

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr Zmax SR\***

Granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale

(sous forme de dihydrate d'azithromycine)

2 g d'azithromycine (sous forme anhydre)

Antibiotique

Pfizer Canada inc.  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision : 27 juin 2014

N° de contrôle : 173319

\* M.C. de Pfizer Products Inc.  
Pfizer Canada inc., licencié 2014

Licence accordée par Pliva, Zagreb, Croatie

## **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 .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	13
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION .....	17
SURDOSAGE .....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	19
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	23
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	23
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>24</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	24
ESSAIS CLINIQUES .....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	29
MICROBIOLOGIE .....	32
TOXICOLOGIE .....	36
BIBLIOGRAPHIE .....	54
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>56</b>

## Pr Zmax SR

Granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale – 2 g d'azithromycine (sous forme de dihydrate d'azithromycine anhydre)	Saccharose et sodium Voir <i>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</i> pour connaître la liste complète des ingrédients.

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) est indiqué pour le traitement des infections des voies respiratoires énumérées ci-après, attribuables aux souches sensibles des micro-organismes spécifiés.

Les exacerbations bactériennes de bronchite chronique dues à *Hæmophilus influenzae*, à *Moraxella catarrhalis* ou à *Streptococcus pneumoniae*

Les sinusites bactériennes aiguës dues à *Hæmophilus influenzae*, à *Moraxella catarrhalis* ou à *Streptococcus pneumoniae*

Les pneumonies extra-hospitalières d'intensité légère causées par *Chlamydia pneumoniae*, *Hæmophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* ou *Streptococcus pneumoniae*

Il est déconseillé d'administrer de l'azithromycine aux patients souffrant de pneumonie chez qui on juge qu'ils ne peuvent recevoir d'antibiothérapie sans être hospitalisés, en raison du caractère modéré ou grave de leur 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 et affections sous-jacentes notables pouvant compromettre la capacité de lutter contre l'infection (notamment, chez les patients immunodéprimés ou atteints d'asplénie fonctionnelle).

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de Zmax SR et des autres antibiotiques, il convient d'utiliser Zmax SR 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.

Comme certaines souches de micro-organismes sont résistantes à l'azithromycine, il convient, lorsque c'est possible et avant même d'administrer le traitement par Zmax SR, d'effectuer les prélèvements appropriés, puis les cultures, les antibiogrammes et les analyses sérologiques nécessaires, afin de déterminer le micro-organisme en cause et sa sensibilité à l'azithromycine. On peut toutefois amorcer le traitement par Zmax SR avant de connaître les résultats des épreuves. On modifiera le traitement antibiotique au besoin, en fonction des résultats obtenus.

Personnes âgées (> 65 ans) : Au cours des essais cliniques sur Zmax SR, 17 % des patients étaient âgés d'au moins 65 ans, et 5 %, de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, on n'a noté aucune différence au chapitre de l'innocuité et de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes.

Enfants (< 18 ans) : Il est déconseillé d'utiliser Zmax SR chez des personnes de moins de 18 ans.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'ictère cholestatique 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 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 l'azithromycine (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Des réactions allergiques peuvent survenir pendant ou peu après un traitement par l'azithromycine. Malgré un traitement initial efficace des symptômes d'allergie, ces derniers sont réapparus dès l'abandon du traitement symptomatique chez certains patients, même s'ils ne prenaient plus d'azithromycine; leur état a requis de longues périodes de surveillance et un traitement symptomatique. En cas de réaction allergique, on devrait donc interrompre l'administration de l'antibiotique et établir un traitement approprié. Les médecins doivent tenir compte du fait que les symptômes d'allergie peuvent réapparaître lorsqu'on interrompt le traitement symptomatique.

L'emploi d'azithromycine avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicament-médicament. Veuillez consulter la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** 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 Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) chez les patients

souffrant de dyslipidoses (p. ex., maladies de Tay-Sachs et de Niemann-Pick), on déconseille l'emploi de Zmax SR chez ces patients.

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

Une neutropénie marquée (nombre de globules blancs  $< 1000/\text{mm}^3$ ) pourrait avoir un effet défavorable sur la distribution de l'azithromycine et sur 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. Aucune des études sur Zmax SR n'a porté sur des patients présentant une neutropénie marquée; l'efficacité et l'innocuité du produit n'ont donc pas été établies pour cette population particulière.

On a rapporté une sténose hypertrophique du pylore chez deux bébés prématurés de la même fratrie qui avaient reçu un traitement postnatal par l'azithromycine; bien qu'on n'ait pu mettre en évidence de lien causal entre l'affection et le médicament, il est théoriquement possible qu'une corrélation existe.

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.

Un flacon de Zmax SR renferme 19,36 g de saccharose. L'emploi du médicament n'est donc pas recommandé pour les patients présentant les rares problèmes héréditaires que sont l'intolérance au fructose, la malabsorption du glucose-galactose et le déficit en sucrase-isomaltase. Par ailleurs, les patients diabétiques doivent se préoccuper de la teneur en sucre de Zmax SR.

Un flacon de Zmax SR renferme 148 mg de sodium.

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

On n'a pas mené d'essais à long terme chez l'animal, afin d'évaluer les effets cancérigènes 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, ce 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 facteurs de risque de torsades de pointes incluent les états suivants :

- antécédents de torsades de pointes;
- syndrome du QT long congénital ou QT long documenté;
- traitement en cours par un médicament reconnu pour allonger l'intervalle QT, tel qu'un antiarythmique de classe IA ou III, un antipsychotique, un antidépresseur ou une fluoroquinolone;

- déséquilibre électrolytique, en particulier hypokaliémie et hypomagnésémie;
- bradycardie, arythmie ou insuffisance cardiaque d'importance clinique;
- les personnes âgées pourraient être plus susceptibles de présenter des effets sur l'intervalle QT associés au médicament;
- exposition à une concentration plasmatique d'azithromycine élevée (p. ex., lorsque l'azithromycine est administrée par voie intraveineuse ou en cas d'insuffisance hépatobiliaire).

Des manifestations indésirables associées à l'intervalle QT peuvent se produire chez certains patients prenant de l'azithromycine. Depuis 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 – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit*). 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, suivi d'un retour 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 un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 10 mL/min qui ont reçu l'azithromycine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale*).

### ***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 morbimortalité. 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*).

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

On n'a ni établi l'innocuité et l'efficacité de Zmax SR ni déterminé sa pharmacocinétique en présence de dysfonction hépatique. D'après les études qui ont porté sur les préparations à libération immédiate, il n'est pas nécessaire de régler la posologie de Zmax SR chez les patients souffrant d'une dysfonction hépatique légère ou modérée. L'emploi de l'azithromycine n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prudence s'impose lorsqu'il s'agit de prescrire Zmax SR à des patients présentant une altération de la fonction hépatique (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique**).

### **Hépatotoxicité**

On a rapporté des 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. Des cas d'anomalies de la fonction hépatique, d'hépatite, d'ictère cholestatique, de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique ont été signalés, certaines de ces réactions ayant entraîné la mort. Le traitement par l'azithromycine doit être arrêté immédiatement en présence de signes et de symptômes d'hépatite (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

### **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 Zmax SR en présence de dysfonction rénale. Aucun réglage posologique n'est recommandé pour les patients dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) se situe entre 10 et 80 mL/min. Par contre, la prudence est de mise chez les patients dont le DFG est inférieur 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 un DFG < 10 mL/min, la moyenne de la C<sub>max</sub> 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 19 sujets concernés). Chez les patients dont le DFG 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 (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil digestif**).

### **Sensibilité/résistance**

Prescrire Zmax SR 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.

### **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*).

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte. Il ne faut administrer Zmax SR à la femme enceinte que si les bienfaits escomptés pour cette dernière l'emportent sur les risques pour le fœtus. Durant des essais menés 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 µg/mL (*voir TOXICOLOGIE*).

#### **Femmes qui allaitent**

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 allaitaient 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 Zmax SR à la femme qui allaite que si les bienfaits escomptés pour cette dernière l'emportent sur les risques pour le nourrisson. L'azithromycine peut s'accumuler dans le lait maternel après un certain temps même si le traitement par Zmax SR ne comporte qu'une seule dose. La mère qui allaite doit exprimer et jeter son lait pendant le traitement par Zmax SR.

**Enfants (< 18 ans) :** L'emploi de Zmax SR n'est pas recommandé chez des personnes de moins de 18 ans.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

Durant les études cliniques déterminantes de phase III, 23 % des patients traités par Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) ont subi des effets indésirables qui, de l'avis du chercheur, avaient un lien possible, probable ou certain avec Zmax SR. Les plus fréquents, chez les adultes ayant reçu une dose unique de 2 g de Zmax SR, ont été la diarrhée ou les selles molles, les nausées, la douleur abdominale, les céphalées et les vomissements.



Dans la plupart des cas, les réactions digestives, d'intensité légère à modérée, se sont produites le jour de la prise du médicament et se sont résorbées en 1 ou 2 jours. Dans les résultats regroupés des études sur Zmax SR, les abandons d'étude en raison d'effets indésirables liés au traitement étaient comparables entre les sujets traités par Zmax SR (0,2 %, 3/1292) et ceux des groupes de comparaison (0,5 %, 6/1304).

### **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.*

Les réactions indésirables médicamenteuses (effets indésirables) sont des manifestations qui surviennent ou qui s'aggravent et qui, de l'avis du chercheur, ont un lien possible, probable ou certain avec le médicament à l'étude. Les effets indésirables possibles de Zmax SR ont été relevés de diverses sources; il s'agit de réactions indésirables : i) observées au cours des essais cliniques déterminants portant sur l'emploi de Zmax SR; ii) observées au cours d'autres essais sur Zmax SR, y compris pour d'autres indications et au sein d'autres populations; ou iii) survenues lors de l'emploi de préparations d'azithromycine à libération immédiate, mais non observées au cours des essais cliniques sur Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale).

Le tableau 1 présente les effets indésirables médicamenteux observés le plus souvent au cours des 5 essais cliniques comparatifs déterminants de phase III, menés à double insu sur Zmax SR.

**Tableau 1. Effets indésirables éprouvés par 1 % ou plus des adultes traités par Zmax SR au cours des essais cliniques déterminants (résultats regroupés de 5 études)**

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Zmax SR (%) (n = 1292)	Tous les agents de comparaison <sup>a</sup> (%) (n = 1304)
Patients pour qui la fréquence ≥ 1 %		22,8	17,6
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhée	10,9	4,8
	Nausée	3,9	2,1
	Douleur abdominale	2,7	2,1
	Vomissements	1,1	0,7
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	1,3	0,6

<sup>a</sup>Les agents de comparaison étaient la lévofloxacine, la clarithromycine à libération prolongée et l'azithromycine (traitement de 3 jours).

### **Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (fréquence < 1 %)**

Les effets indésirables ci-après se sont manifestés au cours des essais cliniques déterminants sur Zmax SR chez moins de 1 % des adultes traités par ce médicament.

**Tableau 2. Effets indésirables éprouvés par moins de 1 % des adultes traités par Zmax SR au cours des essais cliniques déterminants (résultats regroupés de 5 études)**

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, éosinophilie
Affections cardiaques	Palpitations
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Trouble auditif, vertige
Affections oculaires	Altération de la vue
Affections gastro-intestinales	Selles molles, flatulence, dyspepsie, gastrite, constipation, sécheresse de la bouche, éructation, dysphagie, sialorrhée, ulcères buccaux, dysgueusie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur, douleur thoracique, œdème périphérique, œdème du visage, malaise, œdème, pyrexie
Infections et infestations	Mycose, vaginite, candidose buccale, pneumonie, rhinite, infection bactérienne, gastro-entérite, pharyngite
Investigations	Hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux sanguin de phosphatases alcalines
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleur dorsale, douleur cervicale, myalgie, arthrose
Affections du système nerveux	Paresthésie, étourdissements
Affections psychiatriques	Insomnie
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie, douleur aux reins
Affections des organes de reproduction et du sein	Métrorragie, trouble testiculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Trouble respiratoire, épistaxis, dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruptions, prurit, hyperhidrose, dermatite, érythrodermie exfoliative, sécheresse de la peau, urticaire
Affections vasculaires	Bouffée de chaleur

Autres effets indésirables médicamenteux survenus au cours d'essais non déterminants sur Zmax SR

**Tableau 3. Effets indésirables survenus chez au moins un patient sous Zmax SR au cours des essais non déterminants sur Zmax SR, mais non durant les essais déterminants**

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections cardiaques	Tachycardie, syncope
Affections oculaires	Conjonctivite, cataracte
Affections gastro-intestinales	Distension abdominale, selles anormales, chéilite, stomatite, crampes abdominales, troubles dentaires, colite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, frissons, fatigue, irritabilité, soif
Affections hépatobiliaires	Hépatite
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité
Infections et infestations	Mycose cutanée, grippe, bronchite, zona, otite moyenne
Investigations	Hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux de gamma-glutamyltransférase

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation de l'appétit
Affections du système nerveux	Somnolence, hyperkinésie
Affections psychiatriques	Agitation, instabilité émotionnelle, hostilité, nervosité
Affections du rein et des voies urinaires	Anomalies urinaires
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux, douleur oropharyngienne
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythème polymorphe
Affections vasculaires	Hémorragie

Effets indésirables survenus durant le traitement par l'azithromycine à libération immédiate, mais non durant le programme d'essais cliniques sur Zmax SR

Le tableau 4 énumère les effets indésirables signalés chez des patients ayant reçu d'autres formes d'azithromycine (comprimés à libération immédiate, solution orale, solution pour perfusion intraveineuse) mais non au cours des essais cliniques sur Zmax SR (déterminants ou non).

**Tableau 4. Effets indésirables signalés lors des essais cliniques déterminants sur l'azithromycine à libération immédiate, mais non dans le cas de Zmax SR**

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène*, perte d'acuité auditive*
Affections gastro-intestinales	Entérite, œsophagite, selles molles, inflammation des muqueuses, rectorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation locale au point de perfusion, douleur au point de perfusion
Affections hépatobiliaires	Anomalie de la fonction hépatique, ictère, ictère cholestatique
Affections du système immunitaire	Œdème angioneurotique
Infections et infestations	Mycose
Investigations	Résultats anormaux à l'exploration hépatique, hausse du taux d'aminotransférase
Affections du rein et des voies urinaires	Néphrite, fréquence mictionnelle accrue
Affections des organes de reproduction et du sein	Ménorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme, épanchement pleural
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eczéma, photosensibilité, changement de couleur de la peau
Affections vasculaires	Hypertension

\* Les troubles de l'audition ont été associés à une utilisation prolongée de fortes doses d'azithromycine à libération immédiate au cours des études cliniques; dans la majorité des cas qui ont pu faire l'objet d'un suivi, on a constaté que ces effets étaient réversibles.

**Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

Le tableau 5 présente la fréquence des résultats hors limites aux analyses hématologiques et biologiques standard, chez les patients qui ont reçu Zmax SR au cours des essais déterminants sur ce produit et qui avaient des valeurs normales au départ.

**Tableau 5. Anomalies des résultats d'analyses hématologiques et biologiques survenues chez ≥ 1 % des adultes traités par Zmax SR lors des essais cliniques déterminants**

Paramètre	Critère*	n évalués	%
-----------	----------	-----------	---

Augmentation du nombre de basophiles	> 1,2 LSN	623	3,9
Diminution du taux sanguin de bicarbonates	< 0,9 LIN	522	1,1
Augmentation du nombre d'éosinophiles	> 1,2 LSN	644	3,6
Diminution du nombre de lymphocytes	< 0,8 LIN	401	4,7
Augmentation du nombre de lymphocytes	> 1,2 LSN	401	1,2
Augmentation du nombre de monocytes	> 1,2 LSN	617	1,5
Diminution du nombre de neutrophiles	< 0,8 LIN	445	1,1

\* À l'extérieur des limites supérieure (LSN) ou inférieure (LIN) de la normale

Le tableau 6 présente des anomalies d'importance clinique, dénotant une toxicité de grade 3 ou 4 selon la classification CTC (*Common Toxicity Criteria*), relevées chez des adultes traités par Zmax SR dans le cadre des études déterminantes sur ce produit et dont les valeurs étaient normales au départ.

**Tableau 6. Anomalies d'importance clinique des résultats d'analyses hématologiques et chimiques chez des adultes traités par Zmax SR lors des essais cliniques déterminants**

<b>Analyse</b>
Dosage de l'alanine aminotransférase (hausse)
<b>Dosage de l'aspartate aminotransférase (hausse)</b>
Dosage de l'hémoglobine (baisse)
Hyperglycémie
Hypochlorémie
Hyponatrémie
Numération des lymphocytes (baisse)
Numération des neutrophiles (baisse)
Numération des globules blancs (baisse)

### **Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans certaines situations où la relation de cause à effet est incertaine (p. ex., étude sans insu, usage commercial) ou encore, chez des patients qui ont reçu de l'azithromycine durant de longues périodes à 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.

**Tableau 7. Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit chez des patients traités par de l'azithromycine**

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Agranulocytose, anémie hémolytique, thrombopénie
<b>Affections cardiaques</b>	Arythmie (y compris tachycardie ventriculaire) et palpitations; on a rapporté des cas de prolongement de l'intervalle QT et de torsades 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 – Système cardiovasculaire</i> ).
<b>Affections congénitales, familiales et génétiques</b>	Sténose du pylore
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Troubles de l'audition (y compris surdité et vertiges) <sup>a</sup> , acouphène
<b>Affections oculaires</b>	Altération de la vue
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Constipation, diarrhée, pancréatite, changement de couleur de la

	langue, vomissements, agueusie, dysgueusie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Asthénie, fatigue, œdème
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Hépatite fulminante, hépatite, anomalies de la fonction hépatique, ictère cholestatique; on a également rapporté des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique qui ont entraîné la mort ( <i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité</i> ).
<b>Affections du système immunitaire</b>	Réaction anaphylactique (parfois mortelle; <i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i> ), maladie sérique, œdème angioneurotique
<b>Infections et infestations</b>	Colite pseudomembraneuse, vaginite
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Déshydratation, diminution de l'appétit, hypoglycémie
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	Arthralgie, myalgie, myasthénie grave
<b>Affections du système nerveux</b>	Anosmie, convulsions, étourdissements, hypoesthésie, parosmie, paresthésie, hyperactivité psychomotrice, syncope
<b>Affections psychiatriques</b>	Agressivité, agitation, anxiété, nervosité, délire, hallucinations
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Syndrome néphrotique, insuffisance rénale aiguë, néphrite tubulo-interstitielle
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Érythrodermie exfoliative, érythème polymorphe, réaction de photosensibilité, prurit, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse), urticaire, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS ( <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> ) ( <i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i> )
<b>Affections vasculaires</b>	Hypotension, vascularite

<sup>a</sup> Des troubles de l'audition (entre autres, perte d'acuité auditive, surdité ou acouphène) ont été signalés par certains patients sous azithromycine. Bon nombre d'entre eux ont été associés à une utilisation prolongée de fortes doses d'azithromycine au cours des études expérimentales. Dans la majorité des cas qui ont pu faire l'objet d'un suivi, on a constaté que ces effets étaient réversibles.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

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

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

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

### **Interactions médicament-médicament**

On a étudié les interactions possibles de Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) et des antiacides. Toutes les autres études de cette nature ont porté sur des préparations à libération immédiate (capsules et comprimés, doses variant entre 500 et 1200 mg) donnant lieu à une exposition totale comparable à l'azithromycine.

<b>Tableau 8. Interactions entre l'azithromycine et d'autres médicaments</b>	
<b>Médicament pris en concomitance</b>	<b>Effet pharmacologique de l'administration concomitante</b>
<b>Antiacides</b>	L'administration du granulé d'azithromycine à libération prolongée et d'une dose unique de 20 mL d'un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium (MAALOX® Ordinaire) n'a pas eu d'effet sur la vitesse ou le degré d'absorption de l'azithromycine.
<b>Anticoagulants oraux de type coumarinique</b>	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>Carbamazépine</b>	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 l'azithromycine à libération immédiate.
<b>Cétirizine</b>	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>	Au cours d'une étude portant sur les effets d'une dose unique de cimétidine, l'administration de cimétidine deux heures avant l'azithromycine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'azithromycine à libération immédiate.
<b>Cyclosporine</b>	Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique effectuée auprès de volontaires en bonne santé qui ont reçu 500 mg par jour d'azithromycine à libération immédiate par voie orale pendant 3 jours, puis une dose unique de 10 mg/kg de cyclosporine par voie orale, on a noté une nette augmentation de la $C_{max}$ et de l' $ASC_{0-5}$ de la cyclosporine. Par conséquent, 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>	Des doses quotidiennes de 1200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'ont pas modifié la pharmacocinétique de la didanosine.
<b>Éfavirenz</b>	L'éfavirenz, administré à raison de 400 mg pendant 7 jours, a entraîné une augmentation de 22 % de la $C_{max}$ de l'azithromycine, administrée à raison d'une dose unique de 600 mg. L'ASC de l'azithromycine n'a pas été affectée. L'administration d'une dose unique de 600 mg d'azithromycine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de

	l'éfavirenz, administré à raison de 400 mg pendant 7 jours.
<b>Fluconazole</b>	L'administration d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'a pas modifié la pharmacocinétique du fluconazole, administré par voie orale à raison d'une dose unique de 800 mg. L'exposition totale à l'azithromycine (1200 mg) et sa demi-vie sont demeurées inchangées, et la C <sub>max</sub> de l'azithromycine a subi une baisse négligeable sur le plan clinique (18 %).
<b>Indinavir</b>	L'administration d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine n'a eu aucun effet notable sur la pharmacocinétique de l'indinavir (à 800 mg 3 f.p.j. pendant 5 jours).
<b>Inhibiteurs de la glycoprotéine P</b>	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>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</b>	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, des rapports de pharmacovigilance font état de cas de rhabdomyolyse chez des patients prenant de l'azithromycine et des statines en concomitance.
<b>Midazolam</b>	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.
<b>Nelfinavir</b>	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.) s'est soldée par 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> du nelfinavir n'a pas été affectée. 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.) s'est également soldée par une augmentation de l'ASC moyenne de l'azithromycine de 113 %, et de sa C <sub>max</sub> moyenne, de 136 %. Dans les cas où Zmax SR est administré conjointement avec du nelfinavir, on ne recommande pas d'ajuster la dose de Zmax SR; cependant, on conseille de surveiller étroitement les patients pour déceler, le cas échéant, les effets indésirables connus de l'azithromycine.
<b>Rifabutine</b>	L'administration concomitante d'azithromycine et de rifabutine n'a pas modifié la concentration plasmatique de ces médicaments. On a observé des cas de neutropénie chez des patients recevant de l'azithromycine et de la rifabutine. 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>	Chez des volontaires sains de sexe masculin, on n'a relevé aucune donnée indiquant un effet statistiquement significatif de l'azithromycine à libération immédiate (500 mg/jour durant 3 jours) sur l'ASC, la $C_{max}$ , le $T_{max}$ , la constante de la vitesse d'élimination ou la demi-vie subséquente du sildénafil ou de son principal métabolite circulant.
<b>Théophylline</b>	L'administration concomitante de macrolides et de théophylline est associée à une hausse de la concentration plasmatique de la théophylline. Cependant, l'azithromycine n'a pas altéré la pharmacocinétique de la théophylline administrée en une seule dose par perfusion intraveineuse ou en doses orales multiples, à raison de 300 mg toutes les 12 heures. Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a rapporté un cas de tachycardie supraventriculaire associée à une hausse de la concentration plasmatique de théophylline, survenue peu après l'amorce d'un traitement par l'azithromycine. D'ici à ce que l'on dispose de données plus exhaustives, la prudence dicte une surveillance attentive de la concentration plasmatique de la théophylline chez les patients qui reçoivent de l'azithromycine et de la théophylline en concomitance.
<b>Triméthoprime/sulfaméthoxazole</b>	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>	Des doses uniques de 1 g et des doses multiples de 1200 mg ou de 600 mg d'azithromycine à libération immédiate n'ont pas modifié la pharmacocinétique plasmatique ni l'excrétion urinaire de la zidovudine et de son métabolite glucuroconjugué. Cependant, l'administration de l'azithromycine a augmenté la concentration de la zidovudine phosphorylée (le métabolite responsable de l'action clinique) dans les mononucléaires du sang circulant.

### 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 Zmax SR, 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.



<b>Tableau 9. Agents administrés en concomitance</b>	
<b>Agent administré en concomitance</b>	<b>Effet observé à la suite de l'administration concomitante d'azithromycine</b>
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 un substrat de la glycoprotéine P tel que la digoxine sont administrées simultanément, il faut envisager la possibilité que les concentrations sériques de digoxine augmentent. Il faut exercer une surveillance clinique et, si possible, procéder au dosage sérique de la digoxine, pendant et après le traitement par l'azithromycine.
Disopyramide	On a observé une augmentation des effets pharmacodynamiques de ce produit.
Ergot (ergotamine ou 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 ( <i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i> ).
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**

Lorsque des sujets bien portants ont pris une dose de 2 g de Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) après un repas riche en matières grasses, le pic de concentration sérique et l'exposition générale ont augmenté (respectivement de 115 % et de 23 %). Quand la prise du médicament a suivi un repas standard, le pic de concentration sérique a augmenté de 119 %, mais l'exposition générale n'a pas changé.

### **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

#### **Considérations posologiques**

Il faut informer les patients qu'ils doivent prendre Zmax SR l'estomac vide (au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas).

**Une dose unique de 2 g de Zmax SR n'est pas bioéquivalente à une dose unique de 2 g d'azithromycine à libération immédiate (comprimés ou poudre pour suspension orale); ces deux doses ne sont donc pas interchangeables.**

En raison de caractéristiques pharmacocinétiques différentes, il n'y a pas de bioéquivalence ni de substitution possible entre une dose unique de 2 g de Zmax SR et n'importe lequel des traitements à base d'azithromycine à libération immédiate pour la voie orale (comprimés ou suspension orale) (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacologie chez l'humain et Pharmacocinétique*).

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

La posologie recommandée chez l'adulte consiste en une dose unique de 2 g de Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) en suspension.

Une seule dose de Zmax SR prise par voie orale constitue un traitement antibiotique complet.

Il est recommandé de prendre Zmax SR l'estomac vide (au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas).

### **Personnes âgées**

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de Zmax SR chez les personnes âgées (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et Populations particulières et états pathologiques*). Les personnes âgées pourraient être plus susceptibles de présenter des torsades de pointes et de l'arythmie que les patients plus jeunes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

### **Enfants (< 18 ans)**

L'emploi de Zmax SR n'est pas recommandé chez des personnes de moins de 18 ans.

### **Altération de la fonction hépatique**

Il n'est pas nécessaire de régler la posologie de Zmax SR chez les patients souffrant d'une dysfonction hépatique légère ou modérée. L'emploi de l'azithromycine n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prudence s'impose lorsqu'il s'agit de prescrire Zmax SR à des patients présentant une altération de la fonction hépatique (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique*).

### **Altération de la fonction rénale**

On ne recommande pas de réglage de la posologie de Zmax SR lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) se situe entre 10 et 80 mL/min. La prudence s'impose toutefois lorsque le DFG est < 10 mL/min. Ces recommandations découlent d'une étude clinique sur l'administration de comprimés d'azithromycine à libération immédiate dans laquelle les patients dont le DFG était < 10 mL/min ont eu une augmentation de la concentration sérique d'azithromycine et une incidence plus élevée d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal. Chez les patients dont le DFG 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. On n'a réalisé aucune étude portant sur des patients hémodialysés (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale ainsi que MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale*).

### **Vomissements après la prise du médicament**

Si le patient vomit dans les 5 minutes qui suivent la prise de Zmax SR, il faut envisager d'administrer un traitement antibiotique additionnel, car l'absorption de l'azithromycine aura alors été minime. Si le patient vomit de 5 à 60 minutes après la prise de Zmax SR, il faut envisager d'administrer un autre traitement, car les données sur l'absorption de l'azithromycine dans de telles circonstances sont insuffisantes. Si le patient vomit après 60 minutes et que sa vidange gastrique est normale, ni une seconde dose de Zmax SR ni un autre traitement ne devraient être nécessaires. Par contre, en cas d'anomalie de la vidange gastrique, il faut envisager l'administration d'un autre traitement.

### **Administration**

#### **Directives à l'intention du pharmacien**

Pour reconstituer, ajouter 60 mL d'eau dans le flacon et replacer le capuchon; bien agiter avant de remettre au patient. Ne pas réfrigérer. Tout le contenu du flacon doit être pris en une seule dose et dans les 12 heures suivant la reconstitution.

Il est conseillé aux patients de boire tout le contenu du flacon de Zmax SR en une seule dose, lorsqu'ils ont l'estomac vide (au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas) (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-aliment*).

### **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 à libération prolongée.

D'après l'expérience acquise avec l'azithromycine, 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**

#### **Mode d'action**

L'azithromycine exerce son effet antibiotique en se fixant à l'ARNr-23S de la sous-unité 50S des ribosomes des bactéries sensibles. Elle freine la synthèse des protéines en inhibant l'étape de la transpeptidation/translocation, ainsi que l'assemblage de la sous-unité 50S des ribosomes.

#### **Mécanisme de résistance**

Le gène *erm* régite la production d'une méthyltransférase ARNr-23S qui ajoute des groupements méthyle à l'ARN ribosomique, ce qui entrave la liaison de l'azithromycine et diminue l'efficacité du médicament. Le gène *mef* régite un mécanisme d'efflux qui diminue la concentration intracellulaire d'azithromycine.

Les deux principaux mécanismes de résistance aux macrolides, y compris à l'azithromycine, consistent en modifications de la cible (généralement par méthylation de l'ARNr-23S) et en efflux actif. La mise en œuvre de ces mécanismes varie d'une espèce à l'autre, et au sein d'une même espèce, la fréquence de la résistance fluctue selon les régions.

### **Pharmacodynamie**

D'après des modèles d'infection induite chez des animaux, il semble exister une corrélation entre l'activité antimicrobienne de l'azithromycine et le rapport ASC/CMI (aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps divisée par la concentration minimale inhibitrice) pour certains agents pathogènes (*S. pneumoniae* et *S. aureus*). Les essais cliniques sur Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) n'ont pas permis de repérer le principal paramètre pharmacocinétique ou pharmacodynamique permettant de prévoir une guérison clinique et biologique.

### **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. : 18-55 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 (coefficient 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**

Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) est une forme galénique à libération modifiée, qui fournit un traitement antibiotique complet au moyen d'une seule dose administrée par voie orale. La préparation de Zmax SR a été conçue pour libérer l'azithromycine dans l'intestin grêle, et non dans l'estomac. La concentration d'azithromycine atteint son état d'équilibre dans les leucocytes polynucléaires (80 µg/mL) environ 8 heures après la prise de la dose unique de Zmax SR, comparativement à 48 heures après la prise de la première dose de 500 mg d'azithromycine en comprimés administrés 1 fois par jour pendant 3 jours. La captation de l'azithromycine par les leucocytes est proportionnelle à la dose, ce qui donne à penser que la pharmacocinétique est linéaire (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacologie chez l'humain et Pharmacocinétique*).

En raison de caractéristiques pharmacocinétiques différentes, il n'y a pas de bioéquivalence ni de substitution possible entre une dose unique de 2 g de Zmax SR et n'importe lequel des traitements à base d'azithromycine à libération immédiate pour la voie orale (comprimés ou suspension orale) (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacologie chez l'humain et Pharmacocinétique*).

**Tableau 10. Moyenne (écart-type) des paramètres pharmacocinétiques sériques après l'administration d'une dose unique de 2 g d'azithromycine sous forme de préparation à libération prolongée**

$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{\max}$ (h)	$ASC_{0-24\text{ h}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$ASC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)
0,821(0,281)	5,0 (2,0-8,0)	8,62 (2,34)	20,0 (6,7)	58,8 (6,9)

**Absorption :** Dans l'estomac, où le pH est bas, les microsphères de Zmax SR tiennent le médicament actif encapsulé et l'empêchent de se dissoudre et d'être absorbé, tandis que dans l'intestin grêle, où le pH est plus élevé, les microsphères se dissolvent et permettent alors au médicament d'être absorbé.

La biodisponibilité absolue de Zmax SR n'a pas été déterminée directement. D'après les calculs indirects, effectués à partir d'études distinctes, elle se situerait entre 28 et 36 % environ.

L'administration de Zmax SR avec de la nourriture risque d'augmenter l'absorption de l'azithromycine comparativement au mode d'administration recommandé (estomac vide). L'administration concomitante d'un antiacide et de Zmax SR n'a pas d'effet sur son absorption.

**Distribution :** La fixation de l'azithromycine aux protéines sériques est en fonction inverse de la concentration : de 51 % à 0,02  $\mu\text{g/mL}$ , elle passe à 7 % à 2,0  $\mu\text{g/mL}$ . 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.

L'azithromycine s'accumule dans les fibroblastes, les cellules épithéliales et les macrophages, de même que dans les neutrophiles et les monocytes en circulation. Elle est présente en concentration plus élevée dans les tissus que dans le plasma ou le sérum. L'activité antimicrobienne de l'azithromycine varie en fonction du pH et semble diminuer avec ce dernier. Ainsi, il ne faut pas établir de rapport quantitatif entre les concentrations tissulaires élevées et l'efficacité clinique du médicament.

Les données rendant compte de l'exposition des leucocytes et des poumons humains à l'azithromycine après l'administration d'une dose unique de 2 g de Zmax SR à des adultes sont présentées au tableau 11. On constate que l'exposition à l'azithromycine ( $ASC_{0-120}$ ) est alors plus élevée dans les leucocytes mononucléaires et polynucléaires que dans le sérum. L'exposition du tissu pulmonaire et des cellules alvéolaires à l'azithromycine ( $ASC_{0-72}$ ) est environ 100 fois plus élevée que l'exposition sérique; l'exposition du surfactant pulmonaire est également plus élevée (environ 2 à 3 fois l'exposition sérique). On ignore la portée clinique de ces données concernant la distribution.

**Tableau 11. Exposition des leucocytes et des poumons à l'azithromycine après l'administration d'une dose unique de 2 g de Zmax SR à des adultes**

Dose unique de 2 g de Zmax SR				
LEUCOCYTES	C <sub>max</sub> (µg/mL)	ASC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	ASC <sub>0-120</sub> (µg·h/mL)	C <sub>t=120</sub> <sup>†</sup> (µg/mL)
Mononucléaires <sup>‡</sup>	116 (40,2)	1790 (540)	4710 (1100)	16,2 (5,51)
Polynucléaires <sup>‡</sup>	146 (66,0)	2080 (650)	10 000 (2690)	81,7 (23,3)
POUMON	C <sub>max</sub> (µg/mL)	ASC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	ASC <sub>0-72</sub> (µg·h/mL)	
Cellule alvéolaire <sup>¶</sup>	669	7028	20403	-
Surfactant pulmonaire <sup>¶</sup>	3,2	17,6	131	-
	C <sub>max</sub> (µg/g)	ASC <sub>0-24</sub> (µg·h/g)	ASC <sub>0-72</sub> (µg·h/g)	
Tissu pulmonaire <sup>¶</sup>	37,9	505	1693	-

† Concentration d'azithromycine 120 heures après l'administration  
 ‡ Moyenne (écart-type).  
 ¶ La C<sub>max</sub> et l'ASC ont été calculées par regroupement des données (n = 4 sujets/temps de mesure/préparation).

Après l'administration de 500 mg d'azithromycine en comprimés le jour 1 et de 250 mg par jour pendant les 4 jours suivants, on n'a relevé que de faibles concentrations du médicament (moins de 0,01 µg/mL) dans le liquide céphalorachidien en l'absence d'inflammation des méninges.

**Biotransformation :** La biotransformation de l'azithromycine après l'administration de Zmax SR n'a pas fait l'objet d'études. Si l'on se fie aux études sur les préparations à libération immédiate, 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.

**Excrétion :** Après la prise d'une seule dose de 2 g de granulé à libération prolongée pour la suspension orale, la concentration sérique d'azithromycine a diminué selon une courbe polyphasique qui révélait une demi-vie terminale de 59 heures. On croit que la demi-vie terminale de cette préparation est plus longue parce que le volume de distribution apparent est plus élevé.

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.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Enfants (< 18 ans) :** Il est déconseillé d'utiliser Zmax SR chez des personnes de moins de 18 ans.

**Personnes âgées :** Chez des volontaires âgés (plus de 65 ans), on a noté une ASC légèrement plus élevée que chez des volontaires plus jeunes (moins de 40 ans) après un traitement de 5 jours par l'azithromycine à libération immédiate; la différence n'est toutefois pas considérée comme pertinente sur le plan clinique, et aucun réglage posologique n'est recommandé. Aucune étude de

pharmacocinétique comportant l'administration de Zmax SR à des personnes âgées n'a été réalisée (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

**Sexe :** On n'a pas évalué les effets du sexe des patients prenant Zmax SR sur la pharmacocinétique de l'azithromycine. Cependant, des études antérieures ayant porté sur l'azithromycine à libération immédiate n'ont pas révélé de différence significative entre les hommes et les femmes quant au devenir de l'azithromycine. Aucun réglage de la posologie de Zmax SR n'est donc recommandé selon le sexe (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

**Insuffisance hépatique :** D'après les études réalisées à partir des préparations à libération immédiate, en présence d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de classe A) ou modérée (score de Child-Pugh de classe B), rien n'indique de variation marquée de la pharmacocinétique sérique de l'azithromycine, par rapport aux sujets dont la fonction hépatique est normale. La clairance urinaire de l'azithromycine augmente, cependant. On n'a réalisé aucune étude de pharmacocinétique comportant l'administration de Zmax SR à des patients (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

**Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique de l'azithromycine a été étudiée chez 42 adultes (âgés de 21 à 85 ans) présentant divers degrés d'insuffisance rénale. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 1,0 g d'azithromycine (4 capsules de 250 mg de la préparation à libération immédiate), la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-120}$  moyennes étaient plus élevées de 5,1 % et 4,2 %, respectivement, chez les sujets dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) se situait entre 10 et 80 mL/min, et de 61 % et 35 %, respectivement, chez les sujets dont le DFG était < 10 mL/min, par rapport à ceux qui avaient une fonction rénale normale (DFG > 80 mL/min). On n'a réalisé aucune étude de pharmacocinétique comportant l'administration de Zmax SR à des insuffisants rénaux (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

#### **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Avant la reconstitution, conserver Zmax SR entre 15 et 30 °C. Garder le contenant hermétiquement fermé. Après la reconstitution, conserver la suspension à 25 °C; écart acceptable : de 15 à 30 °C. Ne pas réfrigérer ni congeler. Tout le contenu du flacon doit être pris en une seule dose et dans les 12 heures suivant la reconstitution.

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

Zmax SR est offert en flacons renfermant 2,05 g de dihydrate d'azithromycine, ce qui correspond à 2 g d'azithromycine anhydre, sous forme de granulé à libération prolongée pour suspension orale, et se reconstitue avec 60 mL d'eau. Après la reconstitution, un millilitre de suspension renferme 27 mg d'azithromycine. La suspension, à saveur de cerise et de banane, est blanche ou blanchâtre.

Zmax SR contient les ingrédients inactifs suivants : bédénate de glycéryle, dioxyde de titane, gomme xanthane, hydroxyde de magnésium, hydroxypropylcellulose, phosphate tribasique de sodium anhydre, poloxamère, saccharose, saveur artificielle de cerise, saveur artificielle de banane et silice sublimée.

Chaque flacon de Zmax SR renferme environ 148 mg de sodium et 19 g de saccharose. La suspension orale de Zmax SR renferme environ 2 mg/mL de sodium et 0,26 g/mL de saccharose.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

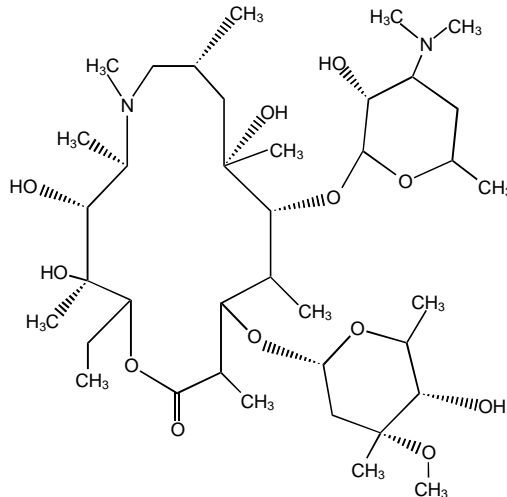
#### Substance pharmaceutique

Dénomination chimique : dihydrate d'azithromycine

Nom chimique : dihydrate de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-didéoxy-3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl- $\alpha$ -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-éthyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,6,8,10,12,14-heptaméthyl-11-[[3,4,6-tridéoxy-3-(diméthylamino)- $\beta$ -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$ , 785,0 (749,0 pour la forme anhydre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le dihydrate d'azithromycine est une poudre cristalline blanche. À mesure que le pH augmente à l'intérieur de la zone physiologique, la solubilité de l'azithromycine diminue, passant de > 400 mg/mL, à un pH de 2, à < 5 mg/mL, à un pH de 7,5.



## ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité clinique de Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) a été évaluée au cours de 5 études de phase III ayant regroupé au-delà de 2000 adultes. Les résultats des 4 études qui concernent les trois infections pour lesquelles le médicament est indiqué sont fournis ci-après.

### Exacerbation bactérienne de bronchite chronique

Des adultes ayant reçu un diagnostic d'exacerbation bactérienne de bronchite chronique ont été évalués dans le cadre d'un essai clinique : les résultats sont résumés dans les tableaux 12, 13 et 14.

**Tableau 12. Exacerbation bactérienne de bronchite chronique – caractéristiques démographiques initiales de la population à l'étude**

Numéro de l'étude	A0661102					
Plan de l'étude	Multicentrique <sup>1</sup> , à double insu, double placebo, répartition aléatoire et en parallèle					
	Zmax SR			lévofloxacine		
Posologie	Dose unique de 2 g en suspension orale			500 mg, voie orale 1 f.p.j. × 7 jours		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
N <sup>bre</sup> de sujets	177	91	268	196	78	274
Âge <sup>2</sup> (ans)						
Moyenne (É.-T.)	63,3 (10,7)	60,5 (9,3)	62,3 (10,3)	62,9 (9,6)	58,7 (10)	61,7 (9,8)
Min.-max.	38-94	38-79	38-94	35-84	35-87	35-87
Race						
Blancs	92	72	164	103	57	160
Noirs	26	6	32	19	9	28
Asiatiques	45	1	46	53	0	53
Hispaniques	11	11	22	19	9	28
Autre	3	1	4	2	3	5
Poids (kg)						
Moyenne (É.-T.)	72,4 (19,5)	70,8 (16,4)	71,8 (18,5)	71,5 (18,3)	68,7 (16,3)	70,7 (17,8)
Min.-max.	36,0-162,0	33,0-123,0	33,0-162,0	33,0-125,0	32,0-120,0	32,0-125,0

É.-T. = écart-type

<sup>1</sup> Les patients ont été recrutés dans les pays suivants : Allemagne, Brésil, Canada, Costa Rica, Espagne, États-Unis, Inde, Lituanie, Mexique, Pays-Bas, Royaume-Uni, Russie et Venezuela.

<sup>2</sup> Conformément à la modification 1 du protocole, les patients de moins de 50 ans ont été exclus; 256 des 268 patients du groupe Zmax SR et 258 des 274 patients du groupe lévofloxacine avaient au moins 50 ans.

**Tableau 13. Exacerbation bactérienne de bronchite chronique – taux de guérison clinique dans la population traitée conformément au protocole à la visite d'évaluation de la guérison (jours 14 à 21)**

Étude A0661102	Zmax SR	lévofloxacine	Différence entre les taux de guérison	IC à 95 % concernant la différence* <sup>1</sup>
N <sup>bre</sup> de sujets à la visite d'évaluation	220	218	1,0 %	(-3,4 %, 5,5 %)
Guérison <sup>2</sup> (%)	206 (93,6 %)	202 (92,7 %)		
Échec (%)	14 (6,4 %)	16 (7,3 %)		

<sup>1</sup>L'intervalle de confiance (IC) à 95 % concernant la différence entre les taux de guérison a été calculé à l'aide de l'approximation normale de la loi binomiale; pour que Zmax SR soit jugé non inférieur à l'agent de comparaison, la limite inférieure devait être > -10 %.

<sup>2</sup>On considérait un sujet comme guéri si les signes et les symptômes de l'infection étaient revenus à ce qu'ils étaient lorsque le sujet se trouvait dans son état initial normal ou si l'amélioration clinique observée était telle qu'aucun traitement antibiotique supplémentaire n'était jugé nécessaire.

**Tableau 14. Exacerbation bactérienne de bronchite chronique – taux de guérison en fonction de l'agent pathogène**

Étude A0661102	Zmax SR		lévofloxacine	
N <sup>bre</sup> total de sujets	112		102	
N <sup>bre</sup> total d'agents pathogènes	123		124	
	N <sup>bre</sup> de sujets guéris/n	%	N <sup>bre</sup> de sujets guéris/n	%
<i>Haemophilus influenzae</i>	18/19	94,7	19/21	90,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	23/25	92,0	13/16	81,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19/20	95,0	26/26	100

n = nombre de sujets évalués

### Sinusite bactérienne aiguë

Des adultes ayant reçu un diagnostic de sinusite maxillaire aiguë d'origine bactérienne ont fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de un essai clinique : les résultats sont résumés dans les tableaux 15, 16 et 17.

**Tableau 15. Sinusite bactérienne aiguë – caractéristiques démographiques initiales de la population à l'étude**

Numéro de l'étude	A0661078					
Plan de l'étude	Multicentrique <sup>1</sup> , à double insu, double placebo, répartition aléatoire et en parallèle					
	Zmax SR			lévofloxacine		
Posologie	Dose unique de 2 g en suspension orale			500 mg, voie orale 1 f.p.j. × 10 jours		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
N <sup>bre</sup> de sujets	126	144	270	99	169	268
Âge (ans)						
Moyenne (É.-T.)	36,2 (12,8)	40,3 (15,5)	38,4 (14,4)	37,5 (13,4)	40,6 (14,5)	39,4 (14,1)
Min.-max.	18-73	18-88	18-88	18-75	18-81	18-81
Race						
Blancs	85	95	180	66	115	181
Noirs	2	7	9	1	4	5
Asiatiques	24	13	37	16	21	37
Hispaniques	15	29	44	16	27	43
Autres	0	0	0	0	2	2
Poids (kg)						
Moyenne (É.-T.)	79,9 (19,4)	67,4 (17,0)	73,2 (19,2)	79,9 (15,2)	70,3 (17,9)	73,9 (17,6)
Min.-max.	46,0-159,0	42,0-135,0	42,0-159,0	48,0-132,0	35,0-145,0	35,0-145,0

É.-T. = écart-type

<sup>1</sup>Les patients ont été recrutés dans les pays suivants : Allemagne, Argentine, Chili, Costa Rica, Estonie, États-Unis, Inde, Lituanie, Mexique, Pologne, République tchèque, Russie et Slovaquie.

**Tableau 16. Sinusite bactérienne aiguë – taux de guérison clinique dans la population traitée conformément au protocole à la visite d'évaluation de la guérison (jours 17 à 24)**

	Zmax SR	lévofloxacine	Différence entre les taux de guérison	IC à 95 % concernant la différence <sup>1</sup>
N <sup>bre</sup> de sujets à la visite d'évaluation	256	251	1,7 %	(-2,5 %, 5,9 %)
Guérison <sup>2</sup> (%)	242 (94,5 %)	233 (92,8 %)		
Échec (%)	14 (5,5 %)	18 (7,2 %)		

<sup>1</sup>L'intervalle de confiance (IC) à 95 % concernant la différence entre les taux de guérison a été calculé à l'aide de l'approximation normale de la loi binomiale; pour que Zmax SR soit jugé non inférieur à l'agent de comparaison, la limite inférieure devait être > -10 %.

<sup>2</sup>On considérait un sujet comme guéri si les signes et les symptômes de l'infection aiguë avaient régressé, ou si l'amélioration clinique observée était telle qu'aucun traitement antibiotique supplémentaire n'était jugé nécessaire.

**Tableau 17. Sinusite bactérienne aiguë – taux de guérison en fonction de l'agent pathogène**

	Zmax SR		lévofloxacine	
N <sup>bre</sup> total de sujets	102		111	
N <sup>bre</sup> total d'agents pathogènes	114		129	
	N <sup>bre</sup> de sujets guéris/n	%	N <sup>bre</sup> de sujets guéris/n	%
<i>Haemophilus influenzae</i>	26/27	96,3	30/30	100,0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	8/8	100,0	10/11	90,9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	36/37	97,3	36/39	92,3

n = nombre de sujets évalués

## Pneumonie extra-hospitalière

Des adultes ayant reçu un diagnostic de pneumonie extra-hospitalière d'intensité légère ont fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de deux essais cliniques : les résultats sont résumés dans les tableaux 18, 19 et 20.

**Tableau 18. Pneumonie extra-hospitalière – caractéristiques démographiques initiales des populations à l'étude (2 essais)**

Numéro de l'étude	A0661075 <sup>1</sup>					
Plan de l'étude	Multicentrique <sup>2</sup> , à double insu, double placebo, répartition aléatoire et en parallèle					
	Zmax SR			clarithromycine à libération prolongée		
Posologie	Dose unique de 2 g en suspension orale			Comprimé de 1 g, voie orale 1 f.p.j. × 7 j.		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
		135	247	134	118	252
Âge (ans)						
Moyenne (É.-T.)	42,7 (14,0)	47,9 (17,0)	45,6 (15,9)	42,5 (15,2)	45,0 (15,4)	43,6 (15,3)
Min.-max.	17-70	17-81	17-81	16-77	16-76	16-77
Race						
Blancs	78	112	190	98	93	191
Noirs	7	7	14	9	6	15
Asiatiques	23	12	35	21	13	34
Hispaniques	3	3	6	4	5	9
Autres	1	1	2	2	1	3
Poids (kg)						
Moyenne (É.-T.)	78,8 (20,6)	71,9 (20,3)	75,0 (20,7)	81,8 (21,8)	68,3 (18,4)	75,5 (21,3)
Min.-max.	35,0-136,0	40,0-159,0	35,0-159,0	37,0-141,0	32,0-142,6	32,0-142,6
Numéro de l'étude	A0661103 <sup>1</sup>					
Plan de l'étude	Multicentrique <sup>3</sup> , à double insu, double placebo, répartition aléatoire et en parallèle					
	Zmax SR			lévofloxacine		
Posologie	Dose unique de 2 g en suspension orale			500 mg, voie orale 1 f.p.j. × 7 jours		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
N <sup>bre</sup> de sujets	121	90	211	109	103	212
Âge (ans)						
Moyenne (É.-T.)	44,9 (18,2)	52,6 (17,0)	48,2 (18,1)	50,3 (17,8)	47,7 (19,4)	49,0 (18,6)
Min.-max.	18-81	21-95	18-95	18-82	18-87	18-87
Race						
Blancs	76	56	132	73	62	135
Noirs	3	2	5	1	2	3
Asiatiques	31	16	47	26	22	48
Hispaniques	1	1	2	2	0	2
Autres	10	15	25	7	17	24
Poids (kg)						
Moyenne (É.-T.)	74,3 (20,2)	69,5 (27,4)	72,2 (23,6)	76,3 (21,7)	65,0 (16,4)	70,8 (20,1)
Min.-max.	35,0-132,0	27,0-222,0	27,0-222,0	30,0-172,0	30,0-104,0	30,0-172,0

É.-T. = écart-type

<sup>1</sup> Aux fins des deux études, on a recruté des patients atteints d'une forme légère de pneumonie extra-hospitalière (classes de gravité I ou II selon Fine); pour l'étude A0661103, on a également recruté quelques patients souffrant d'une pneumonie de classe III.

<sup>2</sup> Les patients ont été recrutés dans les pays suivants : Argentine, Canada, Estonie, États-Unis, Inde, Lituanie, Pays-Bas et Russie.

<sup>3</sup> Les patients ont été recrutés dans les pays suivants : Belgique, Brésil, Canada, Chili, États-Unis, Inde, Lituanie, Mexique, Pérou, Russie et Venezuela.

**Tableau 19. Pneumonie extra-hospitalière – taux de guérison clinique dans la population traitée conformément au protocole à la visite d'évaluation de la guérison (jours 14 à 21)**

		Zmax SR	Agent de comparaison	Différence entre les taux de guérison	IC à 95 % concernant la différence <sup>1</sup>
Étude A0661075	N <sup>bre</sup> de sujets à la visite d'évaluation	202	209	-2,2 %	(-6,9 %, 2,6 %)
	Guérison <sup>2</sup> (%)	187 (92,6 %)	198 (94,7 %)		
	Échec (%)	15 (7,4 %)	11 (5,3 %)		
Étude A0661103	N <sup>bre</sup> de sujets à la visite d'évaluation	174	189	-4,0 %	(-9,7 %, 1,7 %)
	Guérison <sup>2</sup> (%)	156 (89,7 %)	177 (93,7 %)		
	Échec (%)	18 (10,3 %)	12 (6,3 %)		
Résultats combinés	N <sup>bre</sup> de sujets à la visite d'évaluation	376	398	-3,0 %	(-6,8 %, 0,7 %)
	Guérison <sup>2</sup> (%)	343 (91,2 %)	375 (94,2 %)		
	Échec (%)	33 (8,8 %)	23 (5,8 %)		

<sup>1</sup> L'intervalle de confiance (IC) à 95 % concernant la différence entre les taux de guérison a été calculé à l'aide de l'approximation normale de la loi binomiale; pour que Zmax SR soit jugé non inférieur à l'agent de comparaison, la limite inférieure devait être > -10 %.

<sup>2</sup> On considérait un sujet comme guéri si les signes et les symptômes de l'infection aiguë avaient régressé, ou si l'amélioration clinique observée était telle qu'aucun traitement antibiotique supplémentaire n'était jugé nécessaire; de plus, une radiographie pulmonaire effectuée à cette même visite devait montrer que l'état des patients était stable ou s'était amélioré.

**Tableau 20. Pneumonie extra-hospitalière – taux de guérison en fonction de l'agent pathogène**

	Zmax SR		Agent de comparaison	
	N <sup>bre</sup> de sujets guéris/n	%	N <sup>bre</sup> de sujets guéris/n	%
N <sup>bre</sup> total de sujets	191		231	
N <sup>bre</sup> total d'agents pathogènes	241		299	
<i>Hæmophilus influenzae</i>	28/30	93	31/34	91
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	28/33	85	35/39	90
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	37/40	93	50/53	94
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	30/33	91	38/39	97

n = nombre de sujets évalués

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie chez l'animal

#### *In vitro*

On a vérifié l'affinité de l'azithromycine pour divers récepteurs, à diverses concentrations finales du médicament (max. 10 µM), en dosant les liaisons du radioligand aux récepteurs du tissu cérébral bovin isolé. Même à la concentration maximale, l'azithromycine ne s'est pas liée de façon significative (CI<sub>50</sub> > 10 µM) aux récepteurs adrénergiques alpha (1 et 2) et bêta; aux récepteurs sérotoninergiques (5HT1A et 5HT2); de même qu'aux récepteurs A1 de l'adénosine, D2 de la dopamine, H1 de l'histamine, GABA, muscariniques et mu des opiacés. Ainsi, en concentration pertinente sur le plan pharmacologique, elle n'a participé à aucune interaction avec un ensemble de récepteurs jouant un rôle physiologique important. À des concentrations allant de 1 nM à 10 µM, l'azithromycine n'a exercé aucun effet sur l'iléon, l'oreillette et l'aorte isolés du cobaye, les deux premiers, stimulés par l'histamine et la troisième, stimulée par la norépinéphrine, ni sur l'utérus de la rate stimulé par l'oxytocine.

### ***In vivo***

Chez le rat, des doses pouvant aller jusqu'à 80 mg/kg d'azithromycine, administrées par voie orale, n'ont eu aucun effet biologique significatif sur les appareils respiratoire, urinaire et digestif. On n'a relevé aucun problème comportemental chez les souris qui ont reçu jusqu'à 1000 mg/kg d'azithromycine par voie orale.

Au cours d'une évaluation cardiovasculaire réalisée chez des chiens conscients ayant reçu une seule dose de 80 mg/kg *per os* d'azithromycine, on a observé des variations transitoires de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la contractilité du myocarde. On a d'abord noté des élévations de la pression artérielle moyenne, de la fréquence cardiaque et de l'intervalle QA (indice de la contractilité du myocarde). Ces changements se sont produits au cours de la première heure environ ayant suivi l'administration du produit et se sont accompagnés de vomissements. Aucune variation du tracé pour la dérivation II de l'électrocardiogramme n'a été notée. Ainsi, on a jugé que les phénomènes cardiovasculaires observés n'avaient qu'une incidence physiologique minime, puisqu'ils étaient brefs comparativement à la durée d'action de l'azithromycine chez le chien.

### **Pharmacocinétique et pharmacodynamie**

D'après des modèles d'infection induite chez des animaux, il semble exister une corrélation entre l'activité antimicrobienne de l'azithromycine et le rapport ASC/CMI (aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps divisée par la concentration minimale inhibitrice). L'efficacité de l'azithromycine administrée en dose unique ou selon des conditions simulant une préparation à libération prolongée pour les comparer à ceux de traitements étalés sur plusieurs jours a été étudiée avec des modèles d'infection animale (modèle d'infection aiguë [intrapéritonéale] murine provoquée par *Streptococcus pneumoniae* et *Streptococcus pyogenes*, modèle d'infection pulmonaire murine provoquée par *Streptococcus pneumoniae* et modèle d'infection murine de la cuisse provoquée par *Streptococcus pyogenes*). Il est apparu qu'une dose unique est aussi efficace, voire plus, que la même dose, fractionnée et administrée sur plusieurs jours.

### **Pharmacologie chez l'humain**

#### **Pharmacodynamie**

Les essais cliniques sur Zmax SR n'ont pas permis de repérer le principal paramètre pharmacocinétique ou pharmacodynamique permettant de prévoir une guérison clinique et biologique avec Zmax SR (**voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie**).

#### **Pharmacocinétique**

(**Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**.)

#### **Comparaison de la pharmacocinétique du granulé à libération prolongée Zmax SR pour suspension orale et des traitements avec des préparations pour voie orale d'azithromycine à libération immédiate**

La biodisponibilité relative d'une dose unique de 2 g de Zmax SR par rapport à une dose unique de 2 g d'azithromycine à libération immédiate (poudre pour suspension orale) s'est établie à 83 %; le pic de concentration sérique était inférieur de 57 % et a été atteint environ 2,5 heures plus tard que celui de l'azithromycine à libération immédiate. Une dose unique de 2 g de Zmax SR n'est donc pas bioéquivalente à une dose unique de 2 g d'azithromycine à libération immédiate (comprimés ou poudre pour suspension orale), et les deux doses ne sont donc pas interchangeables.

Le tableau 11 montre les paramètres pharmacocinétiques sériques d'une dose unique de 2 g de Zmax SR dans une étude menée chez des adultes bien portants de même que ceux de deux traitements par l'azithromycine en comprimés à libération immédiate (durées de 3 jours et de 5 jours), issus d'une étude distincte menée chez des adultes en bonne santé. Les données de ces deux études portent à penser que le pic de concentration sérique ( $C_{max}$ ) et l'exposition générale (ASC) sont plus élevés le jour de la prise d'une seule dose de 2 g de granulé que lors d'un traitement standard à libération immédiate (dose de 1,5 g d'azithromycine en comprimés répartie sur 3 jours [500 mg/jour] ou 5 jours [500 mg le 1<sup>er</sup> jour, puis 250 mg du 2<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> jour]). Donc, compte tenu de leurs profils pharmacocinétiques différents, Zmax SR et les traitements de 3 ou de 5 jours par l'azithromycine à libération immédiate ne sont ni bioéquivalents ni interchangeables.

**Tableau 21. Moyenne (É.-T.) des paramètres pharmacocinétiques sériques de l'azithromycine mesurés chez des adultes bien portants, le jour 1 de l'administration d'une dose unique de 2 g de Zmax SR ou d'un traitement par une dose de 1,5 g d'azithromycine en comprimés à libération immédiate répartie sur 3 jours (500 mg/jour) ou 5 jours (500 mg le 1<sup>er</sup> jour, puis 250 mg du 2<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> jour)**

Paramètre pharmacocinétique <sup>1</sup>	Schéma posologique d'azithromycine		
	Zmax SR [n = 41] <sup>2</sup>	3 jours <sup>3</sup> [n = 12]	5 jours <sup>3</sup> [n = 12]
C <sub>max</sub> (µg/mL)	0,821 (0,281)	0,441 (0,223)	0,434 (0,202)
T <sub>max</sub> <sup>4</sup> (h)	5,0 (2,0-8,0)	2,5 (1,0-4,0)	2,5 (1,0-6,0)
ASC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	8,62 (2,34)	2,58 (0,84)	2,60 (0,71)
ASC <sub>0-∞</sub> <sup>5¶</sup> (µg·h/mL)	20,0 (6,66)	17,4 (6,2)	14,9 (3,1)
t <sub>1/2</sub> (h)	58,8 (6,91)	71,8 (14,7)	68,9 (13,8)

n = nombre de sujets étudiés  
 É.-T. = écart-type  
 C<sub>max</sub> = concentration sérique maximale  
 T<sub>max</sub> = temps nécessaire à l'atteinte de la C<sub>max</sub>  
 ASC = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps  
 t<sub>1/2</sub> = demi-vie sérique terminale  
<sup>1</sup>Les données sur Zmax SR et sur les traitements par l'azithromycine à libération immédiate de 3 ou de 5 jours ont été obtenues de deux études de pharmacocinétique distinctes  
<sup>2</sup>n = 21 pour l'ASC<sub>0-∞</sub> et le t<sub>1/2</sub>  
<sup>3</sup>Valeurs de la C<sub>max</sub>, du T<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-24</sub> mesurées le jour 1 seulement  
<sup>4</sup>Médiane (min.-max.)  
<sup>5</sup>ASC totale pour les traitements de 1, 3 et 5 jours

## MICROBIOLOGIE

### Mode d'action

L'azithromycine exerce son effet antibiotique en se fixant à l'ARNr-23S de la sous-unité 50S des ribosomes des bactéries sensibles. Elle freine la synthèse des protéines en inhibant l'étape de la transpeptidation/translocation ainsi que l'assemblage de la sous-unité 50S des ribosomes.

### Mécanismes de résistance

Le gène *erm* régit la production d'une méthyltransférase ARNr-23S qui ajoute des groupements méthyle à l'ARN ribosomique, ce qui entrave la liaison de l'azithromycine et diminue l'efficacité du médicament. Le gène *mef* régit un mécanisme d'efflux qui diminue la concentration intracellulaire d'azithromycine.

Les deux principaux mécanismes de résistance aux macrolides, y compris à l'azithromycine, consistent en modifications de la cible (généralement par méthylation de l'ARNr-23S) et en efflux



actif. La mise en œuvre de ces mécanismes varie d'une espèce à l'autre, et au sein d'une même espèce, la fréquence de la résistance fluctue selon les régions.

### **Résistance croisée**

Les souches Gram<sup>+</sup> résistantes à l'érythromycine résistent également à l'azithromycine. Par ailleurs, la plupart des staphylocoques méthicillinorésistants et des souches pénicillinorésistantes de *S. pneumoniae* résistent à l'azithromycine. On n'a pas montré que la production de bêta-lactamases exerçait des effets sur l'action de l'azithromycine.

### **Développement de la résistance**

On a sélectionné in vitro des souches résistantes de *S. pneumoniae* après 25 à 50 expositions à des concentrations inférieures à la concentration minimale inhibitrice. La résistance dont font alors preuve in vitro les souches de *S. pneumoniae* résulte d'une mutation de l'ARN ribosomique 23S, plus précisément des nucléotides 2057 à 2059 ou du nucléotide 2611 du domaine V, soit, par voie de conséquence, d'une mutation des protéines ribosomiques L4 ou L22. On n'a pas établi la valeur prédictive de ces résultats d'études in vitro quant à l'émergence d'isolats cliniques résistants.

### **Interactions avec d'autres antimicrobiens**

On n'a pas étudié les interactions possibles in vitro entre l'azithromycine et d'autres antimicrobiens couramment utilisés contre les infections des voies respiratoires.

### **Spectre d'action**

L'azithromycine s'est avérée efficace contre la plupart des isolats des micro-organismes, à la fois in vitro et dans les cas d'infections cliniques décrites à la rubrique **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**.

### **Micro-organismes à Gram positif aérobies et facultatifs**

*Streptococcus pneumoniae*

REMARQUE : Les isolats à Gram positif résistants à l'érythromycine et à la pénicilline pourraient présenter une résistance croisée à l'azithromycine.

### **Micro-organismes à Gram négatif aérobies et facultatifs**

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

La production de bêta-lactamases ne devrait pas nuire à l'action de l'azithromycine.

### **Autres micro-organismes**

*Chlamydia pneumoniae*

*Mycoplasma pneumoniae*

D'autres données d'efficacité in vitro de l'azithromycine sont disponibles, mais on en ignore la portée clinique.

Au moins 90 % des micro-organismes suivants affichent une concentration minimale inhibitrice (CMI) in vitro inférieure ou égale au seuil de sensibilité défini pour l'azithromycine (< 4 µg/mL).

L'innocuité et l'efficacité de l'azithromycine n'ont toutefois pas été établies au cours d'études rigoureuses dans le traitement des infections cliniques causées par ces agents.

#### **Micro-organismes à Gram positif aérobies et facultatifs**

*Staphylococcus aureus*

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pyogenes*

Streptocoques (groupes C, F et G)

Streptocoques du groupe viridans

#### **Micro-organismes à Gram négatif aérobies et facultatifs**

*Bordetella pertussis*

*Legionella pneumophila*

#### **Micro-organismes anaérobies**

Espèces de *Peptostreptococcus*

*Prevotella bivia*

#### **Autres micro-organismes**

*Ureaplasma urealyticum*

#### **Évaluation de la sensibilité**

Le laboratoire de microbiologie devrait fournir les résultats cumulatifs des épreuves de sensibilité in vitro relatives aux antibiotiques utilisés dans les hôpitaux régionaux, lorsqu'ils sont disponibles, sous forme de rapports périodiques qui décrivent le tableau de sensibilité des agents pathogènes nosocomiaux et extra-hospitaliers. Ces rapports aideront le médecin à choisir l'antibiotique le plus efficace.

#### **Techniques de dilution**

On a recours à des méthodes quantitatives pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) à l'égard des bactéries. Cette CMI fournit une estimation de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Il faut déterminer la CMI au moyen d'une méthode normalisée. Les méthodes normalisées<sup>22,24</sup> sont fondées sur une méthode de dilution (bouillon ou gélose) ou l'équivalent qui fait appel à des concentrations normalisées d'inoculum et de poudre d'azithromycine. Les CMI obtenues doivent être interprétées en fonction des critères présentés dans le tableau qui suit.

#### **Techniques de diffusion**

Les méthodes quantitatives reposant sur la mesure du diamètre de la zone d'inhibition fournissent également des estimations reproductibles de la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Une telle démarche normalisée nécessite l'utilisation des concentrations d'inoculum normalisées. On imprègne des disques de papier de 15 µg 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 qui suit.

### Critères d'interprétation des résultats aux épreuves de sensibilité à l'azithromycine

Agent pathogène	Concentration minimale inhibitrice (µg/mL)			Diffusion sur le disque (diamètre de la zone d'inhibition en mm)		
	S	I	R*	S	I	R*
<i>Hæmophilus influenzae</i>	≤ 4	--	--	≥ 12	--	--
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	1	≥ 2	≥ 18	14-17	≤ 13

\* Étant donné l'absence actuelle de données sur les souches résistantes, il est impossible de caractériser les souches autres que « sensibles ». Si la CMI se situe à l'extérieur de la plage de sensibilité, les échantillons doivent être envoyés à un laboratoire de référence en vue d'analyses supplémentaires.

Aucun critère d'interprétation n'a été établi pour *Moraxella catarrhalis*. Cette espèce ne fait généralement pas l'objet d'épreuves.

Un rapport établissant un état de sensibilité signifie que l'agent pathogène sera vraisemblablement inhibé à la concentration habituellement atteinte par l'antimicrobien. Un rapport établissant un état intermédiaire signifie que le résultat n'est pas concluant; en pareil cas, si le micro-organisme en cause n'est pas suffisamment sensible à d'autres médicaments d'usage clinique, on devrait refaire l'antibiogramme. Un résultat qui s'inscrit dans cette catégorie signifie que le médicament pourrait avoir une efficacité clinique dans des foyers où le médicament est naturellement concentré ou lorsqu'une forte dose est utilisée. Cette catégorie constitue une zone tampon pour empêcher certaines variables techniques inévitables d'occasionner des écarts importants des résultats. Un rapport établissant un état de résistance signifie qu'à une concentration possible sur le plan pharmacocinétique, il est peu probable que le médicament exerce l'effet recherché; on devrait alors choisir un autre médicament.

#### **Contrôle de la qualité**

Les résultats d'épreuves de sensibilité normalisées sont validés au moyen de micro-organismes témoins pour s'assurer que les tests ont été effectués correctement. La poudre d'azithromycine normalisée devrait fournir les résultats présentés au tableau qui suit. Les micro-organismes servant au contrôle de la qualité sont des souches spécifiques d'agents pathogènes ayant des propriétés biologiques intrinsèques. Parce qu'elles sont particulièrement stables et affichent un profil de sensibilité reproductible, ces souches servent d'étalon. Les souches spécifiques utilisées pour le contrôle de la qualité microbiologique ne sont pas significatives sur le plan clinique.

#### **Valeurs minimales et maximales acceptables du point de vue du contrôle de la qualité pour l'azithromycine**

Souche servant au CQ	Concentration minimale inhibitrice (µg/mL)	Diffusion sur le disque (diamètre de la zone d'inhibition en mm)
<i>Hæmophilus influenzae</i> ATCC 49247	1,0-4,0	13-21
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,06-0,25	19-25

## TOXICOLOGIE

Toutes les études précliniques, à l'exception de quelques études exploratoires, portaient sur la formule à libération immédiate de l'azithromycine.

**Tableau 26. Toxicité aiguë chez la souris et le rat**

<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> (mg d'azithromycine base/kg)</b>
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

<b>Tableau 27. Études sur la toxicité aiguë de l'azithromycine chez le chien</b>			
<b>Voie d'administration/Dose</b>	<b>Espèce</b>	<b>Sexe</b>	<b>DL<sub>50</sub> / Observations</b>
Orale 100, 300 mg/kg d'azithromycine en capsule gélatineuse	Chien âgé de 6 mois	2 M 2 F	> 300 mg/kg  La toxicité d'une dose unique d'azithromycine a été étudiée chez des beagles âgés de 6 mois (1/sexe/dose), qui ont reçu une dose de 100 ou de 300 mg/kg par voie orale. Les signes cliniques et la mortalité ont été surveillés au quotidien durant 14 jours, et on a pesé les animaux chaque semaine. Des analyses sanguines et biochimiques ont été pratiquées avant l'administration du médicament, puis 6 et 24 heures après, et enfin, le 15 <sup>e</sup> jour. Aucun cas de mortalité ne s'est produit durant la période d'observation de 14 jours. Tous les chiens ont été pris de vomissements dans les 20 minutes ayant suivi l'administration du médicament, à la suite de quoi, des selles molles ou aqueuses sporadiques ont été observées chez le mâle et la femelle qui avaient reçu la dose de 300 mg/kg et la femelle qui avait reçu la dose de 100 mg/kg. Tous les chiens semblaient avoir retrouvé un état normal environ 6 heures

			après l'administration du médicament. La prise de poids a progressé normalement chez tous les chiens. On n'a pas relevé de modifications des paramètres sanguins et biochimiques liés au médicament.
Orale 100, 300 mg/kg d'azithromycine en capsule gélatineuse	Chien nouveau-né (âgé de 21 jours)	2 M 2 F	> 300 mg/kg La toxicité d'une dose unique d'azithromycine a été étudiée chez des beagles âgés de 21 jours (1/sexe/dose), qui ont reçu une dose de 100 ou de 300 mg/kg par voie orale. Tous les chiots avaient été séparés de leur mère et mis dans des cages séparées. Les signes cliniques et la mortalité ont été surveillés au quotidien durant 14 jours, et les animaux ont été pesés chaque semaine. Des analyses sanguines et biochimiques ont été pratiquées avant l'administration du médicament, puis 6 et 24 heures après, et enfin le 15 <sup>e</sup> jour. Aucun cas de mortalité ne s'est produit durant la période d'observation de 14 jours. Tous les chiens ont été pris de vomissements non productifs dans les 20 minutes ayant suivi l'administration du médicament, à la suite de quoi, des selles molles ou aqueuses sporadiques ont été observées. La plupart des chiens semblaient avoir retrouvé un état normal environ 4 heures après l'administration. La prise de poids a progressé normalement chez tous les chiens. On n'a pas relevé de modifications des paramètres sanguins et biochimiques liés au médicament. En conclusion, aucune toxicité grave n'a été observée à la dose de 300 mg/kg. La toxicité de la dose unique d'azithromycine administrée par voie orale à des chiens nouveau-nés a été très légère et en général similaire à celle observée chez les chiens adultes.

#### 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 blémissement.

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. 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 µg/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.

### **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 µg/boîte de Petri (des concentrations supérieures inhibent la croissance bactérienne) en présence et en l'absence d'enzymes microsomiques hépatiques provenant de rats ou de souris traités par une substance inductrice, l'aroclor. On a effectué d'autres études au moyen des mêmes souches de *Salmonella* et de l'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 µg/mL jusqu'au seuil de cytotoxicité, avec et sans enzymes microsomiques hépatiques prélevées chez le rat.

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

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

### **Études d'antigénicité**

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

**Tableau 28. Résumé des études sur la toxicité subaiguë et chronique de l'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 adultes</b>					
rat (adulte)	orale (gavage)	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>
rat (adulte)	orale (gavage)	40 (10 jours de traitement - 10 jours de repos)  0 (en mode continu) 10 (en mode continu) 20 (en mode continu)	15/sexe  25/sexe	190-193 jours + réversibilité	<p>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.</p>



ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
chien (adulte)	orale (gavage)	40 (10 jours de traitement - 10 jours de repos)  0 10 20	4/sexe  4/sexe + 2/sexe + 2/sexe	190 jours  + réversibilité 1 mois 2 mois	<p>On a observé des hausses sporadiques du taux d'ALAT aux doses de 20 et de 40 mg/kg.</p> <p>On a décelé une phospholipidose minime ou légère dans les reins, le foie, la vésicule biliaire, la rate, les ganglions lymphatiques mésentériques, l'œsophage et la prostate chez presque tous les chiens ayant reçu 40 ou 20 mg/kg. Chez les chiens ayant reçu 20 mg/kg/jour durant 6 mois que l'on a sacrifiés 2 mois après 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.</p>
chien (adulte)	orale (gavage)	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 rétinien. Généralement, la couche des cônes et bâtonnets et l'épithélium pigmentaire de la rétine étaient épargnés. On a également observé cette anomalie dans les ganglions spinaux, le foie, la vésicule biliaire, les reins, la rate et le pancréas et à fortes doses seulement, dans le tube digestif, les ganglions lymphatiques mésentériques, le thymus, l'aorte, le cœur, les glandes salivaires et les poumons. On a observé une dégénérescence proportionnelle à la dose dans le foie (nécrose focale des hépatocytes et de l'épithélium des voies biliaires), dans la vésicule biliaire (hyperplasie) et dans les reins (glomérulonéphrose). Tous les effets ci-dessus, à l'exception des effets sur la rétine, les ganglions spinaux et la vésicule biliaire, dont l'intensité s'est atténuée, se sont totalement résorbés avec l'arrêt du traitement à faibles et à fortes doses. Généralement, ces altérations étaient proportionnelles aux concentrations tissulaires du médicament et à la baisse de celles-ci après l'arrêt du traitement. L'analyse biochimique des phospholipides de la rate, du foie, des reins et de la rétine provenant des animaux ayant reçu 30 mg/kg durant 6 mois a révélé une différence par rapport aux animaux témoins uniquement dans la rate, où l'azithromycine a atteint la concentration la plus élevée.</p> <p>Cette analyse démontre que même si la phospholipidose d'origine médicamenteuse est proportionnelle à la dose sur le plan de la distribution tissulaire et de l'intensité, elle n'est pas toxique en soi, mais elle est à l'origine de l'accumulation tissulaire de l'azithromycine.</p>
chien (adulte)	orale (gavage)	30 100	6/sexe	6 mois + réversibilité	Administration intermittente : (10 jours de traitement, 10 jours de repos) durant 5 mois (à 100 mg) et 6 mois (à 30 mg). Cette expérience démontre qu'une administration intermittente (pour reproduire un traitement réel possible) entraîne moins de phospholipidose qu'une 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)	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)	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)	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)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	orale (gavage)	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 la plus élevée, suivi du cerveau; c'est dans le plasma qu'elle était la plus faible. Trente et un jours après l'arrêt du traitement chez les jeunes rats ayant reçu la dose maximale d'azithromycine, les concentrations d'azithromycine dans le 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 microscopie photonique n'a révélé aucun signe de phospholipidose chez les animaux ayant reçu la dose la plus forte d'azithromycine.</p> <p>On a donc conclu qu'en dépit des signes histologiques de phospholipidose et des concentrations élevées d'azithromycine trouvées dans les tissus, les organes touchés (foie et cerveau) ne présentaient aucun signe biochimique d'accumulation de phospholipides.</p>

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 âgés 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 réintégrés à la portée immédiatement après. On les a pesés tous les jours, et on a noté les paramètres de leur développement (ouverture des yeux, percée des canines de la mâchoire supérieure, redressement des oreilles et moment où le chiot s'écarte des autres). Avant l'étude, puis aux 14<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 glissement 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>
chien (nouveau-nés âgés 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 âgés de 3 à 5 jours) et 25 jours	orale (gavage)	10 60	4/sexe (3 à 5 jours)  2/sexe (25 jours)	11 jours  et  période de rétablissement de 30 jours	<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>
<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 ( $p < 0,05$ ).

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 µg/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 µg/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.

#### TOXICOLOGIE SPÉCIFIQUE

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.
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.

**Tableau 29. 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)	<p>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 :</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

**Tableau 30. Études de tératologie et des effets toxiques pour le fœtus**

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> 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 tératogenèse.
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 tératogenèse. On a réalisé un dosage de l'azithromycine dans le plasma maternel, le liquide amniotique et des homogénats fœtaux au 13 <sup>e</sup> jour de la gestation chez la souris, après l'administration consécutive de 8 doses quotidiennes de 200 mg/kg. Dans l'homogénat fœtal de 3 femelles 6 heures après l'administration de la dose, la concentration d'azithromycine (moyenne de 18,4 ± 3,1 µg/g de poids frais) était environ 9 fois supérieure à celle mesurée dans le plasma de la mère (moyenne de 2,13 ± 0,81 µg/mL) 1 heure après l'administration. Quant à la concentration de l'agent dans le liquide amniotique, mesurée 6 heures après l'administration (moyenne de 1,64 ± 0,23 µg/mL), elle était inférieure à celle mesurée dans le plasma de la mère 1 heure après l'administration. Six (6) heures après l'administration, la concentration moyenne dans le plasma était de 1,18 ± 0,18 µg/mL.
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 tératogenèse.
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 a réalisé un dosage de l'azithromycine dans le plasma maternel, le liquide amniotique et des homogénats fœtaux au 15 <sup>e</sup> jour de la gestation chez le rat, après l'administration consécutive de 10 doses quotidiennes de 200 mg/kg. Dans l'homogénat fœtal de 5 femelles 6 heures après l'administration de la dose, la concentration d'azithromycine (moyenne de 10,4 ± 1,8 µg/g de poids frais) était environ 5 fois supérieure à celle mesurée dans le plasma de la mère (moyenne de 1,87 ± 0,71 µg/mL) 3 heures après l'administration de la dose. Quant à la concentration de l'agent dans le liquide amniotique 6 heures après l'administration (moyenne de 1,14 ± 0,32 µg/mL), elle était inférieure à celle mesurée dans le plasma de la mère (moyenne de 1,43 ± 0,18 µg/mL) 6 heures après l'administration. On peut considérer la dose de 50 mg/kg comme la dose limite sans effets nocifs observés.
<b>EFFETS PÉRINATALS</b>					
rat	orale (gavage)	10 20 40	15	voir ci-contre	L'azithromycine administrée du 15 <sup>e</sup> jour post-insémination jusqu'à la fin de la gestation et tout au long de la lactation n'a pas eu d'effet toxique sur les mères. Elle n'a pas affecté non plus le développement prénatal et postnatal des ratons.
rat	orale (gavage)	0 50 100 200	20	voir ci-contre	L'azithromycine administrée du 15 <sup>e</sup> jour post-insémination 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 ratons que l'on a associé à la taille de la portée et non au médicament. On n'a observé aucune anomalie viscérale ou externe associée au médicament.



**Tableau 31. Études néonatales**

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> 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 (traités et non traités) se sont révélés normaux. Tous les animaux de chaque groupe ont été exposés 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 inférieure au seuil de détection (&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 à l'âge de 22 jours, l'examen au microscope photonique a révélé une phospholipidose dans les tissus suivants : épithélium des voies biliaires, cytoplasme des hépatocytes, myocarde, muscle lisse du duodénum et de l'utérus ainsi que plexus choroïdes. Dans le groupe à faibles doses, on a observé une phospholipidose dans les voies biliaires chez un seul mâle.</p> <p>Après la période de réversibilité de 30 jours, l'examen au microscope photonique ne révélait plus aucun signe de phospholipidose chez les animaux ayant reçu de fortes doses.</p>

**Tableau 32. Autres études**

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
chien (nouveau-nés âgés de 3 à 5 jours)	orale (gavage)	0 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 réintégrés à la portée immédiatement après. On les a pesés tous les jours, et on a noté les paramètres de leur développement (ouverture des yeux, percée des canines de la mâchoire supérieure, redressement des oreilles et moment où le chiot s'écarte des autres). Avant l'étude, puis aux 14<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.</p> <p>La phospholipidose a été repérée dans les reins, la vésicule biliaire, le système lymphoïde (rate, ganglions lymphatiques), le muscle lisse de l'appareil digestif et les plexus choroïdes à la dose de 60 mg/kg; dans la vésicule biliaire, le système lymphoïde, le muscle lisse et les plexus choroïdes à la dose de 30 mg/kg; et dans la rate à la dose de 10 mg/kg. Le diagnostic de la phospholipidose effectué par microscopie électronique était basé sur 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 on l'avait observé dans des études antérieures. La phospholipidose était en général légère à modérée à la dose de 60 mg/kg et moins prononcée aux doses inférieures. Dans la rétine, la phospholipidose se trouvait principalement dans les cellules ganglionnaires et dans quelques cellules du bord externe de la granuleuse interne. Les cellules de la plexiforme interne, de la granuleuse interne et de la granuleuse externe étaient moins touchées, et les bâtonnets et les cônes étaient épargnés. La phospholipidose était modérée dans les neurones des ganglions sympathiques, et elle était semblable à celle que l'on pouvait observer dans la rétine. La phospholipidose était présente dans la rétine et les ganglions sympathiques à toutes les doses, mais l'importance de celle-ci variait en général en fonction de la dose : de modérée à intense, à la dose de 60 mg/kg, à minime à légère, à la dose de 10 mg/kg.</p> <p>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</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					vésicule biliaire. Ce dernier phénomène s'est produit seulement aux doses moyenne et forte. Vingt-quatre (24) heures après la dernière dose, la concentration de médicament dans les tissus ( $\mu\text{g/g}$ ) était beaucoup plus élevée que dans le plasma ( $\mu\text{g/mL}$ ), l'ordre d'importance des concentrations moyennes étant dans le groupe à 60 mg/kg/jour : foie ( $3625 \pm 190$ ), rate ( $2825 \pm 818$ ), reins ( $1074 \pm 257$ ), yeux ( $657 \pm 160$ ), cerveau ( $11,3 \pm 3,7$ ) et plasma ( $8,17 \pm 1,24$ ).
chien (nouveau-nés 5 jours)	orale (gavage)	0 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>La concentration moyenne d'azithromycine 24 heures après la dernière dose de 60 mg/kg/jour était de <math>12,11 \pm 2,37 \mu\text{g/mL}</math> dans le sang; dans les tissus, elle variait comme suit (en <math>\mu\text{g/g}</math>) : 1255 (1027–1510) dans le foie; 639 (458–765) dans la rate; 385 (317–440) dans le rein; 1032 (461–1608) dans les yeux; et 3,3 (2,8–4,0) dans le cerveau.</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. Dans le groupe ayant reçu la dose de 60 mg/kg/jour, les concentrations moyennes, en <math>\mu\text{g/g}</math>, étaient de : 2,7 (2,2-3,4) dans le foie; 8,2 (3,3-13,7) dans la rate; 1,9 (1,2-2,2) dans le rein; &gt; 40 (tous) dans les yeux; et 0,73 (0,28-1,4) dans le cerveau. 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 âgés de 3 à 5 jours) et 25 jours	orale (gavage)	0 10 60	4/sexe (3 à 5 jours)  2/sexe (25 jours)	11 jours  et  période de rétablissement de 30 jours	<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 moyenne dans le sang (<math>\mu\text{g/mL}</math>) 24 heures après la dernière dose de 60 mg/kg/jour était de <math>11,0 \pm 2,3</math> chez les chiots les plus jeunes (3-5 jours) et de <math>7,9 \pm 2,6</math> chez les plus vieux (23-25 jours). 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 moyenne dans le foie (<math>\mu\text{g/g}</math>) 24 heures après la dernière dose de 60 mg/kg/jour était de 1231 (835–1415) chez les chiots les plus jeunes et de 1138 (549–1583) chez les plus vieux. La concentration moyenne dans la rétine (<math>\mu\text{g/g}</math>) 24 heures après la dernière dose de 60 mg/kg/jour était de 481 (277–582) chez les chiots les plus jeunes et de 446 (256–530) chez les plus vieux. À l'issue de la période de repos d'un mois, les concentrations tissulaires d'azithromycine avaient diminué. La concentration d'azithromycine dans le foie et dans la rétine chez les plus jeunes chiots à la dose de 60 mg/kg/jour s'est établie à <math>1,3 \pm 0,9</math> et à <math>49 \pm 12</math> (<math>\mu\text{g/g}</math>).</p>
rat	orale (gavage)	0 50 200	22/24 gravides 23/24 gravides 23/24 gravides	JG 6 à JL 21	<p>On a administré de l'azithromycine par voie orale à 2 groupes de 24 rates gravides entre le 6<sup>e</sup> jour de la gestation (JG 6) et le 21<sup>e</sup> jour de lactation (JL 21). On a laissé les rates F<sub>0</sub> mettre bas et élever leurs ratons F<sub>1</sub> jusqu'au 21<sup>e</sup> jour de lactation. On a examiné les petits à la recherche d'indices et de réflexes témoignant du développement postnatal et réalisé des tests d'observation fonctionnelle ainsi que des tests d'activité motrice et d'évaluation de l'apprentissage chez les rats F<sub>1</sub>. On a évalué la capacité de reproduction de ces rats; on a pesé les ratons F<sub>2</sub> et déterminé leur viabilité jusqu'au 21<sup>e</sup> jour suivant la naissance.</p> <p>Une femelle ayant reçu 200 mg/kg/jour est morte pendant la mise bas au JG 22. Chez les autres femelles qui avaient reçu la même dose, on a noté une légère baisse du gain de poids et de la consommation de nourriture. On n'a noté aucune différence appréciable quant à la durée de la gestation ou au nombre de résorptions entre le groupe traité et le groupe témoin; par ailleurs, aucun signe d'effet du médicament n'a été mis en évidence par l'autopsie des mères F<sub>0</sub>.</p> <p>Les ratons F<sub>1</sub> du groupe ayant reçu 200 mg/kg/jour avaient un poids nettement inférieur, du lendemain de leur naissance à la fin de l'étude. On a de plus noté une faible diminution de la viabilité, des retards du développement postnatal (ouverture des yeux, redressement en situation de chute, séparation du prépuce et ouverture du vagin) ainsi que de légères différences quant aux résultats des tests d'apprentissage du labyrinthe aquatique.</p> <p>On n'a répertorié aucun effet indésirable sur les paramètres de la fertilité ou de la reproduction chez les animaux F<sub>1</sub>. Chez les ratons F<sub>2</sub>, on n'a pas noté d'effets négatifs imputés au médicament sur le</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					nombre de naissances vivantes, non plus que sur l'indice de viabilité ou le gain pondéral. DSENO pour les femelles F <sub>0</sub> = 50 mg/kg/jour DSENO pour les rats F <sub>1</sub> = 50 mg/kg/jour DSENO pour les rats F <sub>2</sub> = 200 mg/kg/jour
rat	orale  i.m.	0 50 100 400 kanamycine	5 F 10 F 10 F 5 F	28 jours	On a étudié l'ototoxicité de l'azithromycine par évaluation du réflexe de Preyer à diverses fréquences et par examen histopathologique de la cochlée. La kanamycine tenait lieu de témoin positif, et les animaux étaient tous examinés de la même façon. Les deux épreuves n'ont fait ressortir aucun signe d'ototoxicité chez les rats qui avaient reçu de l'azithromycine ni chez les animaux du groupe témoin négatif. Chez tous les rats qui ont reçu de la kanamycine, on notait une perte importante des cellules ciliées externes de la cochlée. De plus, chez un rat du groupe témoin positif, on a noté la perte du réflexe de Preyer à la fréquence de 20 000 Hz..

## BIBLIOGRAPHIE

1. Chandra R, *et al.* Clinical Pharmacokinetics and Gastrointestinal Tolerability of a Novel Extended-Release Microsphere Formulation of Azithromycin. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:247-259.
2. Cooper MA, Nye K, Andrews JM, Wise R. The pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of orally administered azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(4):533-8.
3. Den Hollander JG, Knudsen JD, Mouton JW, Fuursted K, Frimodt-Moller N, Verbrugh HA, *et al.* Comparison of pharmacodynamics of azithromycin and erythromycin in vitro and in vivo. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1998;42(2):377-82.
4. D'Ignazio J, *et al.* Novel, Single-Dose Microsphere Formulation of Azithromycin versus 7-day Levofloxacin Therapy for the Treatment of Mild to Moderate Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005; vol. 49, n° 10, 4035-4041.
5. Drehobl M, *et al.* Single-Dose Azithromycin Microspheres vs Clarithromycin Extended Release for the Treatment of Mild-to-Moderate Community-Acquired Pneumonia in Adults, *CHEST* 2005; 128, 2230-2237.
6. Dunkin KT, Jones S, Howard AJ. The in-vitro activity of CP-62,993 against Haemophilus influenzae, Branhamella catarrhalis, staphylococci and streptococci. *J Antimicrob Chemother* 1988;21(4):405-11.
7. Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(suppl. A):73-82.
8. Girard AE, Girard D, English AR, Gootz TD, Cimochowski CR, Faiella JA, Haskell SL, Retsema JA. Pharmacokinetic and *in vivo* studies with azithromycin (CP-62,993), a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(12):1948-54.
9. Girard AE, Girard D, Retsema JA. Correlation of the extravascular pharmacokinetics of azithromycin with in-vivo efficacy in models of localized infection. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(suppl. A):61-71.
10. Gladue RP, Bright GM, Isaacson RE, Newborg MF. *In vitro* and *in vivo* uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33(3):277-82.
11. Gladue RP, Snider ME. Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(6):1056-60.
12. Jones RN, Croco MA, Kugler KC, Pfaller MA, Beach ML. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (États-Unis et Canada, 1997). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;37(2):115-25.

13. Jorgensen JH, Hindler J, Citron DM, Cockerill FR, Fritsche TR, Funke G, Patel JB, *et al.* Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Approved Guideline. CLSI 2006; 26 suppl. 19:M45-A.
14. Liu P, Allaudeen H, Chandra R, *et al.* Comparative pharmacokinetics of azithromycin in serum and white blood cells of healthy subjects receiving a single-dose extended-release regimen versus a 3-day immediate-release regimen. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;1(janv.):103-9.
15. Murray J, *et al.* Efficacy and Safety of a Novel, Single-dose Azithromycin Microsphere Formulation versus 10 Days of Levofloxacin for the Treatment of Acute Bacterial Sinusitis in Adults. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2005; vol. 133, n° 2, 194-201.
16. Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, *et al.* Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(7):1796-1802.
17. Retsema JA, Girard AE, Girard D, Milisen WB. Relationship of high tissue concentrations of azithromycin to bactericidal activity and efficacy *in vivo*. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(suppl. A):83-9.
18. Shepard RM, Falkner FC. Pharmacokinetics of azithromycin in rats and dogs. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(suppl. A):49-60.
19. Wikler MA, Cockerill FR, Bush K, Dudley MN, Eliopoulos GM, Hardy DJ, *et al.* Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement. CLSI 2009;29 suppl. 19:M100.
20. Wildfeuer A, Laufen H, Muller-Wening D, Haferkamp O. Interaction of azithromycin and human phagocytic cells. Uptake of the antibiotic and the effect on the survival of ingested bacteria in phagocytes. *Arzneimittelforschung* 1989;39(7):755-8.
21. Zervos M, *et al.* Novel, Single-Dose Microsphere Formulation of Azithromycin versus Levofloxacin for the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, vol. 13, n° 3, mai 2005, 115-121.
22. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – Seventh Edition.* 2006. CLSI Document M7-A7 (ISBN 1-56238-587-9). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006.
23. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard – Ninth Edition.* CLSI Document M2-A9 (ISBN 1-56238-586-0). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement.* 2008. CLSI Document M100-S18 (ISBN 1-56238-653-0). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2008.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

<sup>Pr</sup>Zmax SR

#### Granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale (sous forme de dihydrate d'azithromycine)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de Zmax SR pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Zmax SR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Zmax SR est un antibiotique utilisé pour le traitement des infections suivantes causées par certains micro-organismes lorsqu'elles sont d'intensité légère à modérée :

- Exacerbations bactériennes de bronchite chronique
- Sinusite
- Pneumonie extra-hospitalière (pas attrapée à l'hôpital)

Ce médicament est destiné aux adultes (y compris ceux de plus de 65 ans). Votre médecin déterminera si Zmax SR est l'antibiotique qui vous convient le mieux.

##### Les effets de ce médicament :

Zmax SR est un antibiotique de la famille des macrolides. On utilise ces médicaments pour traiter une vaste gamme d'infections bactériennes. Zmax SR freine la multiplication des bactéries qui causent l'infection. Zmax SR agit seulement contre les bactéries. Il n'agit pas contre les virus, par exemple, ceux qui causent le rhume ou la grippe.

Ce ne sont pas toutes les infections respiratoires qui exigent l'emploi d'un antibiotique. L'emploi inutile d'antibiotiques peut causer l'apparition de bactéries résistantes qui se propagent dans la communauté. Si vous avez une infection respiratoire, consultez toujours votre médecin pour savoir si un traitement antibiotique est nécessaire.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous avez déjà présenté un ictère cholestatique (type de jaunisse) ou une hépatite (problème au foie) après avoir pris de l'azithromycine.
- Si vous êtes hypersensible (allergique) à l'azithromycine, à un antibiotique de la famille des macrolides (y compris l'érythromycine) ou de la classe des kétolides, ou à tout autre ingrédient de Zmax SR (voir la partie Les ingrédients non

médicinaux importants).

##### L'ingrédient médicinal :

Granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale (sous forme de dihydrate d'azithromycine)

##### Les ingrédients non médicinaux importants :

Le granulé Zmax SR à libération prolongée pour suspension orale contient : béménate de glycéryle, dioxyde de titane, gomme xanthane, hydroxyde de magnésium, hydroxypropylcellulose, phosphate tribasique de sodium anhydre, poloxamère, saccharose, saveurs artificielles de cerise et de banane, silice sublimée.

##### La présentation :

Granulé à libération prolongée pour suspension orale, 2 grammes d'azithromycine (sous forme de dihydrate d'azithromycine) par flacon.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Zmax SR si :

- vous savez que votre cycle cardiaque est long (intervalle QT long);
- vous prenez un médicament qui allonge l'intervalle QT (le cycle cardiaque), tel qu'un antiarythmique (un médicament qui permet de régulariser le rythme cardiaque – classe IA : quinidine, procainamide; classe III : dofétilide, amiodarone, sotalol), un antipsychotique, un antidépresseur ou une fluoroquinolone (une classe d'antibiotique);
- vous avez des antécédents d'arythmie (rythme cardiaque irrégulier), une affection susceptible de mettre votre vie en danger;
- votre taux de potassium ou de magnésium est généralement bas;
- vous avez des antécédents de problèmes de cœur tels que la bradycardie (rythme cardiaque lent), l'arythmie (rythme cardiaque irrégulier) ou l'insuffisance cardiaque (votre cœur a de la difficulté à pomper le sang dans votre corps);
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des problèmes de reins;
- vous êtes enceinte ou croyez que vous pourriez l'être. On ne sait pas si Zmax SR pourrait être dommageable pour le bébé;
- vous avez un autre problème de santé;
- vous souffrez de myasthénie grave (une maladie neuromusculaire auto-immune d'évolution chronique qui entraîne une faiblesse musculaire);
- vous êtes immunodéprimé;
- vous prenez d'autres médicaments y compris ceux qui sont vendus sans ordonnance, par exemple des médicaments à base de plantes médicinales ou des antiacides;
- vous souffrez de diabète, ou d'un problème héréditaire rare, comme l'intolérance au fructose, la malabsorption du glucose-galactose ou le déficit en sucrase-isomaltase, car ce produit contient du saccharose;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On a observé que l'azithromycine était excrétée dans le lait maternel. On ne



sait pas si Zmax SR pourrait être dommageable pour le bébé. Parlez-en à votre médecin.

Zmax SR n'est pas recommandé pour les personnes de moins de 18 ans.

Si une diarrhée apparaît pendant ou après votre traitement, informez-en votre médecin sans tarder. Ne prenez aucun médicament contre la diarrhée sans d'abord en avoir discuté avec votre médecin.

Cet antibiotique agit contre certaines bactéries seulement; de plus, il n'est pas efficace contre les infections causées par des champignons.

Il faut un certain temps à Zmax SR pour agir; il se peut donc que votre état ne s'améliore pas tout de suite après que vous l'aurez pris. Par contre, si au bout de quelques jours vos symptômes n'ont pas diminué, téléphonez à votre médecin.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

#### Médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec Zmax SR :

- Warfarine (ou tout autre médicament anticoagulant);
- Cyclosporine (utilisée pour diminuer la réponse immunitaire, afin de prévenir ou de traiter le rejet après une greffe d'organe ou de moelle osseuse);
- Digoxine (utilisée contre certains problèmes cardiaques);
- Nelfinavir (utilisé contre le VIH);
- Ergotamine et dérivés de l'ergot de seigle (utilisés pour traiter les migraines). Il ne faut pas prendre d'ergotamine ni de dérivés de l'ergot de seigle quand on prend Zmax SR.

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même ceux qui sont vendus sans ordonnance, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Posologie habituelle chez l'adulte :

Prenez toujours Zmax SR exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Zmax SR constitue un traitement complet qui se prend en une seule dose; vous devez donc prendre tout le contenu du flacon en une seule fois. Il faut prendre Zmax SR l'estomac vide (au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas).

Utilisez la solution dans les 12 heures suivant sa préparation. Buvez tout le contenu du flacon en une seule fois.

#### Surdose :

En cas de surdosage, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien, l'Urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

#### Vomissements suivant la prise du médicament :

Si vous vomissez dans les 30 minutes qui suivent la prise de Zmax SR, téléphonez à votre professionnel de la santé (médecin, pharmacien ou infirmière) sans tarder pour savoir si vous devez prendre une autre dose.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme la plupart des médicaments, Zmax SR peut causer des effets secondaires.

Les plus fréquents sont la diarrhée ou les selles liquides, les maux de ventre, la nausée, les maux de tête et les vomissements.

Si vous présentez des symptômes comme une diarrhée grave (selles très liquides ou qui contiennent du sang), associée ou non à de la fièvre et à une sensibilité ou à des douleurs à l'abdomen, il se pourrait que vous présentiez une colite à *Clostridium difficile* (inflammation des intestins). Si cela se produit, cessez de prendre Zmax SR et consultez immédiatement votre professionnel de la santé. La diarrhée peut se produire jusqu'à 2 mois après la prise d'un antibiotique comme Zmax SR.

Les réactions allergiques à Zmax SR sont rares, mais elles peuvent avoir des conséquences graves si elles ne sont pas traitées sur-le-champ par un médecin. Les symptômes d'une réaction allergique grave peuvent inclure de la difficulté à respirer, une enflure du visage, de la bouche, de la gorge et du cou, une éruption cutanée importante ou des cloques (ampoules). Si vous croyez faire une réaction allergique à Zmax SR téléphonez à votre médecin immédiatement. Si vous ne pouvez joindre votre médecin, rendez-vous à l'Urgence de l'hôpital le plus près de chez vous. Ces symptômes pourraient disparaître plus tard.

Si vous avez des symptômes d'hépatite (inflammation du foie), comme des douleurs à l'abdomen, des nausées, des vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, une urine foncée, etc., arrêtez de prendre Zmax SR immédiatement et téléphonez à votre médecin ou votre infirmière

Si vous présentez des symptômes de myasthénie grave ou que vos symptômes actuels de myasthénie grave deviennent plus prononcés, communiquez sans tarder avec votre médecin. Ces symptômes peuvent comprendre : faiblesse musculaire qui s'aggrave avec l'activité et s'atténue avec le repos; paupière tombante; vision brouillée ou double; difficulté à mastiquer ou à avaler; respiration difficile.

Si vous sentez battre votre cœur dans votre poitrine, si vos battements cardiaques sont anormaux ou que vous vous sentez faible ou étourdi après avoir pris Zmax SR, dites-le sans tarder à votre médecin.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :  
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b> Diarrhée/ selles liquides Nausée Maux de ventre Maux de tête Vomissements	√ √ √ √ √		
<b>Peu fréquent</b> Rythme cardiaque anormal Symptômes de réaction allergique grave (difficulté à respirer, enflure du visage, de la bouche, de la gorge et du cou, éruption cutanée importante ou ampoules)			√  √
			√
<b>Peu fréquent</b> Myasthénie grave (faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer ou à avaler, respiration difficile)		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Zmax SR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Avant la reconstitution, conservez Zmax SR à une température entre 15 et 30 °C. Gardez le contenant hermétiquement fermé. Après la reconstitution, conservez la suspension à 25 °C; écart acceptable : de 15 à 30 °C. Ne pas réfrigérer ni congeler. Tout le

contenu du flacon doit être pris en une seule dose et dans les 12 heures suivant la reconstitution

Buvez tout le contenu du flacon en une seule fois.

Ne prenez pas Zmax SR après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Gardez toujours Zmax SR hors de la portée et de la vue des enfants.

La suspension Zmax SR est blanche ou blanchâtre; ne l'utilisez pas si elle a changé de couleur.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES  
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)  
Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir

- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
- par la poste au :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal : 0701D  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001, ou à l'adresse <http://www.pfizer.ca>.

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 27 juin 2014

Licence accordée par Pliva, Zagreb, Croatie