Le 3<sup>e</sup> jour, les C<sub>max</sub> plasmatiques moyennes d'azithromycine observées après l'administration des doses de 500, de 1000 et de 1500 mg atteignaient 0,536 (coefficients de variation [CV] : 33 %), 0,957 (CV : 31 %) et 1,54 µg/mL (CV : 28 %). 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 1000 et de 1500 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), 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 telles 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**

La concentration plasmatique de l'azithromycine diminue 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 1000 mg, la concentration plasmatique est proportionnelle à la dose administrée.

#### Données pharmacocinétiques recueillies chez les patients adultes

DOSE et PRÉSENTATION	Sujets	C <sub>max</sub> (mcg/m)	T <sub>max</sub> (heures)	ASC (mcg•h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
500 mg/250 mg – comprimé	12; à jeun	0,34	2,1	2,49 <sup>a</sup>	-
500 mg/250 mg – comprimé	12; avec nourr.	0,41	2,3	2,40 <sup>a</sup>	-
1200 mg/600 mg – comprimé	12; à jeun	0,66	2,5	6,8 <sup>b</sup>	40

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

#### Administration intraveineuse

Chez des patients hospitalisés pour une pneumonie d'origine extra-hospitalière (PEH) ayant reçu 500 mg d'azithromycine à la concentration de 2 mg/mL par perfusion intraveineuse en 1 heure durant 2 à 5 jours, on a calculé une médiane de la concentration maximale (C<sub>max</sub>) de 3,00 mcg/mL (min.-max. : 1,70 à 6,00 mcg/mL) alors que la concentration minimale par 24 heures se chiffrait à 0,18 mcg/mL (min.-max. : 0,07 à 0,60 mcg/mL) et l'ASC<sub>0-24</sub>, à 8,50 mcg•h/mL (min.-max. : 5,10 à 19,60 mcg•h/mL).

La médiane de la C<sub>max</sub>, la concentration minimale par 24 heures et l'ASC<sub>0-24</sub> se chiffraient à 1,20 mcg/mL (min.-max. : 0,89 à 1,36 mcg/mL), 0,18 mcg/mL (min.-max. : 0,15 à 0,21 mcg/mL) et 7,98 mcg•h/mL (min.-max.: 6,45 à 9,80 mcg•h/mL) respectivement chez des volontaires sains ayant reçu 500 mg d'azithromycine à la concentration de 1 mg/mL par perfusion intraveineuse en 3 heures. On a obtenu des paramètres pharmacocinétiques similaires chez des patients hospitalisés pour une PEH qui ont reçu le même traitement en 3 heures, durant 2 à 5 jours.

Concentrations plasmatiques (mcg/mL) après la dernière perfusion intraveineuse de 500 mg d'azithromycine par jour [médiane (min.-max.)]									
Concentration + durée	Durée (en h) après le début de la perfusion								
	0,5	1	2	3	4	6	8	12	24
2 mg/mL, 1h <sup>a</sup>	2,42 (1,71 – 5,12)	2,65 (1,94 – 6,03)	0,63 (0,21 – 1,07)	0,34 (0,18 – 0,87)	0,32 (0,16 – 0,69)	0,19 (0,12 – 0,58)	0,22 (0,10 – 0,61)	0,16 (0,09 – 0,46)	0,18 (0,07 – 0,60)
1 mg/mL, 3 h <sup>b</sup>	0,87 (0,76 – 1,16)	1,03 (0,83 – 1,19)	1,16 (0,87 – 1,36)	1,17 (0,86 – 1,35)	0,32 (0,26 – 0,47)	0,29 (0,23 – 0,35)	0,27 (0,23 – 0,34)	0,22 (0,17 – 0,26)	0,18 (0,15 – 0,21)

a : 500 mg (2 mg/mL) durant 2 à 5 jours chez des patients atteints de PEH

b : 500 mg (1 mg/mL) durant 5 jours chez des sujets sains

La Cl<sub>t</sub> et le Vd moyens ont été de 10,18 mL/min/kg et de 33,3 L/kg respectivement chez 18 volontaires sains ayant reçu des doses de 1000 à 4000 mg à raison de 1 mg/mL en l'espace de 2 heures.

Quand on compare les paramètres pharmacocinétiques du médicament dans le plasma après les 1<sup>re</sup> et 5<sup>e</sup> doses quotidiennes de 500 mg d'azithromycine administrées par la voie intraveineuse, on constate une hausse de 8 % seulement de la C<sub>max</sub>, mais une hausse de 61 % de l'ASC<sub>0-24</sub>, qui reflète la hausse par un multiple de 3 de la concentration minimale par 24 heures (C<sub>24</sub>).

Au cours d'un essai à doses multiples chez 12 volontaires sains ayant reçu 500 mg d'azithromycine (1 mg/mL) par perfusion intraveineuse en 1 heure durant 5 jours, la proportion d'azithromycine excrétée dans l'urine de 24 heures a été d'environ 11 % après la 1<sup>re</sup> dose et de 14 % après la 5<sup>e</sup> dose. Ces taux sont supérieurs au taux de 6 % d'azithromycine excrétée sous forme inchangée dans l'urine après administration par la voie orale.

### **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 %.

Lorsqu'on a administré la suspension orale d'azithromycine avec des aliments à 28 adultes sains de sexe masculin, la vitesse d'absorption ( $C_{max}$ ) de l'azithromycine a augmenté de 56 % tandis que son taux d'absorption (ASC) est demeuré inchangé. Les aliments ne modifient pas l'absorption de l'azithromycine en comprimés. Les comprimés et la poudre pour suspension orale 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 g/mL, elle passe à 7 % à 2,0 g/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 disponible 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 oralement est excrétée dans l'urine sous forme inchangée (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

### **Populations particulières et états pathologiques Pharmacocinétique chez la personne âgée**

**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.

#### **Pharmacocinétique chez l'homme et chez la femme**

Il n'y a pas de différence significative entre les hommes et les femmes quant au devenir de l'azithromycine à libération immédiate. Aucun réglage de la posologie de **azithromycin** n'est donc recommandé selon le sexe.

#### **Pharmacocinétique en présence d'insuffisance hépatique**

On n'a décelé aucune variation importante de la pharmacocinétique de **azithromycin** dans le sang, après son administration par voie orale, chez les patients atteints d'une dysfonction 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 régler la posologie chez les patients souffrant d'une dysfonction hépatique légère ou modérée. L'azithromycine n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique grave.

#### **Pharmacocinétique en présence d'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 1000 mg d'azithromycine, la  $C_{max}$  et l' $AUC_{0-120}$  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' $AUC_{0-120}$  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).

### **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Conserver les comprimés **d'APO-AZITHROMYCIN** à 250 mg à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C). Garder les flacons bien fermés.

#### **APO-AZITHROMYCIN pour injection**

Poudre sèche : Conserver à une température ambiante contrôlée (de 15 °C à 30 °C).

Solution diluée : Conserver pendant 24 heures à 30 °C ou moins ou pendant 72 heures au réfrigérateur (5 °C). Pour usage unique seulement. Jeter toute portion inutilisée.

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

#### **COMPRIMÉS À 250 mg :**

Chaque comprimé ovale, biconvexe, pelliculé de couleur rose foncé et sécable, portant l'inscription « AZ250 » sur un côté et « APO » sur l'autre, renferme 250 mg d'azithromycine sous forme d'isopropanolate d'azithromycine monohydrate. Flacons de PEHD renfermant 100 comprimés et plaquettes alvéolées de six comprimés.

#### **Azithromycine pour injection à 500 mg :**

Chaque fiole renferme 500 mg d'azithromycine pour voie intraveineuse d'isopropanolate d'azithromycine monohydrate sous sa forme lyophilisée. Une fois reconstituée selon les

consignes, la solution renferme 500 mg d'azithromycine/5 mL (100 mg/mL). Boîtes de 10 fioles unidoses.

## Composition

### Comprimés d'APO-AZITHROMYCIN à 250 mg

Les comprimés d'APO-AZITHROMYCIN à 250 mg destinés à l'administration par voie orale sont des comprimés ovales, biconvexes, pelliculés et sécables, portant une inscription; ils renferment 250 mg d'azithromycine sous forme d'isopropanolate d'azithromycine monohydrate. De plus, chaque comprimé renferme les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, polyéthylèneglycol, rouge D&C no 30 silice sublimée, stéarate de magnésium et vitamine E.

### Azithromycine pour injection

L'azithromycine pour injection contient de l'isopropanolate d'azithromycine monohydrate équivalant à 500 mg d'azithromycine par fiole. Les ingrédients non médicinaux incluent les suivants : acide citrique anhydre et d'hydroxyde de sodium pour ajustement au pH approprié. Une fois la solution reconstituée, chaque mL contient de l'isopropanolate d'azithromycine monohydrate équivalant à 100 mg d'azithromycine (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Consignes de reconstitution).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

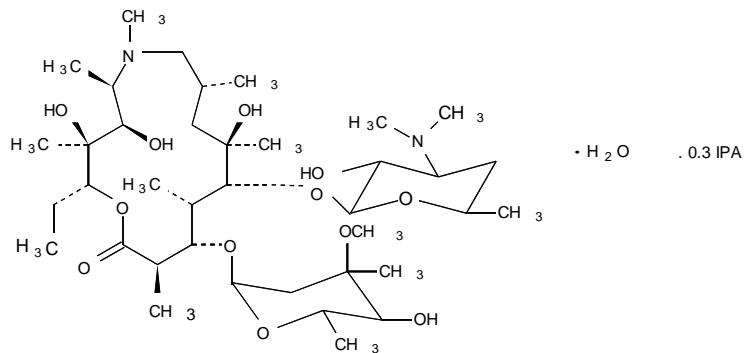
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : azithromycine (sous forme d'isopropanolate monohydrate)

Nom chimique : 9-désoxo-9a-aza-9a-méthyl-9a-homoérythromycine A monohydrate

Formule développée :



Formule moléculaire :

C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> · H<sub>2</sub>O · 0.3 IPA

Poids moléculaire :

779,04 g/mol

La description: L'isopropanolate d'azithromycine monohydraté est une poudre cristalline blanche sous forme de solvate. Il se compose principalement de monohydrate d'azithromycine et d'alcool isopropylique dans un rapport moléculaire de 10: 3; il ne contient pas moins de 2,6% et pas plus de 3,0% d'alcool isopropylique.

Solubilité

(à température ambiante) :

	<u>Solvant</u>	<u>Solubilité (mg / ml)</u>
Eau	0,226	
Méthanol	506,95	
Octanol	322,70	
Acétonitrile	188,73	
Chloroforme	669,22	
pH (50% de méthanol) :	9,6	
pK <sub>a</sub> :	9,3	
Coefficient de partage:	log P =3,5	

## ESSAIS CLINIQUES

### Biodisponibilité comparative :

Dans le cadre d'une étude des biodisponibilités menée chez des sujets volontaires en santé, on a mesuré et comparé les taux et les degrés d'absorption de l'azithromycine après l'administration de 500 mg d'azithromycine (2 comprimés d'Apo-Azithromycin ou 2 comprimés de Zithromax). Les résultats obtenus à partir des paramètres mesurés sont résumés ci-dessous :

Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité de l'azithromycine (dose : 2 x 250 mg) d'après des données mesurées à jeun en fonction du type d'azithromycine utilisé				
Paramètre	Apo-Azithromycin	Zithromax***	Rapport des moyennes (%)**)	Intervalle de confiance de 90% (%)
ASC <sub>0-72</sub> (ng•h/mL)	2884 3023 (30)	2662 2863 (36)	108.3	95,4 – 122,8
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	3484 3629 (29)	3239 3463 (35)	107.5	96,1 – 120,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	370 392 (36)	359 421 (63)	103.1	85,3 – 124,6
T <sub>max</sub> (h)*	2,66 (38)	2.80 (33)		
t <sub>½</sub> (h)*	30,6 (23)	29.3 (31)		

\* Moyennes arithmétiques (CV en %).  
 \*\* D'après l'estimation par les moindres carrés.  
 \*\*\* Zithromax est commercialisé par Pfizer Canada Inc. (Kirkland, Québec, Canada).

### 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 mené à double insu après répartition aléatoire 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 principal paramètre d'évaluation était le taux de guérison clinique entre le 21<sup>e</sup> et le 24<sup>e</sup> 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) pour le groupe azithromycine (traitement de 3 jours) et à 85 % (162/191) pour le groupe clarithromycine (traitement de 10 jours) (IC à 95 % pour le taux de guérison azithromycine-clarithromycine = -5,3 à 9,8) lors de la visite effectuée entre le 21<sup>e</sup> et le 24<sup>e</sup> jour.

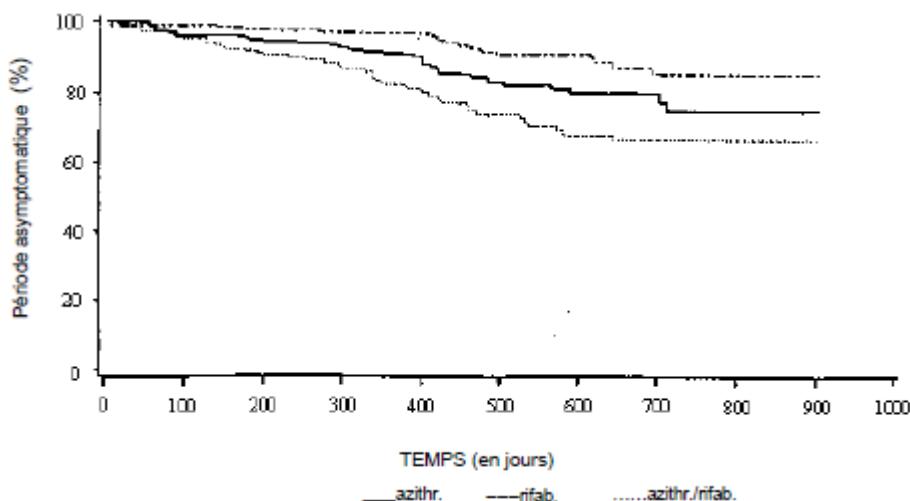
Les taux de guérison clinique à la visite effectuée entre le 21<sup>e</sup> et le 24<sup>e</sup> jour chez les patients évaluables sur le plan bactériologique, par agent pathogène, sont présentés ci-après.

<b>Taux de guérison clinique par agent pathogène initial</b>		
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 %)

#### **Prévention des infections disséminées à *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) chez les patients souffrant d'une infection à VIH à un stade avancé (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).**

On a mené deux essais cliniques, en mode à double insu après répartition aléatoire, chez des sujets dont le nombre de lymphocytes T4 était < 100/mcL. Au cours du premier essai, auprès de 182 sujets présentant 35 lymphocytes T4/mcL en moyenne, on a comparé l'azithromycine (1200 mg une fois par semaine) à un placebo. Dans le deuxième essai, on a administré au hasard soit de l'azithromycine (1200 mg une fois par semaine), soit de la rifabutine (300 mg par jour) ou les deux en concomitance à 723 sujets. On a décelé une moyenne de 51 lymphocytes T4/mcL. Les paramètres étudiés durant l'essai comprenaient les cas d'infection disséminée à MAI, la fréquence des infections disséminées à MAI d'importance clinique et l'abandon du traitement pour cause d'effets indésirables liés au médicament administré.

**APO-AZITHROMYCIN (d'isopropanolate d'azithromycine monohydrate)  
Temps écoulé avant l'apparition d'une infection disséminée à MAI**



### Présence de MAI dans le sang

Au cours du premier essai, l'analyse en intention de traiter comparant l'azithromycine au placebo a révélé que le risque de contracter une infection à MAI était de 50 % moins élevé chez les sujets ayant reçu de l'azithromycine que chez ceux qui avaient reçu le placebo ( $p = 0,004$ ). La fréquence cumulative des infections disséminées à MAI pour une période de un an a été de 8,25 % dans le groupe azithromycine et de 20,22 % dans le groupe témoin.

Dans le deuxième essai, l'analyse en intention de traiter comparant l'azithromycine, la rifabutine et l'association d'azithromycine et de rifabutine a révélé que le risque d'apparition de MAI dans le sang chez les sujets à qui on avait administré de l'azithromycine a également diminué de moitié par rapport à ceux qui avaient reçu de la rifabutine ( $p = 0,005$ ). Chez les sujets traités par l'azithromycine associée à la rifabutine, le risque a diminué des deux tiers environ, comparativement au risque associé à la rifabutine administrée seule ( $p < 0,001$ ). La fréquence cumulative des infections disséminées à MAI survenues au cours d'une période de un an a été de 7,62 % pour le groupe azithromycine, de 15,25 % pour le groupe rifabutine et de 2,75 % pour le groupe azithromycine-rifabutine.

Dans l'essai comparatif avec placebo, tous les isolats de MAI obtenus dans les 30 jours après l'administration de la dernière dose d'azithromycine ont été sensibles à cette dernière. Dans la deuxième étude, 2 des 23 isolats (8,7 %) provenant de sujets traités par l'azithromycine se sont révélés résistants à l'azithromycine, tandis qu'aucun des isolats provenant de sujets du groupe rifabutine n'a résisté à l'azithromycine ( $p = 0,14$ ). Aucun des isolats provenant des sujets traités en concomitance par l'azithromycine et la rifabutine ne s'est révélé résistant à l'azithromycine.

### Infections disséminées à MAI d'importance clinique

Outre la diminution de la fréquence de la bactériémie chez les sujets traités par l'azithromycine seule ou en association avec la rifabutine, on a aussi observé une diminution des signes et des symptômes accompagnant l'infection disséminée à MAI, comme la fièvre ou les sueurs nocturnes, la perte de poids et l'anémie.

### Abandon du traitement pour cause d'effets indésirables

Dans le premier essai, 8,2 % des sujets traités par l'azithromycine et 2,3 % des sujets ayant reçu le placebo ( $p = 0,121$ ) ont abandonné le traitement en raison d'effets défavorables. Par contre, dans le deuxième essai, plus de sujets traités en concomitance par l'azithromycine et la rifabutine (22,7 %) ont abandonné le traitement que de sujets traités uniquement par l'azithromycine (13,5 %;  $p = 0,026$ ) ou la

rifabutine (15,9 %).

## 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 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 de la concentration plasmatique est de 2,6 mcg•h/mL ( $ASC_{0-24}$ ) et de 3,7 mcg•h/mL ( $ASC_{0-48}$ ) et la concentration plasmatique minimale ( $C_{min}$ ) est de 0,05 mcg/mL. Ces valeurs correspondent à environ 38 %, 83 % et 52 % de celles qui sont observées à la suite d'une perfusion intraveineuse de 500 mg d'azithromycine sur une période de 3 heures ( $C_{max}$  : 1,08 mcg g/mL;  $C_{min}$  : 0,06 mcg g/mL;  $ASC_{0-24}$  : 5,0 mcg•h/mL). La concentration plasmatique de l'azithromycine sur 24 heures est donc plus élevée à la suite de son administration intraveineuse (*voir le tableau de données pharmacocinétiques sur les adultes sous 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<sup>er</sup> jour, suivis de 250 mg par jour du 2<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> 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<sup>er</sup> et 5<sup>e</sup> jours\***

	1 <sup>er</sup> jour	5 <sup>e</sup> 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<sup>er</sup> jour, suivis de 250 mg par jour du 2<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> 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 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<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> 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 des groupes, on a administré 1500 mg d'azithromycine en doses monoquotidiennes durant 5 jours (2 comprimés à 250 mg le 1<sup>er</sup> jour, suivis de 1 comprimé à 250 mg du 2<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> 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<sup>er</sup> jour dans les deux groupes de traitement, et légèrement plus élevées les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> jours dans le groupe recevant le traitement de 3 jours, ce qui porte à croire à une accumulation plasmatique minime de l'azithromycine durant les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> jours d'un traitement de 3 jours.

Paramètre pharmacocinétique (moyenne)	Traitement de 3 jours			Traitement de 5 jours	
	1 <sup>er</sup> jour	2 <sup>e</sup> jour	3 <sup>e</sup> jour	1 <sup>er</sup> jour	5 <sup>e</sup> jour
C <sub>max</sub> (sérum; mcg/mL)	0,310	0,446	0,383	0,290	0,182
ASC <sub>0-∞</sub> (sérum : mcg•hr/mL)		15,2			14,5
K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )		0,0101			0,0105
T <sub>1/2</sub> (sérum)		68,6 h			66,0 h

L'ASC<sub>0-∞</sub> moyenne a été semblable dans les deux groupes, avec un ratio ASC<sub>0-∞</sub> (3 jours)/ASC<sub>0-∞</sub> (5 jours) de 105 % (IC à 90 % = 93, 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 (ASC<sub>0-288</sub>) dans les leucocytes mononucléaires et polynucléaires après un traitement de 5 ou de 3 jours s'est révélée plus de 1000 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.

Dans le tableau ci-après, on compare les paramètres pharmacocinétiques de l'azithromycine après l'administration orale de doses uniques de 500 mg à ceux observés après une perfusion intraveineuse unique de 500 mg sur une période de 3 heures.

#### Paramètres pharmacocinétiques chez l'adulte après l'administration orale ou intraveineuse de 500 mg d'azithromycine

	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	C <sub>min</sub> (mcg/mL)	ASC <sub>0-24</sub> (mcg•h/mL)
Dose unique de 500 mg par voie orale	0,41	0,05	2,5
Dose unique de 500 mg par perfusion i.v. sur une période de 3 heures	1,08	0,06	5

La concentration plasmatique de l'azithromycine sur 24 heures est donc plus élevée à la suite de son administration intraveineuse. Bien qu'il n'ait pas été possible d'obtenir les concentrations tissulaires de l'azithromycine à la suite de son administration par perfusion intraveineuse, ces données portent à croire que ces concentrations seraient nettement plus élevées que celles observées à la suite de son administration orale.

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.

<b>Concentration de l'azithromycine après un traitement à la posologie recommandée, soit 500 mg (2 x 250 mg) le 1<sup>er</sup> jour, suivis de 250 mg par jour durant 4 jours</b>				
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**	9-18 180	4,5 0,93	0,03 0,006	150 155
Col de l'utérus***	19	2,8	0,04	70

\* On a prélevé l'échantillon 2 à 24 heures après la 1<sup>re</sup> 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.

Quand on a administré la suspension orale d'azithromycine à 200 mg/5 mL avec des aliments à 28 adultes en santé de sexe masculin, la vitesse d'absorption de l'azithromycine ( $C_{max}$ ) a augmenté de 56 %, mais le taux d'absorption (ASC) est demeuré inchangé.

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 seule dose 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'une dysfonction 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 de **azithromycin** de 1200 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 disponibilité absolue de deux comprimés **azithromycin** à 600 mg a atteint 34 %. L'administration de deux comprimés à 600 mg avec des aliments a entraîné une augmentation de la C<sub>max</sub> 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 USAGE CLINIQUE**.

#### **Bactéries à Gram positif**

*Staphylococcus aureus*  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

#### **Bactéries à Gram négatif**

*Haemophilus ducreyi*  
*Haemophilus influenzae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Neisseria gonorrhoeae*

## 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 comparatifs rigoureux.

## 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*

Activité de l'azithromycine contre le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) In vitro, l'azithromycine s'est révélée active contre les bactéries du complexe *Mycobacterium avium* (MAC). Elle s'est également avérée efficace contre les bactéries phagocytées du complexe *Mycobacterium avium* (MAC) en cultures cellulaires de macrophages d'humains et de souris.

## 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 tableau de sensibilité des agents pathogènes nosocomiaux et extra-hospitaliers. 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<sup>54,52</sup> (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 résultats reproductibles sur la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. L'une de ces techniques<sup>52,53</sup> exige l'emploi de concentrations d'inoculum normalisées. On imprègne des disques de papier de 15 mcg d'azithromycine pour évaluer la sensibilité des micro-organismes 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**

<b>Pathogène</b>	<b>Concentrations minimales inhibitrices (mcg/mL)</b>			<b>Diamètre de la zone (en mm) par la méthode des disques</b>		
	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
<i>Hæmophilus influenzae</i> <sup>a</sup>	≤ 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.

<sup>a</sup> 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 standard devrait donner les CMI indiquées dans le tableau 2. Pour la technique de diffusion avec un disque imprégné de 15 µg 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**

<b>Souche servant au contrôle de la qualité</b>	<b>Concentration minimale Inhibitrice (mcg/mL)</b>	<b>Diffusion sur le disque (diamètre de la zone en mm)</b>
<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

<b>Études sur la toxicité de l'azithromycine administrée par voie orale et intrapéritonéale à des souris et à des rats</b>			
<b>Voie d'administration</b>	<b>Espèce</b>	<b>Sexe</b>	<b>DL<sub>50</sub></b> (mg d'azithromycine base/kg)
orale	souris	M	3000
orale	souris	F	4000
orale	rats	M	> 2000
orale	rats	F	> 2000
orale	rats nouveau-nés	M	> 1000
orale	rats nouveau-nés	F	> 1000
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 morts se sont produites en l'espace de 1 à 2 heures; en général, la mort est survenue moins de 48 heures après l'administration. Aux doses élevées, les souris ont présenté les signes suivants avant de mourir : convulsions myocloniques, perte du réflexe de redressement, halètement et blêmississement.

L'autopsie des souris et des rats morts après l'administration intrapéritonéale 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 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 5000 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.

Chez les animaux de laboratoire, 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'échelle cellulaire à l'apparition d'une phospholipidose (complexes lysosomiaux phospholipides-médicament). 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 thérapeutique. 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 <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>Administration par voie ORALE — animaux adultes</b>					

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 (ALAT, ASAT, 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'ALAT 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 sinusoides.</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 le 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 1 rat/8 à doses moyennes et des canaux biliaires chez 1 rat/8 à fortes doses. On a décelé aussi une dégénérescence graisseuse dans le foie de 5 rats/8 à doses moyennes et de 6 rats/8 à fortes doses. Le mégacæcum a régressé après l'arrêt du traitement.</p>
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 (ALAT et ASAT) proportionnelle à la dose. On a observé une hausse des taux de phosphatase alcaline, de <math>\gamma</math>-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 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>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
rat (adulte)	orale (gavage)	40 (10 jours de traitement - 10 jours de repos)	15/sexe	190-193 jours + réversibilité	À toutes les doses, on a observé une légère hausse sporadique de l'ASAT et de l'ALAT durant et après le traitement. On n'a décelé aucun signe de phospholipidose.
		0 (en mode continu) 10 (en mode continu) 20 (en mode continu)	25/sexe		
chien (adulte)	orale (gavage)	40 (10 jours de traitement - 10 jours de repos)	4/sexe	190 jours	On a observé des hausses sporadiques du taux d'ALAT aux doses de 20 et de 40 mg/kg.
		0 10 20	4/sexe + 2/sexe + 2/sexe	+ réversibilité 1 mois 2 mois	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 le traitement, 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.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
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 du chimisme sanguin, incluant une hausse notable du taux des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LAP, SDH, <math>\gamma</math>-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 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>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
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 administration continue d'azithromycine.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>Administration par voie ORALE — animaux nouveau-nés</b>					
<b>Toxicité subaiguë — RATS nouveau-nés</b>					
rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	orale (gavage)	0 10 20  40	10/sexe  10/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas)  10 jours (du 4 <sup>e</sup> au 13 <sup>e</sup> jour après la mise bas)	On n'a observé aucun signe clinique relié au traitement. Le 7 <sup>e</sup> jour, ainsi que du 13 <sup>e</sup> au 22 <sup>e</sup> 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 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> 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 vif.  À l'issue du traitement, 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 cet essai, 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 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> 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.  On n'a observé aucun signe clinique de toxicité.  Le traitement 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 un des mâles ayant reçu la dose faible.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
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 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> 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 plasma, le foie et le cerveau était proportionnelle à la dose; c'est dans le foie qu'elle était le plus élevée, suivi du cerveau; c'est dans le plasma qu'elle était le 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 plasma, le foie et le cerveau avaient nettement diminué. Alors que l'azithromycine était encore décelable dans le foie et le cerveau, en général, dans le plasma, 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 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 microscope 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>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>Toxicité subaiguë — CHIENS nouveau-nés</b>					
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 la litière 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<sup>e</sup> et 28<sup>e</sup> ou 30<sup>e</sup> jours de celle-ci, on a prélevé des échantillons de sang, afin de dresser un portrait clinico-pathologique de chaque animal. On en a prélevé également pour déterminer la concentration plasmatique de l'azithromycine, les 2<sup>e</sup> et 22<sup>e</sup> ou 24<sup>e</sup> jours. À la fin du traitement, on a procédé à un examen ophtalmologique. Le 35<sup>e</sup> ou 37<sup>e</sup> 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 de poids 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 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<sup>e</sup> jour que le 2<sup>e</sup> jour. Comme dans le cas des études précédentes chez d'autres animaux, la microscopie 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 10 mg/kg, les effets étaient minimes ou modérés. On n'a pas observé de phospholipidose dans le foie, ni dans le 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 plasma, l'ordre d'importance des concentrations moyennes étant : plasma = cerveau &lt; yeux &lt; reins &lt; foie = rate.</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>Toxicité subaiguë — CHIENS nouveau-nés</b>					
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. Un mois après le traitement, 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>À l'issue de la période de repos d'un mois, la concentration tissulaire d'azithromycine 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<sup>e</sup> et le 11<sup>e</sup> 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>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>Administration INTRAVEINEUSE — animaux adultes</b>					
rat (adulte)	i.v.	10 20  20 (tous les 2 jours)	10/sexe	14 jours	Aucun effet indésirable
chien (adulte)	i.v.	10 20  10 (tous les 2 jours)	3/sexe	14 jours	Aucun effet indésirable à 3 exceptions près dans les 2 premiers groupes.  À fortes doses, on a observé une hausse sporadique des taux sériques des enzymes hépatiques chez 2 femelles/3; le taux sérique de la phosphatase alcaline a augmenté graduellement chez une femelle recevant 10 mg/kg/jour. On a décelé une phospholipidose se traduisant par une accumulation de macrophages vacuolaires dans le chorion de la vésicule biliaire et dans le centre germinal des ganglions lymphatiques mésentériques des chiens recevant 20 mg/kg/jour.
rat (adulte)	i.v.	5 10 20	10/sexe	1 mois (36 à 39 jours)	Chez tous les rats ayant reçu de fortes doses et chez 13 rats/20 du groupe à moyennes doses, on a observé une phospholipidose minime dans l'épithélium des gros canaux biliaires ainsi qu'au point d'injection dans la queue chez un rat ayant reçu de fortes doses.
chien (adulte)	i.v.	5 10 20	3/sexe	1 mois (36 jours)	On a observé une légère élévation de l'ALAT chez 4 chiens/6 ayant reçu de fortes doses, ainsi qu'une légère hausse de l'activité de la phosphatase alcaline sérique. On a décelé également une légère hausse de l'ALAT chez un animal traité à faibles doses et chez un témoin. À fortes doses, les altérations histologiques se limitaient à la présence d'une phospholipidose. Un chien ayant reçu 10 mg/kg a également présenté une phospholipidose minime dans les gros canaux biliaires. À la dose de 5 mg/kg/jour, on n'a décelé aucun signe de phospholipidose.
<b>TOXICOLOGIE EXPLORATOIRE SPÉCIFIQUE</b>					
rat	orale (gavage)	10 0 40 200 chloroquine (25)	5/sexe 10/sexe  10/sexe	5 jours	Afin d'évaluer la réversibilité, on a interrompu durant 23 jours le traitement 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. On a observé des éléments myéliniques dans le foie, les canaux biliaires et l'épithélium pigmentaire de la rétine. Chez un animal du groupe 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 ( $p < 0,05$ ).

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
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 ( $> 4000 \mu\text{g/g}$ ) 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 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 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 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>	oral	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.
<b>TOXICOLOGIE SPÉCIFIQUE</b>					
lapin	i.m.	0 200 400 (dose unique)	3/sexe	3 jours et 7 jours (observation)	L'injection des 2 doses d'azithromycine en solution a 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.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
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 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 <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>FERTILITÉ ET REPRODUCTIBILITÉ</b>					
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).
<b>EFFET SUR LA FERTILITÉ DES MÂLES OU DES FEMELLES</b>					
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 grossesse 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 toxicité chez le fœtus

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
souris	orale (gavage)	0 10 20 40	20	du 6 <sup>e</sup> au 13 <sup>e</sup> 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 tératogénèse.
souris	orale (gavage)	0 50 100 200	20	du 6 <sup>e</sup> au 13 <sup>e</sup> 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 tératogénèse.
rat	orale (gavage)	0 10 20 40	20	du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> 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 tératogénèse.
rat	orale (gavage)	0 50 100 200	20	du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> 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 de poids 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 limite sans effets notables.
<b>EFFETS PÉRINATALS</b>					
rat	orale (gavage)	0 10 20 40	15	voir ci-contre	L'azithromycine administrée du 15 <sup>e</sup> jour p.i. <sup>†</sup> 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 rats.  † p.i. : post-insémination
rat	orale (gavage)	0 50 100 200	20	voir ci-contre	L'azithromycine administrée du 15 <sup>e</sup> jour p.i. <sup>†</sup> 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 de poids et du développement postnatal des rats 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/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
rat	orale	0 10 20 40	10/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas) 10 jours (du 4 <sup>e</sup> au 13 <sup>e</sup> 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 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> 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 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> 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 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas) + réversibilité	<p>La croissance et le développement de tous les animaux se sont révélés normaux. Tous les animaux de chaque groupe ont été exposés de façon systématique à l'azithromycine comme le démontre la concentration du médicament mesurée dans le plasma, 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 (&lt; 0,01 µg/mL). En outre, la concentration d'azithromycine dans le foie, le cerveau et le plasma 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 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 choroides. 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 mammaliennes *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 mcg/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 mammaliennes :** 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 entre 36 et 360 mcg/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 mcg/mL, en présence d'enzymes microsomiques hépatiques de rat, et 7,5 mcg/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 antigène.