

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^{phl}-AZITHROMYCIN

Comprimés d'azithromycine, USP

250 mg et 600 mg

Azithromycine pour suspension orale, Norme maison

100 mg/5 mL et 200 mg/5 mL

Antibiotique

PHARMEL INC.
6111 Avenue Royalmount, Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de révision :
25 avril, 2013

Numéro de contrôle : 163972

Pr phl-AZITHROMYCIN

Comprimés d'azithromycine, USP

Azithromycine pour suspension orale, Norme maison

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'azithromycine, un antibiotique de type macrolide appartenant au sous-groupe des azalides, exerce son effet antibactérien en se fixant à la sous-unité 50S des ribosomes des bactéries sensibles, où il inhibe la synthèse des protéines.

Après son administration par voie orale, l'azithromycine est rapidement absorbée (T_{\max} : 2 à 3 h), et elle se distribue largement dans tout l'organisme. Le passage rapide de l'azithromycine du sang aux tissus lui permet d'atteindre une concentration nettement plus élevée dans les tissus que dans le plasma (jusqu'à 50 fois la concentration maximale mesurée dans le plasma). La biodisponibilité absolue de l'azithromycine est d'environ 37 %. Lorsqu'on a administré la suspension orale d'azithromycine avec des aliments à 28 adultes sains de sexe masculin, la vitesse d'absorption (C_{\max}) de l'azithromycine a augmenté de 56 % tandis que son taux d'absorption (ASC) est demeuré inchangé.

Les aliments ne modifient pas l'absorption de l'azithromycine en comprimés. Les comprimés et la poudre pour suspension orale d'azithromycine peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Pharmacocinétique chez l'adulte

La concentration plasmatique de l'azithromycine diminue en suivant une courbe polyphasique, ce qui se traduit par une demi-vie terminale moyenne de 68 heures. La demi-vie prolongée de l'azithromycine est probablement attribuable à sa forte pénétration dans les tissus, suivie de sa libération des mêmes tissus. Pour la gamme des doses orales allant de 250 à 1000 mg, la concentration plasmatique est proportionnelle à la dose administrée. La longue demi-vie tissulaire et le large volume de distribution de l'azithromycine résultent de son absorption intracytoplasmique et de sa mise en réserve sous forme de complexes phospholipidiques lysosomiaux.

Données pharmacocinétiques recueillies chez les patients adultes

DOSE et PRÉSENTATION	Sujets	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (heures)	ASC (µg•h/mL)	T1/2 (h)
500 mg/250 mg – comprimé	12; à jeun	0,34	2,1	2,49 ^a	-
500 mg/250 mg – comprimé	12; avec nourr.	0,41	2,3	2,40 ^a	-
1200 mg/600 mg – comprimé	12; à jeun	0,66	2,5	6,8 ^b	40

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

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.

Administration intraveineuse

Chez des patients hospitalisés pour une pneumonie d'origine extra-hospitalière (PEH) ayant reçu 500 mg d'azithromycine à la concentration de 2 mg/mL par perfusion intraveineuse en 1 heure durant 2 à 5 jours, on a calculé une médiane de la concentration maximale (C_{max}) de 3,00 µg/mL (min.-max. : 1,70 à 6,00 µg/mL) alors que la concentration minimale par 24 heures se chiffrait à 0,18 µg/mL (min.-max. : 0,07 à 0,60 µg/mL) et l'ASC₀₋₂₄, à 8,50 µg•h/mL (min.- max. : 5,10 à 19,60 µg•h/mL).

La médiane de la C_{max}, la concentration minimale par 24 heures et l'ASC₀₋₂₄ se chiffraient à 1,20 µg/mL (min.-max. : 0,89 à 1,36 µg/mL), 0,18 µg/mL (min.-max. : 0,15 à 0,21 µg/mL) et 7,98 µg•h/mL (min.-max.: 6,45 à 9,80 µg•h/mL) respectivement chez des volontaires sains ayant reçu 500 mg d'azithromycine à la concentration de 1 mg/mL par perfusion intraveineuse en 3 heures. On a obtenu des paramètres pharmacocinétiques similaires chez des patients hospitalisés pour une PEH qui ont reçu le même traitement en 3 heures, durant 2 à 5 jours.

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

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

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

La Cl_t et le V_d moyens ont été de 10,18 mL/min/kg et de 33,3 L/kg respectivement chez 18 volontaires sains ayant reçu des doses de 1000 à 4000 mg à raison de 1 mg/mL en l'espace de 2 heures.

Quand on compare les paramètres pharmacocinétiques du médicament dans le plasma après les 1^{re} et 5^e doses quotidiennes de 500 mg d'azithromycine administrées par la voie intraveineuse, on constate une hausse de 8 % seulement de la C_{max} , mais une hausse de 61 % de l'ASC0-24, qui reflète la hausse par un multiple de 3 de la concentration minimale par 24 heures (C24).

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

Populations spéciales

Pharmacocinétique chez l'enfant

Pharmacocinétique chez l'enfant recevant une dose totale de 30 mg/kg

On trouvera dans le tableau suivant les paramètres pharmacocinétiques moyens de l'azithromycine en suspension pour la voie orale chez des enfants de 1 à 5 ans et de 5 à 15 ans, le 5^e jour d'un traitement consistant en une dose totale de 30 mg/kg, administrée à jeun à raison d'une dose de 10 mg/kg le 1^{er} jour, suivie de 5 mg/kg du 2^e au 5^e jour.

Paramètres pharmacocinétiques le 5 ^e jour d'un traitement à raison d'une dose de 10 mg/kg (le 1 ^{er} jour) et de 5 mg/kg (du 2 ^e au 5 ^e jour)					
Enfants de 1 à 5 ans			Enfants de 5 à 15 ans		
C_{max} (µg/mL)	T_{max} (heures)	ASC0-24 (µg•h/mL)	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (heures)	ASC0-24 (µg•h/mL)
0,216	1,9	1,822	0,383	2,4	3,109

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique concernant l'administration chez l'enfant de la suspension orale d'azithromycine en une dose totale unique de 30 mg/kg.

Pharmacocinétique chez l'enfant recevant une dose totale de 60 mg/kg

Deux essais cliniques ont été conduits auprès de 35 et de 33 enfants, respectivement, âgés de 3 à 16 ans et souffrant d'une pharyngite ou d'une amygdalite, pour évaluer la pharmacocinétique et l'innocuité de l'azithromycine en suspension orale administrée à raison de 60 mg/kg fractionnés en doses de 20 mg/kg/jour durant 3 jours ou de 12 mg/kg/jour durant 5 jours, pour une dose quotidienne maximale de 500 mg.

Le tableau suivant montre les données pharmacocinétiques recueillies chez les enfants ayant reçu une dose totale de 60 mg/kg. Dans les deux études, les concentrations d'azithromycine ont été déterminées sur une période de 24 heures après l'administration de la dernière dose.

	Traitement de 3 jours	Traitement de 5 jours
n	11 ^b	17 ^b
C _{max} (µg/mL)	1,05 ± 0,44 ^a	0,534 ± 0,361 ^a
T _{max} (h)	3 ± 2,0 ^a	2,2 ± 0,8 ^a
ASC ₀₋₂₄ (µg x h/mL)	7,92 ± 2,87 ^a	3,94 ± 1,90 ^a

a. Moyennes arithmétiques

b. Le poids maximal chez les patients ayant reçu le traitement de 3 jours était ≤ 25 kg, et celui des patients traités pendant 5 jours s'établissait à ≤ 41,7 kg.

On ignore s'il existe des similarités sur le plan de l'exposition globale (ASC_{0-∞}) entre le traitement de 3 jours et celui de 5 jours.

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

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de l'azithromycine a été étudiée chez 42 adultes (âgés de 21 à 85 ans) atteints d'insuffisance rénale à divers degrés. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 1000 mg d'azithromycine, la C_{max} et l'ASC₀₋₁₂₀ moyennes ont augmenté de 5,1 % et de 4,2 %, respectivement, chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (filtration glomérulaire (FG) : 10 à 80 mL/min), par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale (FG > 80 mL/min). La C_{max} et l'ASC₀₋₁₂₀ moyennes ont accusé une hausse de 61 % et de 35 %, respectivement, chez les patients dont l'insuffisance rénale était grave (FG < 10 mL/min), par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale (FG > 80 mL/min) (*voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Insuffisance hépatique : On n'a décelé aucune variation importante de la pharmacocinétique de l'azithromycine dans le sang, après son administration par voie orale, chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique légère ou modérée, comparativement à ceux dont la fonction hépatique était normale. Par ailleurs, l'élimination de l'azithromycine par la voie urinaire semble augmenter chez ces patients. Il n'est donc pas nécessaire de régler la posologie chez les patients souffrant d'une dysfonction hépatique légère ou modérée. Néanmoins, le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prudence s'impose lorsqu'il s'agit de prescrire l'azithromycine pour la voie orale à des patients présentant une altération de la fonction hépatique. L'azithromycine n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique grave.

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de bioéquivalence des comprimés de phl-AZITHROMYCIN à 600 mg (Pharmel Inc., Canada) a été réalisée versus les comprimés de ZITHROMAX[®] à 600 mg (Pfizer

Canada inc.). Les données de pharmacocinétiques et de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le tableau suivant:

Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Azithromycine (1 Comprimé x 600 mg) De données mesurées Non corrigé pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	phl-AZITHROMYCIN **	ZITHROMAX TM ***	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC _{0-72h} (ng.h/mL)	2585,52 2662,74 (28,04)	2510,70 2622,83 (30,57)	102,98	94,63-1
C _{max} (ng/mL)	330,56 345,80 (27,76)	336,36 (350,43 (28,71))	98,27	85,57-1
T _{max} * (h)	2,55 (40,81)	2,34 (39,76)	---	---

En raison de la nature de l'ingrédient actif (longue demi-vie) et la conception de l'étude, ASC₁ et T_{1/2} ne pouvaient pas être estimés avec précision, par conséquent, ils ne sont pas signalés.

*Présenté sous forme de la moyenne arithmétique (CV%) seulement

**phl-AZITHROMYCIN, Pharmel Inc., Canada

***ZITHROMAX[®] est fabriqué par Pfizer Canada inc et acheté au Canada.

Une étude comparative de biodisponibilité de la poudre pour suspension orale de phl-AZITHROMYCIN (Pharmel Inc.) a été réalisée versus la poudre pour suspension orale de ZITHROMAX[®] (Pfizer Canada inc.). Les données pharmacocinétiques et de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Azithromycine (une dose de 400 mg – 1 x 10 mL) De données mesurées Non corrigé pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	phl-AZITHROMYCIN **	ZITHROMAX [™] ***	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC _{0-72h} (ng.h/mL)	2585,52 2662,74 (28,04)	2510,70 2622,83 (30,57)	102,98	94,63-112,07
C _{max} (ng/mL)	330,56 345,80 (27,76)	336,36 (350,43 (28,71)	98,27	85,57-112,87
T _{max} * (h)	2,55 (40,81)	2,34 (39,76)	---	---

En raison de la nature de l'ingrédient actif (longue demi-vie) et la conception de l'étude, ASC₁ et T_{1/2} ne pouvaient pas être estimés avec précision, par conséquent, ils ne sont pas signalés.

*Présenté sous forme de la moyenne arithmétique (CV%) seulement

**phl-AZITHROMYCIN, Pharmel Inc., Canada

***ZITHROMAX[®] est fabriqué par Pfizer Canada inc et acheté au Canada.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.

Pour l'administration orale d'azithromycine

phl-AZITHROMYCIN (azithromycine) est indiqué pour le traitement des infections d'intensité légère à modérée, énumérées ci-dessous, attribuables aux souches sensibles des micro-organismes spécifiés. Étant donné que les doses recommandées, la durée du traitement et la population de patients concernés diffèrent d'un type d'infection à l'autre, il vaut mieux consulter la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour connaître les doses recommandées.

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

Chez l'adulte : **Traitement**

Pharyngite et amygdalite :

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

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

Exacerbations bactériennes aiguës de bronchopneumopathies chroniques obstructives :

Exacerbations bactériennes aiguës de bronchopneumopathies chroniques obstructives dues à *Hæmophilus influenzae*, à *Moraxella catarrhalis* ou à *Streptococcus pneumoniae*.

Pneumonie extra-hospitalière :

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

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

Infections non compliquées de la peau et de ses annexes :

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

Infections génito-urinaires :

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

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

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

L'azithromycine, administrée à une dose hebdomadaire de 1200 mg, seul ou en association avec de la rifabutine à la dose recommandée, est indiqué pour la prévention des infections disséminées à *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) chez les personnes souffrant d'une infection à VIH à un stade avancé (voir **Essais cliniques** sous la rubrique **PHARMACOLOGIE**).

Chez l'enfant :

(voir la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, la section **Administration chez l'enfant** sous la rubrique **PRÉCAUTIONS** et la section **Essais cliniques chez l'enfant** sous la rubrique **PHARMACOLOGIE**)

Traitement

Otite moyenne aiguë

L'otite moyenne aiguë causée par *Hæmophilus influenzae* (souches productrices ou non de bêta-lactamases), par *Moraxella catarrhalis* ou par *Streptococcus pneumoniae* (pour connaître les doses recommandées, consulter la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Pharyngite et amygdalite

La pharyngite et l'amygdalite dues à *Streptococcus pyogenes* (streptocoque β -hémolytique du groupe A) chez les patients qui ne tolèrent pas le traitement de première intention (pour connaître les doses recommandées, consulter la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

Pneumonie extra-hospitalière :

Les pneumonies extra-hospitalières causées par *Hæmophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae*, dans les cas où le traitement par voie orale est approprié (*consulter la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour connaître les doses recommandées*).

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

Au cours des essais cliniques menés chez l'enfant, on n'a pas pu démontrer l'efficacité et l'innocuité du produit pour les pneumonies à *Hæmophilus influenzae* et à *Streptococcus pneumoniae* sur le plan bactériologique à cause de la difficulté à obtenir des prélèvements. Toutefois, des essais cliniques systématiques et rigoureux menés chez l'adulte justifient l'administration de l'azithromycine contre ces agents pathogènes.

CONTRE-INDICATIONS

phl-AZITHROMYCIN (azithromycine) 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 tout excipient énuméré dans la section **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**.

MISES EN GARDE

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 et le syndrome de Lyell (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse), chez des patients traités par l'azithromycine (*voir la rubrique **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.

Appareil digestif

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.

Le traitement par un antibiotique peut perturber la flore normale du côlon et favoriser ainsi la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* sécrète deux toxines (A et B) qui sont à l'origine de la maladie. L'affection peut être responsable d'une importante morbidité. Elle peut être réfractaire au traitement antimicrobien. Les mesures thérapeutiques appropriées doivent être instaurées si on confirme ou soupçonne une infection à *Clostridium difficile*. Les formes légères cèdent généralement à l'interruption du traitement antibiotique inactif contre *Clostridium difficile*. Pour les formes modérées ou graves, diverses mesures peuvent être envisagées : administration de liquides et d'électrolytes, suppléments de protéines, traitement par un antibiotique efficace contre *Clostridium difficile*. Si la situation clinique l'indique, une évaluation chirurgicale peut être entreprise, car certains cas graves peuvent commander une intervention chirurgicale (*voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES*).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prudence s'impose lorsqu'il s'agit de prescrire des préparations d'azithromycine destinées à la voie orale à des patients présentant une altération de la fonction hépatique. L'azithromycine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Hépatotoxicité

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

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Myasthénie grave

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

Généralités

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 angiospasmés périphériques importants, une ischémie des membres, une dysesthésie et de possibles effets sur le système nerveux central.

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

PRÉCAUTIONS

Général

Une neutropénie marquée (nombre de globules blancs $< 1000/\text{mm}^3$) peut nuire à la distribution de l'azithromycine et à son transport au siège de l'infection. Il faut utiliser des antibiotiques dont l'efficacité a été prouvée dans de telles circonstances, conformément aux lignes directrices pour le traitement des patients ayant une neutropénie marquée. L'efficacité et l'innocuité de l'azithromycine n'ont pas été étudiées chez des patients présentant une neutropénie marquée.

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

Cardiovasculaire

Durant le traitement par d'autres macrolides, il peut survenir un prolongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT qui entraîne un risque d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes. Un effet similaire a déjà été signalé avec l'azithromycine; on ne peut donc totalement écarter la possibilité que cet effet se produise avec l'azithromycine. Des manifestations indésirables associées à l'intervalle QT peuvent se produire chez certains patients prenant de l'azithromycine, bien qu'on n'en ait pas signalées au cours des essais cliniques portant sur l'azithromycine. Après la commercialisation du produit, des rapports spontanés ont fait état d'un prolongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes (*voir la rubrique **EFFETS INDÉSIRABLES** – Données postérieures à la commercialisation*). On a rapporté entre autres les cas suivants : un prolongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes chez un sidéen qui avait reçu de 750 mg à 1 g d'azithromycine par jour; des torsades de pointes suivies d'un infarctus du myocarde après un traitement par l'azithromycine chez un patient ayant des antécédents d'arythmies; un prolongement de l'intervalle QT, qui est revenu à la normale après l'arrêt du traitement, chez un enfant prenant une dose thérapeutique d'azithromycine. Faute d'étude pharmacodynamique portant expressément sur l'intervalle QTc, on n'a pu déterminer l'effet de l'azithromycine sur la repolarisation cardiaque.

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 la rubrique TOXICOLOGIE*).

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte. Il ne faut administrer l'azithromycine à la femme enceinte que si les bienfaits escomptés pour cette dernière l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus. Les études de reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain. Durant des essais chez le rat et la souris, où des doses pouvant atteindre 200 mg/kg/jour (modérément toxiques pour la mère) ont été administrées, on a observé des effets chez le rat à la dose de 200 mg/kg/jour, durant la période de croissance prénatale (retard de l'ossification) et postnatale (diminution de la viabilité, retard de l'apparition des repères de croissance, différence de performance aux tests d'apprentissage). La dose de 200 mg/kg/jour représente la moitié, chez la souris, et la totalité, chez le rat, de la dose unique administrée par voie orale aux adultes (2 g), en fonction de la surface corporelle en mg/m². Au cours de ces études, les données pharmacocinétiques associées à la dose de 200 mg/kg/jour ont montré que l'azithromycine traverse la barrière placentaire et se distribue dans les tissus du fœtus, où elle atteint 5 à 9 fois la C_{max} plasmatique de la mère, qui est de 2 µg/mL.

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 l'azithromycine à la femme qui allaite que si les bienfaits escomptés pour cette dernière l'emportent sur les risques éventuels pour le nourrisson. Comme l'azithromycine peut s'accumuler dans le lait maternel durant l'emploi continu de l'azithromycine, la mère qui allaite doit exprimer et jeter son lait durant le traitement par l'azithromycine.

Administration à l'enfant : (*Voir les rubriques MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.*)

Otite moyenne aiguë : On n'a pas établi l'efficacité ni l'innocuité du traitement de l'otite moyenne aiguë chez l'enfant âgé de moins de 6 mois (*voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Pneumonie extra-hospitalière : On n'a pas établi l'efficacité ni l'innocuité du traitement de la pneumonie extra-hospitalière chez l'enfant âgé de moins de 6 mois (*voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Pharyngite et amygdalite : On n'a pas établi l'efficacité ni l'innocuité du traitement de la pharyngite et de l'amygdalite chez l'enfant âgé de moins de 2 ans (*voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

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

Chez les animaux de laboratoire, le traitement par l'azithromycine s'associe à une accumulation du produit dans divers tissus, y compris dans les cellules nerveuses ganglionnaires extracrâniennes (par exemple, dans la rétine et les ganglions du système nerveux sympathique). L'accumulation dans les tissus est proportionnelle à la dose et à la durée du traitement, et elle s'associe à l'échelle cellulaire à l'apparition d'une phospholipidose (complexes lysosomiaux phospholipides-médicament). Seule une légère augmentation de la teneur en phospholipides après un traitement prolongé (6 mois) ou à des doses très élevées montre que l'azithromycine modifierait le métabolisme intracellulaire des phospholipides.

On a décelé des signes de phospholipidose à des doses cumulées seulement 2 fois supérieures à la dose thérapeutique. Un mois après l'arrêt du traitement, la teneur en azithromycine et le degré de phospholipidose des tissus, y compris de la rétine, sont revenus à leur niveau d'avant traitement ou presque.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'importance de l'accumulation d'azithromycine dans les tissus nerveux telles la rétine et la cochlée, sur la durée d'exposition de ces tissus à l'azithromycine et sur la biotransformation et les mécanismes d'élimination de l'azithromycine de ces tissus chez l'humain. On a rapporté de rares cas de surdité (*voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES*).

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 possible en théorie qu'une corrélation existe.

On ne dispose d'aucune donnée concernant la biotransformation et la pharmacocinétique de l'azithromycine chez les enfants souffrant de dyslipidose (*voir la rubrique MISE EN GARDE*).

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

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité d'azithromycine pour la prévention des infections à MAI chez l'enfant.

On dispose de données restreintes sur 24 enfants âgés de 5 mois à 14 ans (âge moyen :

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

Administration aux personnes âgées

La pharmacocinétique de l'azithromycine chez des volontaires âgés (de 65 à 85 ans) durant un traitement de 5 jours par la voie orale a été comparable à celle observée chez des volontaires plus jeunes (âgés de 18 à 40 ans). Chez les patients âgés qui reçoivent ce traitement et dont les fonctions rénale et hépatique sont normales, un réglage posologique ne serait donc pas nécessaire. On n'a pas encore mené d'études pharmacocinétiques de l'azithromycine administrée par voie intraveineuse chez la personne âgée. D'après les essais cliniques, il ne semble pas y avoir de différence notable quant à l'innocuité et à la tolérabilité de l'azithromycine administrée par voie intraveineuse entre les personnes âgées (≥ 65 ans) et les plus jeunes (de 16 à ≤ 64 ans).

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 les rubriques **PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire** et **EFFETS INDÉSIRABLES – Données postérieures à la commercialisation***).

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

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

Interactions médicament-médicament

Antiacides

Les antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium diminuent la concentration plasmatique maximale de l'azithromycine, mais n'en modifient pas le taux d'absorption. On déconseille d'administrer ces médicaments et l'azithromycine en concomitance.

Carbamazépine

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.

Cétirizine

Chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration d'azithromycine pendant 5 jours en concomitance avec la cétirizine (20 mg) parvenue à l'état d'équilibre n'a entraîné ni interaction pharmacocinétique ni variation significative de l'intervalle QT.

Cimétidine

L'administration d'une dose unique de cimétidine (800 mg) deux heures avant l'azithromycine n'a pas modifié le taux d'absorption ni la pharmacocinétique de l'azithromycine.

Anticoagulants oraux de type coumarinique

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.

Cyclosporine

Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique effectuée auprès de volontaires en bonne santé qui ont reçu 500 mg par jour d'azithromycine par voie orale pendant 3 jours, puis une dose unique de 10 mg/kg de cyclosporine par voie orale, on a noté une nette augmentation de la C_{max} et de l'ASC₀₋₅ 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.

Didanosine

Des doses quotidiennes de 1200 mg d'azithromycine n'ont pas modifié la pharmacocinétique de la didanosine.

Éfavirenz

L'éfavirenz (400 mg pendant 7 jours) a entraîné une augmentation de 22 % de la C_{\max} de l'azithromycine (dose unique de 600 mg). L'ASC de l'azithromycine n'a pas été affectée.

L'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 600 mg) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz (400 mg pendant 7 jours).

Fluconazole

L'administration d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'a pas modifié la pharmacocinétique du fluconazole (dose unique de 800 mg).

Après l'administration concomitante d'une dose de 800 mg de fluconazole, l'exposition totale à l'azithromycine (1200 mg) et sa demi-vie sont demeurées inchangées, et la C_{\max} de l'azithromycine a subi une baisse négligeable sur le plan clinique (18 %).

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

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 donnent à penser qu'il pourrait exister une interaction entre les statines et l'azithromycine donnant lieu à une augmentation de la fréquence de rhabdomyolyse.

Indinavir

L'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1200 mg) n'a eu aucun effet notable sur la pharmacocinétique de l'indinavir (800 mg 3 f.p.j. pendant 5 jours).

Midazolam

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.

Nelfinavir

L'administration concomitante d'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1200 mg) et de nelfinavir parvenu à l'état d'équilibre (750 mg 3 f.p.j.) a entraîné une réduction d'environ 16 % de l'ASC₀₋₈ moyenne du nelfinavir et de son métabolite M8. La C_{\max} 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.) a entraîné une augmentation de l'ASC₀₋₈ moyenne de l'azithromycine de 113 %, et de sa C_{\max} moyenne, de 136 %.

Dans les cas où l'azithromycine est administrée conjointement avec du nelfinavir, on ne recommande pas d'ajuster la dose d'azithromycine; cependant, on conseille de surveiller

étroitement les patients pour déceler, le cas échéant, les effets indésirables connus de l'azithromycine.

Inhibiteurs de la glycoprotéine P

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.

Rifabutine

L'administration concomitante de l'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 (*voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES*).

Sildénafil

Chez des volontaires sains de sexe masculin, on n'a relevé aucune donnée indiquant un effet statistiquement significatif de l'azithromycine à libération immédiate (500 mg/jour durant 3 jours) sur l'ASC, la C_{max} , le T_{max} , la constante de la vitesse d'élimination ou la demi-vie subséquente du sildénafil ou de son principal métabolite circulant.

Théophylline

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 (300 mg toutes les 12 heures). Après la commercialisation de l'azithromycine, 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 l'azithromycine et de la théophylline en concomitance.

Association triméthoprime-sulfaméthoxazole

Le 7^e 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.

Zidovudine

Des doses uniques de 1 g et des doses multiples de 1200 mg ou de 600 mg d'azithromycine n'ont pas modifié la pharmacocinétique plasmatique ni l'excrétion urinaire de la zidovudine et de son métabolite glucuronoconjugué. 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-dessous. 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 le dihydrate d'azithromycine, en cas de traitement concomitant, on recommande de garder le patient sous étroite surveillance pendant le traitement et durant une courte période par la suite.

Antihistaminiques : On a observé une prolongation de l'intervalle QT, des palpitations ou des arythmies cardiaques par suite de l'administration concomitante d'astémizole ou de terfénaire.

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 la digoxine sont administrées simultanément, il faut envisager la possibilité que les concentrations sériques de digoxine augmentent.

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

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

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Général

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

Chez des adultes ayant reçu 500 mg/jour d'azithromycine durant 3 jours, le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables associés au traitement a été de 0,4 %. Durant les essais cliniques au cours desquels des enfants ont reçu 30 mg/kg d'azithromycine par voie orale, soit en une dose unique (n = 487) ou sur une période de 3 jours (n = 1729), le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables a été d'environ 1 %.

Pour la voie d'administration orale, la plupart des effets indésirables ayant entraîné l'abandon étaient de nature digestive, tels que nausées, vomissements, diarrhée associée à des douleurs abdominales. Parmi les effets indésirables potentiellement dangereux associés au traitement, on compte l'œdème angioneurotique et l'ictère cholestatique, qui se sont produits chez moins de 1 % des patients.

Traitement par la voie orale chez l'adulte

Traitements comportant des doses multiples

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

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

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

Traitement comportant une dose unique de 1 gramme :

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

Traitement comportant une dose unique de 2 grammes

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

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

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

Fréquence¹ (%) des effets indésirables ** associés au traitement * chez les patients infectés par le VIH recevant un traitement préventif contre les infections disséminées à MAI

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

	Étude n° 155		Étude n° 174		
	Placebo (n = 91)	Azithromycine 1200 mg par semaine (n-89)	Azithromycine 1200 mg par semaine (n = 233)	Rifabutine 300 mg par jour (n = 236)	Azithromycine et rifabutine (n = 224)
APPAREIL LOCOMOTEUR					
Arthralgie	0	0	3,0	4,2	7,1
PSYCHIATRIE					
Anorexie	1,1	0	2,1	2,1	3,1
PEAU ET ANNEXES					
Prurit	3,3	0	3,9	3,4	7,6
Éruption cutanée	3,2	3,4	8,1	9,4	11,1
Coloration anormale de la peau	0	0	0	2,1	2,2
ORGANES SENSORIELS					
Acouphènes	4,4	3,4	0,9	1,3	0,9
Surdité partielle	2,2	1,1	0,9	0,4	0
Dysgueusie	0	0	1,3	2,5	1,3

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

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

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

Les effets indésirables de nature digestive ont été plus fréquents chez les patients traités par l'azithromycine que chez ceux ayant reçu un placebo ou de la rifabutine. Au cours d'un essai, 86 % des cas de diarrhée ont été légers ou modérés, et ils ont entraîné l'abandon du traitement chez seulement 9 (3,8 %) des 233 sujets affectés.

Régime orale : adultes

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

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

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

Appareil digestif : dyspepsie, flatulence, mucosité, muguet et gastrite
Système nerveux : céphalée et somnolence
Allergies : bronchospasmes
Organes sensoriels : dysgueusie

Traitement par la voie orale chez l’enfant

Traitements comportant des doses uniques et multiples

Les effets indésirables survenus chez les enfants ayant participé aux essais cliniques comparatifs sur le traitement de la pharyngite à *S. pyogenes* et de l’otite moyenne aiguë se sont révélés comparables à ceux que l’on avait observés chez les adultes (*voir ci-dessous*). La fréquence des effets indésirables a varié en fonction des posologies recommandées chez l’enfant.

Otite moyenne aiguë : Les effets indésirables le plus souvent associés ($\geq 1\%$) à la dose totale recommandée de 30 mg/kg ont été la diarrhée, les douleurs abdominales, les vomissements, les nausées et l’éruption cutanée. La fréquence selon la durée du traitement est indiquée dans le tableau ci-dessous.

Durée du traitement	Nombre de sujets	Fréq. globale d’effets indés.	Diarrhée	Douleurs abdominales	Vomissements	Nausées	Éruption cutanée
1 jour	487	14 %	4 %	1 %	5 %	1 %	1%
3 jours	1395	7 %	3 %	2 %	1 %	< 1 %	< 1 %
5 jours	1888	6 %	2 %	1 %	1 %	1 %	< 1 %

Pneumonie extra-hospitalière : Les effets indésirables le plus souvent associés à la dose totale recommandée de 30 mg/kg ont été la diarrhée et les selles molles, les douleurs abdominales, les vomissements et les nausées ainsi que l’éruption cutanée. Leurs fréquences respectives sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Durée du traitement	Nombre de sujets	Fréq. globale d'effets indés.	Diarrhée et selles molles	Douleurs abdominales	Vomissements	Nausées	Éruption cutanée
5 jours	323	12 %	5,8 %	1,9 %	1,9 %	1,9 %	1,6 %

Pharyngite et amygdalite : Les effets indésirables le plus souvent associés à la dose totale recommandée de 60 mg/kg ont été la diarrhée, les vomissements, les douleurs abdominales, les nausées et les céphalées. Leurs fréquences respectives sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Durée du traitement	Nombre de sujets	Fréq. globale d'effets indés.	Diarrhée	Doul. abdom.	Vomiss.	Nausées	Érupt. cut.	Céphalées
5 jours	447	17 %	5 %	3 %	6 %	2 %	< 1 %	1 %

Les effets indésirables énumérés ci-dessous sont survenus chez 1 % des patients ou moins :

<i>Appareil cardiovasculaire :</i>	palpitations et douleurs thoraciques
<i>Appareil digestif :</i>	dyspepsie, flatulence, méléna, constipation, anorexie, entérite, selles molles, muguet et gastrite
<i>Appareil génito-urinaire :</i>	candidose, vaginite et néphrite
<i>Systèmes hématopoïétique et lymphatique :</i>	anémie et leucopénie
<i>Système nerveux :</i>	étourdissements, vertiges, somnolence, agitation, nervosité, insomnie et hyperkinésie
<i>Divers :</i>	fatigue, œdème de la face, fièvre, mycose, douleur et malaises
<i>Appareil respiratoire :</i>	aggravation de la toux, pharyngite, épanchement pleural et rhinite
<i>Peau et annexes :</i>	eczéma, dermatite fongique, transpiration et éruption vésiculobulleuse
<i>Allergies :</i>	réaction allergique, photosensibilité, œdème angioneurotique, érythème polymorphe, prurit et urticaire
<i>Foie et voies biliaires :</i>	anomalie des résultats des épreuves d'évaluation de la fonction hépatique, ictère et ictère cholestatique

Données postérieures à la commercialisation

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

- Allergies :* arthralgie, œdème, anaphylaxie (y compris de rares cas mortels), maladie sérique, urticaire, vascularite, œdème angioneurotique et prurit
- Affections hématologiques et du système lymphatique :* agranulocytose, anémie hémolytique, thrombopénie.
- Appareil cardiovasculaire :* arythmie (y compris tachycardie ventriculaire), palpitations et hypotension; on a rapporté de rares cas de prolongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe chez des patients recevant des doses thérapeutiques d'azithromycine, notamment un prolongement de l'intervalle QT qui est revenu à la normale après l'arrêt du traitement, chez un enfant (*voir la rubrique PRÉCAUTIONS*).
- Appareil digestif :* anorexie, constipation, hypoglycémie, déshydratation, vomissements et diarrhée évoluant rarement vers une déshydratation, pancréatite, colite pseudo-membraneuse, rares cas de changement de couleur de la langue et sténose du pylore
- Divers :* asthénie, paresthésie, fatigue et douleurs musculaires
- Appareil génito-urinaire :* néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique et vaginite
- Foie et voies biliaires :* hépatite fulminante. Des altérations de la fonction hépatique, y compris des cas d'hépatite médicamenteuse et d'ictère cholestatique, ont été rapportées; on a également rapporté de rares cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique, qui ont rarement entraîné la mort.
- Affections musculo- squelettiques et du tissu conjonctif :* myasthénie grave
- Système nerveux :* réaction d'agressivité, anxiété, étourdissements, hyperactivité, hypoesthésie, crise épileptique, convulsions, nervosité, agitation et syncope
- Peau et annexes :* réactions cutanées graves, y compris érythème polymorphe, érythrodermie exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse)
- Organes sensoriels :* troubles de l'audition, y compris surdité partielle, surdité ou acouphènes, vertiges, altération ou perte du goût et/ou de l'odorat et vision anormale

Anomalies des résultats d'analyse

Traitement par la voie orale

Chez l'adulte :

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

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

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

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

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

Au cours d'essais cliniques où on a administré des doses multiples à plus de 4500 sujets, trois d'entre eux ont abandonné le traitement en raison d'anomalies des enzymes hépatiques liées au traitement, un à cause d'une hausse des transaminases et des triglycérides associée au traitement et un autre, à cause d'une anomalie de la fonction rénale.

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

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

Prévention des infections disséminées à MAI Anomalies des constantes biologiques

Critères ^a	Etude n° 155		Etude n° 174		
	Placebo (n = 88)	Azithromycine 1200 mg par semaine (n = 89)	Azithromycine 1200 mg par semaine (n = 208)	Rifabutine 300 mg par jour (n = 205)	Azithromycine et rifabutine (n = 199)
Hémoglobine < 0,8 x LIN ^b	31 %	30 %	19 %	26 %	21 %
Nbre de plaqu. LIN < 0,75 x	19 %	16 %	11 %	10 %	16 %

Nbre de gl. bl. < 0,75 x LIN	48 %	49 %	60 %	53 %	60 %
Neutrophiles < 0,5 x LIN	16 %	28 %	23 %	20 %	29 %
< 500/mm ³	6 %	13 %	5 %	6 %	8 %
ASAT (SGOT) > 2,0 x LSN ^c	28 %	39 %	33 %	18 %	30 %
> 200 U/L	10 %	8 %	8 %	3 %	6 %
ALAT (SGPT) > 2,0 x LSN	24 %	34 %	31 %	15 %	27 %
> 250 U/L	2 %	6 %	8 %	2 %	6 %

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

b. Limite inférieure de la normale

c. Limite supérieure de la normale

Au cours d'un essai de phase 1 sur les interactions médicamenteuses effectué chez des volontaires sains, 1 des 6 sujets ayant reçu en concomitance de l'azithromycine et de la rifabutine, 1 des 7 sujets traités uniquement par la rifabutine et aucun des 6 sujets traités uniquement par l'azithromycine ont présenté une neutropénie d'importance clinique (< 500 cellules/mm³).

Chez l'enfant

Traitement de 1, de 3 et de 5 jours

Les données de laboratoire recueillies auprès de 64 sujets ayant reçu de l'azithromycine durant les essais comparatifs portant sur un traitement de 1 jour (30 mg/kg administrés en une dose unique) ainsi qu'auprès de 1198 et de 169 sujets traités par l'azithromycine durant 3 jours (30 mg/kg et 60 mg/kg respectivement, fractionnés en plusieurs doses) ont été semblables chez les groupes ayant reçu l'azithromycine et tous les groupes combinés traités par les agents de comparaison, la plupart des anomalies d'importance clinique des résultats d'analyse de laboratoire ayant été signalées à des fréquences variant entre 1 et 5 %. Des résultats similaires ont été obtenus chez les sujets ayant reçu les deux traitements de 5 jours. Dans l'ensemble, 1948 et 421 patients ont reçu respectivement 30 mg/kg et 60 mg/kg d'azithromycine, fractionnés en plusieurs doses, sur une période de 5 jours. Les résultats recueillis dans le sous-groupe de patients traités par l'azithromycine et ayant fait l'objet d'analyses de laboratoire se sont révélés semblables à ceux obtenus auprès de tous les groupes de comparaison combinés, la plupart des anomalies d'importance clinique des résultats d'analyse de laboratoire survenant à des fréquences situées entre 1 et 5 %. Dans un essai mené dans un seul centre, on a observé des baisses du nombre de neutrophiles de l'ordre de 21 à 29 % chez les patients traités par l'azithromycine à raison de 30 mg/kg, administrés en une dose unique ou durant 3 jours, de même que chez les patients des groupes de comparaison. Aucun patient n'a présenté une neutropénie notable définie par un nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm³.

(voir la section **ESSAIS CLINIQUES CHEZ L'ENFANT** sous la rubrique **PHARMACOLOGIE**).

Au cours d'essais cliniques menés auprès d'environ 4700 enfants, on n'a signalé aucun cas d'abandon pour cause d'anomalies des résultats d'analyses de laboratoire liées au traitement.

SURDOSAGE

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

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

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

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

En raison de caractéristiques pharmacocinétiques différentes, il n'y a pas de bioéquivalence ni de substitution possible entre les présentations d'azithromycine à libération immédiate pour la voie orale (comprimés ou suspension orale) et l'azithromycine à libération prolongée (voir la rubrique **PHARMACOLOGIE**).

Général

Atteinte hépatique :

On n'a décelé aucune variation importante de la pharmacocinétique de l'azithromycine dans le sang, après son administration par voie orale, chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique légère ou modérée, comparativement à ceux dont la fonction hépatique était normale. Par ailleurs, l'élimination de l'azithromycine par la voie urinaire semble augmenter chez ces patients. Il n'est donc pas nécessaire de régler la posologie chez les patients souffrant d'une dysfonction hépatique légère ou modérée. L'azithromycine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Néanmoins, le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prudence s'impose lorsqu'il s'agit de prescrire phl-

AZITHROMYCIN (azithromycine) pour la voie orale à des patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Atteinte rénale

Aucun réglage posologique n'est recommandé lorsqu'on administre l'azithromycine par voie orale à des patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (FG : 10-80 mL/min).

L'ASC0-120 moyenne s'est révélée semblable chez les patients dont la FG se situait entre 10 et 80 mL/min et chez les sujets dont la fonction rénale était normale. Par contre, elle a augmenté de 35 % chez les patients dont la FG était < 10 mL/min, comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'azithromycine aux patients atteints d'insuffisance rénale grave. On n'a réalisé aucune étude sur des patients hémodialysés (*voir la rubrique PRÉCAUTIONS et la section Populations spéciales, Pharmacocinétique en présence d'insuffisance rénale sous la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

TRAITEMENT PAR LA VOIE ORALE

CHEZ L'ADULTE

ADMINISTRATION et ALIMENTATION :

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

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

La posologie recommandée de phl-AZITHROMYCIN pour le traitement des personnes âgées de 16 ans ou plus atteintes d'une surinfection de bronchopneumopathie chronique obstructive d'intensité légère à modérée causée par les micro-organismes indiqués est de 500 mg par jour durant 3 jours ou de 500 mg en une seule prise le 1^{er} jour, suivis de 250 mg, une fois par jour, du 2^e au 5^e jour, soit une dose totale de 1,5 gramme. La posologie recommandée de phl-AZITHROMYCIN pour le traitement des personnes atteintes d'une pneumonie extra-hospitalière d'intensité légère, d'une infection non compliquée de la peau et de ses annexes, d'une pharyngite ou d'une amygdalite (en deuxième intention), causées par les micro-organismes indiqués, est de 500 mg en une seule prise le 1^{er} jour, suivis de 250 mg, une fois par jour, du 2^e au 5^e jour, soit une dose totale de 1,5 gramme.

INFECTIONS GÉNITO-URINAIRES :

La posologie recommandée de phl-AZITHROMYCIN pour le traitement des ulcérations génitales attribuables à *Haemophilus ducreyi* (chancre mou) et de l'urétrite ou de la cervicite non gonococciques causées par *Chlamydia trachomatis* est la suivante : une dose orale unique de 1 g (1000 mg). Cette dose peut être administrée sous forme de 4 comprimés à 250 mg.

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

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

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

CHEZ L'ENFANT

ADMINISTRATION et ALIMENTATION :

POUDRE POUR SUSPENSION ORALE : La poudre pour suspension orale phl-AZITHROMYCIN peut être administrée avec ou sans nourriture (*voir la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

DIRECTIVES POUR L'ADMINISTRATION À L'ENFANT

Pour le traitement de l'otite moyenne et de la pneumonie extra-hospitalière chez l'enfant, la dose **totale** recommandée est de 30 mg/kg. Pour les cas de pharyngite et d'amygdalite, la dose **totale** recommandée est de 60 mg/kg.

Indication	1 jour	3 jours	5 jours
Otite moyenne aiguë	30 mg/kg	10 mg/kg/jour	1 ^{er} jour : 10 mg/kg Du 2 ^e au 5 ^e jour : 5 mg/kg
Pharyngite et amygdalite			12 mg/kg/jour
Pneumonie extra-hospitalière			1 ^{er} jour : 10 mg/kg Du 2 ^e au 5 ^e jour : 5 mg/kg

OTITE MOYENNE AIGUË :

Pour le traitement de l'otite moyenne aiguë chez l'enfant, la dose recommandée de suspension orale phl-AZITHROMYCIN est soit de 30 mg/kg en une seule dose (ne pas dépasser 1500 mg), soit de 10 mg/kg une fois par jour durant 3 jours (ne pas dépasser 500 mg/jour) ou de 10 mg/kg en une dose unique le 1er jour (ne pas dépasser 500 mg/jour), suivis de 5 mg/kg/jour du 2^e au 5^e jour (ne pas dépasser 250 mg/jour) (voir les tableaux 1, 2 et 3 ci-dessous).

On n'a pas encore établi s'il est sans danger d'administrer de nouveau une dose unique de 30 mg/kg d'azithromycine à un enfant qui a vomi après avoir reçu l'antibiotique. Durant des

essais menés chez 487 patients atteints d'otite moyenne aiguë auxquels on a administré une dose unique de 30 mg/kg d'azithromycine, 8 patients ont vomi dans les 30 minutes suivant la prise du médicament et ont reçu une autre dose totale identique.

PNEUMONIE EXTRA-HOSPITALIÈRE :

Pour le traitement de la pneumonie extra-hospitalière chez l'enfant, la dose recommandée de suspension orale phl-AZITHROMYCIN est de 10 mg/kg en une seule dose le 1er jour (ne pas dépasser 500 mg par jour), suivis de 5 mg/kg du 2^e au 5^e jour (ne pas dépasser 250 mg/jour) (voir le tableau 3 ci-dessous).

On n'a pas établi l'efficacité des traitements de 1 jour et de 3 jours chez les enfants atteints de pneumonie extra-hospitalière.

PHARYNGITE ET AMYGDALITE :

Pour le traitement de la pharyngite ou de l'amygdalite chez l'enfant, la dose recommandée est de 12 mg/kg une fois par jour durant 5 jours (ne pas dépasser 500 mg/jour) (voir le tableau 4 ci-dessous).

DIRECTIVES POUR L'ADMINISTRATION À L'ENFANT DOSES CALCULÉES EN FONCTION DU POIDS TABLEAU 1

OTITE MOYENNE (traitement de 1 jour)* Les volumes calculés correspondent à une dose unique de 30 mg/kg (Enfants âgés de 6 mois ou plus, voir la section Administration à l'enfant sous la rubrique PRÉCAUTIONS)				
Poids		200 mg/5 mL 1 ^{er} jour	Volume total (mL) par traitement	Dose totale (mg) par traitement
Kg	lb			
5	11	3,75 mL (¾ c. à thé)	3,75	150
10	22	7,5 mL (1½ c. à thé)	7,5	300
20	44	15 mL (3 c. à thé)	15	600
30	66	22,5 mL (4½ c. à thé)	22,5	900
40	88	30 mL (6 c. à thé)	30	1200
50 et plus	110 et plus	37,5 mL (7½ c. à thé)	37,5	1500

* On n'a pas établi l'efficacité du traitement de 1 jour chez les enfants atteints de pneumonie extra-hospitalière.

TABLEAU 2

OTITE MOYENNE (traitement de 3 jours)*					
Les volumes calculés correspondent à une dose de 10 mg/kg/jour					
(Enfants âgés de 6 mois ou plus, voir la section Administration à l'enfant sous la rubrique PRÉCAUTIONS)					
Poids		100 mg/5 mL	200 mg/5 mL	Volume total (mL) par traitement	Dose totale (mg) par traitement
kg	lb	Du 1 ^{er} au 3 ^e jour	Du 1 ^{er} au 3 ^e jour		
5	11	2,5 mL (½ c. à thé)		7,5	150
10	22	5 mL (1 c. à thé)		15	300
20	44		5 mL (1 c. à thé)	15	600
30	66		7,5 mL (1½ c. à thé)	22,5	900
40	88		10 mL (2 c. à thé)	30	1200
50 et plus	110 et plus		12,5 mL (2½ c. à thé)	37,5	1500

* On n'a pas établi l'efficacité du traitement de 3 jours chez les enfants atteints de pneumonie extra- hospitalière.

TABLEAU 3

OTITE MOYENNE AIGUË OU PNEUMONIE EXTRA-HOSPITALIÈRE (Enfants âgés de 6 mois ou plus, voir la section Administration à l'enfant , sous la rubrique PRÉCAUTIONS) traitement de 5 jours							
Les volumes calculés correspondent à une dose de 10 mg/kg le 1 ^{er} jour, suivis de 5 mg/kg du 2 ^e au 5 ^e jour							
Poids		Suspension à 100 mg/5 mL		Suspension à 200 mg/5 mL		Volume total (mL) par traitement	Dose totale (mg) par traitement
kg	lb	1 ^{er} jour	Du 2 ^e au 5 ^e jour	1 ^{er} jour	Du 2 ^e au 5 ^e jour		
5	11	2,5 mL (½ c. à thé)	1,25 mL (¼ c. à thé)			7,5	150
10	22	5 mL (1 c. à thé)	2,5 mL (½ c. à thé)			15	300
20	44			5 mL (1 c. à thé)	2,5 mL (½ c. à thé)	15	600
30	66			7,5 mL (1½ c. à thé)	3,75 mL (¾ c. à thé)	22,5	900
40	88			10 mL (2 c. à thé)	5 mL (1 c. à thé)	30	1200
50 et plus	110 et plus			12,5 mL (2½ c. à thé)	6,25 mL (1¼ c. à thé)	37,5	1500

TABLEAU 4

PHARYNGITE ET AMYGDALITE (traitement de 5 jours) (Enfants âgés de 2 ans ou plus, voir la section Administration à l'enfant , sous la rubrique PRÉCAUTIONS) Les volumes calculés correspondent à une dose de 12 mg/kg une fois par jour du 1 ^{er} au 5 ^e jour				
Poids		Suspension à 200 mg/5 mL	Volume total (mL) par traitement	Dose totale (mg) par traitement
kg	lb	Du 1 ^{er} au 5 ^e jour		
8	18	2,5 mL (½ c. à thé)	12,5 mL	500
17	37	5 mL (1 c. à thé)	25 mL	□1000
25	55	7,5 mL (1½ c. à thé)	37,5 mL	1500
33	73	10 mL (2 c. à thé)	50 mL	2000
40	88	12,5 mL (2½ c. à thé)	62,5 mL	2500

DIRECTIVES POUR LA RECONSTITUTION

La poudre pour suspension orale phl-AZITHROMYCIN

Tapoter le flacon pour en détacher la poudre. Ajouter le volume d'eau indiqué. Bien agiter avant l'emploi. La capacité des flacons est supérieure au volume de suspension obtenu afin de permettre l'agitation du contenu. Fermer hermétiquement. On trouvera dans le tableau ci-dessous les volumes d'eau à utiliser pour la reconstitution.

Volume d'eau à ajouter	Volume total de la suspension (contenu en azithromycine)	Concentration d'azithromycine après reconstitution
9 mL (flacon de 300 mg)	15 mL (300 mg)	100 mg/5 mL
9 mL (flacon de 600 mg)	15 mL (600 mg)	200 mg/5 mL
12 mL (flacon de 900 mg)	22,5 mL (900 mg)	200 mg/5 mL

Utiliser uniquement la mesure fournie pour obtenir la quantité exacte de suspension (*voir la rubrique PRÉSENTATION*). Il peut être nécessaire de remplir la mesure plusieurs fois pour obtenir la quantité désirée. Rincer la mesure à l'eau après que la dose complète a été administrée.

Après la reconstitution, si la suspension est destinée à être administrée à l'aide de la seringue, il faut insérer l'adaptateur en plastique dans le goulot du flacon, puis refermer le flacon avec le capuchon d'origine.

RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : dihydrate d'azithromycine

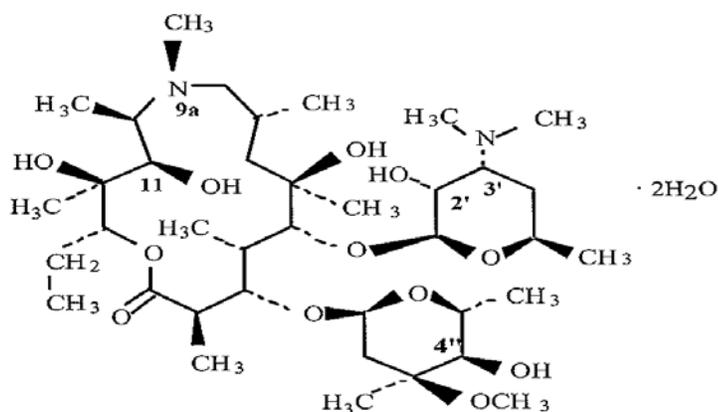
Dénomination chimique : dihydrate de 9-désoxo-9-aza-9-méthyl-9-homoérythromycine

A

Formule brute : $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$

Poids moléculaire : 785,0 g/mol

Formule développée :



Description :

Le dihydrate d'azithromycine est une poudre blanche ou blanchâtre, cristalline, d'apparence uniforme. À un pH de 7,4 et une température de 37 °C, sa solubilité dans l'eau est de 39 mg/mL. La poudre n'est pas hygroscopique.

pK_a : 8,48

Point de fusion : 125 °C

Composition

Les comprimés d'azithromycine :

Les comprimés phl-AZITHROMYCIN à 250 mg pour administration orale sont de couleur rose foncé, pelliculés, en forme de capsule modifiée, ayant le logo « AZI » sur un côté et « 250 » sur l'autre côté. Ils contiennent 250 mg d'azithromycine sous forme de dihydrate d'azithromycine.

Les comprimés phl-AZITHROMYCIN à 600 mg pour administration orale sont blancs à blanc-cassés, pelliculés, en forme de capsule modifiée, ayant le logo « P » sur un côté et « 600 » sur l'autre côté. Ils contiennent 600 mg d'azithromycine sous forme de dihydrate d'azithromycine.

phl-AZITHROMYCIN à 250 mg et à 600 mg contiennent les ingrédients inactifs suivants : croscamellose de sodium, dioxyde de titane, hydroxypropylméthyle cellulose, lactose, microcristalline cellulose silicifiée, poloxamer 188, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium, talc. Les comprimés phl-AZITHROMYCIN à 250 mg contiennent aussi de l'AD&C bleu n° 2, de l'AD&C jaune n° 6, de l'AD&C rouge n° 40 et du D&C rouge n° 27. Les comprimés phl-AZITHROMYCIN à 600 mg contiennent aussi de l'hydroxypropylcellulose.

Poudre pour suspension orale d'azithromycine :

Elle contient 300 mg, 600 mg ou 900 mg d'azithromycine sous forme du dihydrate d'azithromycine par flacon. Les ingrédients non-médicinaux sont : AD&C rouge n° 40, arôme artificiel de cerise, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, dioxyde de silice colloïdal, laurylsulfate de sodium, polyéthylène glycol, polymère carboxyvinyle et saccharose.

Après la reconstitution, la teneur de 300 mg contient 100 mg/5 ml, et les teneurs de 600 et de 900 mg contiennent chacun 200 mg/5 ml (*voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*, Directives pour la reconstitution). Une seringue graduée est incluse dans les flacons de 300 mg (100 mg/5 ml), de 600 mg (200 mg/5 ml) et de 900 mg (200 mg/5 ml).

ENTROPOSAGE ET STABILITÉ

Comprimés :

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

Poudre pour suspension orale :

Poudre sèche: Conserver entre 15 °C et 30 °C.

Suspension reconstituée: Conserver réfrigéré à 4 °C ou à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C. Jeter suspension restante après 10 jours.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés :

Les comprimés pelliculés de phl-AZITHROMYCIN à 250 mg sont disponibles en bouteille PEHD de 30 et 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 6 comprimés.

Les comprimés pelliculés de phl-AZITHROMYCIN à 600 mg sont disponibles en bouteille PEHD de 30 comprimés.

Poudre pour suspension orale :

Après reconstitution, la poudre pour suspension orale d'azithromycine donne une suspension à saveur de cerise. Chaque flacon (polyéthylène de haute densité) renferme 300 mg (15 ml d'une suspension à 100 mg/5 ml), 600 mg (15 ml d'une suspension à 200 mg/5 ml) ou 900 mg (22,5 ml d'une suspension à 200 mg/5 ml) d'azithromycine sous forme de dihydrate d'azithromycine. Une seringue graduée est incluse.

MICROBIOLOGIE

Sensibilité in vitro

Les six tableaux suivants indiquent le degré de sensibilité in vitro à l'azithromycine de divers isolats d'origine clinique (tableau 1 : bactéries Gram⁺; tableau 2 : bactéries Gram⁻ exigeantes; tableau 3 : bactéries Gram⁻ aérobies; tableau 4 : bactéries anaérobies; tableau 5 : *Mycoplasmataceae* et bactéries intracellulaires; tableau 6 : *Streptococcus pneumoniae*). On a effectué les antibiogrammes à l'aide des méthodes de dilution en gélose et en bouillon. Pour la méthode de dilution en gélose, chaque inoculum renfermait environ 2×10^4 cellules/souche. Pour la méthode de dilution en bouillon, l'inoculum final était $\geq 1 \times 10^6$ unités viables par mL. On a évalué *Chlamydia* après mise en culture dans les cellules de McCoy en couche simple. La production de bêta-lactamases ne s'est pas révélée capable d'entraver l'effet de l'azithromycine.

TABLEAU 1

Effet in vitro de l'azithromycine contre des isolats cliniques de bactéries Gram⁺

Micro-organisme	N ^{bre} de souches	CMI (en mg/L)		
		Min.-max.	50 %	90 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	100	n.d.	0,78	1,56
<i>S. aureus</i> résistant à l'érythromycine	16	n.d.	> 50	n.d.
<i>S. aureus</i> résistant à la méthicilline	21	0,25 - 16	> 16	n.d.
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	17	n.d.	0,78	0,78
<i>S. epidermidis</i> résistant à l'érythromycine	12	n.d.	> 50	n.d.
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17	n.d.	0,1	0,1
<i>S. pyogenes</i> résistant à l'érythromycine	7	n.d.	> 50	n.d.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	50	0,015 - 0,12	0,06	0,06
<i>S. pneumoniae</i> résistant à l'érythromycine	10	n.d.	> 4,0	n.d.
<i>Streptococcus agalactiae</i>	54	n.d.	0,05	0,10
<i>Streptococcus</i> groupe <i>viridans</i>	78	n.d.	0,03	2 (100 %)
<i>Streptococcus</i> groupe <i>milleri</i>	19	n.d.	0,03	0,06 (100 %)
Genre <i>Corynebacterium</i>	12	0,008 - > 128	16	128
<i>Enterococcus faecalis</i>	64	n.d.	1,56	> 50
<i>Enterococcus faecium</i>	14	0,5 - > 64	4	> 64

n.d. : non disponible

TABLEAU 2
Sensibilité à l'azithromycine des bactéries Gram⁻ exigeantes

Micro-organisme	N ^{bre} de souches	CMI (en mg/L)		
		Min.-max.	50 %	90 %
<i>Hæmophilus influenzae</i>	70	n.d.	0,4	0,8
<i>Hæmophilus parainfluenzæ</i>	4	n.d.	n.d.	1,0
<i>Hæmophilus ducreyi</i>	100	≤ 0,0005 - 0,004	0,002	0,004
<i>Moraxella catarrhalis</i>	17	n.d.	≤ 0,015	0,03
<i>Neisseria gonorrhæe</i>	30	n.d.	0,12	0,25
Productrices de pénicillinase	13	n.d.	0,062	0,125
<i>Neisseria meningitidis</i>	10	0,025 - 0,12	0,06	0,12
Genre <i>Campylobacter</i>	10	n.d.	0,25	0,5
<i>Campylobacter jejuni</i>	12	0,03 - 0,12	0,6	0,12
<i>Helicobacter pylori</i>	97	≤ 0,008 - 0,25	0,12	0,25
<i>Gardnerella vaginalis</i>	48	≤ 0,03 - 0,125	n.d.	≤ 0,03
<i>Bordetella pertussis</i>	34	n.d.	n.d.	0,015
<i>Bordetella parapertussis</i>	20	n.d.	n.d.	0,125
<i>Pasteurella multocida</i>	16	n.d.	0,20	0,39
<i>Pasteurella hæmolytica</i>	14	n.d.	0,20	0,20

n.d. : non disponible

TABLEAU 3**Sensibilité à l'azithromycine des *Enterobacteriaceæ* et d'autres bactéries aérobies Gram⁻**

Micro-organisme	N ^{bre} de souches	CMI (en mg/L)		
		Min.-max.	50 %	90 %
<i>Escherichia coli</i>	280	n.d.	4	8
<i>Escherichia coli</i> entérotoxigène	10	n.d.	n.d.	4
<i>Escherichia coli</i> entéroinvasif	10	n.d.	n.d.	4
<i>Salmonella typhi</i>	20	n.d.	n.d.	4
<i>Salmonella enteritidis</i>	16	n.d.	2	4
<i>Shigella sonnei</i>	15	n.d.	1	2
<i>Shigella flexneri</i>	20	n.d.	n.d.	2
<i>Shigella dysenteriae</i>	20	n.d.	n.d.	2
<i>Vibrio cholerae</i>	10	n.d.	n.d.	0,12
<i>Vibrio parahæmolyticus</i>	10	n.d.	n.d.	0,25
<i>Aeromonas hydrophila</i>	10	n.d.	n.d.	4
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	10	n.d.	n.d.	1
<i>Yersinia enterocolitica</i>	32	n.d.	0,8	3,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	n.d.	8	16
<i>Klebsiella oxytoca</i>	11	n.d.	8	16
<i>Enterobacter aerogenes</i>	23	n.d.	4	8
<i>Enterobacter cloacae</i>	31	n.d.	8	16
<i>Serratia marcescens</i>	18	n.d.	64	> 64
<i>Proteus mirabilis</i>	14	n.d.	> 64	n.d.
<i>Proteus vulgaris</i>	12	n.d.	> 64	n.d.
<i>Citrobacter freundii</i>	19	n.d.	8	16
<i>Citrobacter diversus</i>	10	8 -16	8	16
<i>Morganella morganii</i>	10	128 - > 128	> 128	n.d.
<i>Providencia stuartii</i>	10	64 - > 64	> 64	n.d.
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	13	n.d.	0,25	4,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	32 - > 64	> 64	n.d.

n.d. : non disponible

TABLEAU 4
Effet in vitro de l'azithromycine contre les bactéries anaérobies

Micro-organisme	N ^{bre} de souches	CMI (en mg/L)		
		Min.-max.	50 %	90 %
Genre <i>Actinomyces</i>	23	n.d.	0,12 mode	0,5 (100%)
<i>Bacteroides bivius</i>	15	0,125 - 4	1,0	2,0
<i>Bacteroides fragilis</i>	58	n.d.	3,12	6,25
<i>Bacteroides oralis</i>	9	0,125 - 16	1,0	8,0
Genre <i>Bacteroides</i>	21	0,06 - 8,0	0,5	8,0 (100%)
<i>Clostridium perfringens</i>	13	n.d.	0,78	0,78
<i>Clostridium difficile</i>	20	n.d.	3,12	6,25
Genre <i>Fusobacterium</i>	19	n.d.	1,0 mode	2,0 (100%)
Genre <i>Mobiluncus</i>	20	≤ 0,03 - 0,06	≤ 0,03	0,06
Genre <i>Peptococcus</i>	12	n.d.	1,56	3,12
Genre <i>Peptostreptococcus</i>	19	n.d.	0,5 mode	8,0 (100%)
Genre <i>Poryphromonas</i>	16	n.d.	0,5 mode	0,5 (100%)
Genre <i>Prevotella</i>	31	n.d.	0,25 mode	1,0 (100%)
<i>Propionibacterium acnes</i>	21	0,06 - 13	0,06	0,13 (100%)
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	79	0,25 - 2,0	1,0	2,0

n.d. : non disponible

TABLEAU 5
Effet in vitro de l'azithromycine sur les *Mycoplasmataceae* et les bactéries pathogènes intracellulaires

Micro-organisme	N ^{bre} de souches	CMI (en mg/L)		
		Min.-max.	50 %	90 %
<i>Listeria monocytogenes</i>	14	1 - 2	1,0	2,0
<i>Legionella pneumophila</i>	14	0,12 - 2	0,5	2,0
Genre <i>Legionella</i>	21	n.d.	0,5	2,0
<i>Chlamydia trachomatis</i>	10 89	0,064 - 0,25	0,064 n.d.	0,25
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	34	≤ 0,015 - 1,0	0,25	0,5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	18	≤ 0,01	n.d.	□0,01 (100 %)
<i>Mycoplasma hominis</i>	64	1 - 8	4,0	4,0
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	30	0,125 - 0,5	0,25	0,5

n.d. : non disponible

TABLEAU 6
Résultats publiés des antibiogrammes de l'azithromycine contre *Streptococcus pneumoniae*

N ^{bre} de souches évaluées	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Technique
10	≤ 0,025	0,05	gélose ICC ^a + 5 % de sérum bovin, incubé dans CO ₂ à 3 %
28	0,12	0,25	GMH + 5 % de sang de mouton
20	0,06	0,12	GMH + 5 % de sang de mouton
13	0,6	0,12	GMH + 5 % de sang de mouton
10 10 ^b	≤ 0,06 > 4	≤ 0,06 > 4	GMH ± 1 % d'hémoglobine et Iso vitalex
27	0,06	0,12	bouillon Iso-sensitest + 2 % de sérum de cheval
50	0,06	0,06	Agar DS d'Oxoid + 4 % de sang de cheval lysé
18	0,5	2,0	BMHE + 3 % de sang de cheval lysé
25	0,12	0,12	BMHE + 3 % de sang de cheval lysé

a Abréviations : ICC : infusion de cerveau et de cœur; GMH : gélose de Mueller-Hinton; BMHE : bouillon de Mueller-Hinton enrichi.

b Souches résistantes à l'érythromycine

Ces données laissent présumer qu'il existe une résistance croisée entre l'érythromycine et l'azithromycine.

Sensibilité des isolats prélevés au cours des études chez l'enfant

On trouvera dans le tableau 7 les CMI₅₀ et les CMI₉₀ calculées à partir des données recueillies au cours des essais cliniques chez l'enfant.

TABLEAU 7

Effet *in vitro* de l'azithromycine sur les isolats prélevés au cours des essais cliniques chez l'enfant

Micro-organisme	N ^{bre} de souches	CMI (en mg/L)		
		Min.-max.	CMI ₅₀	CMI ₉₀
<i>Streptococcus pyogenes</i>	347	≤ 0,06 - 1,0	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	50	≤ 0,06 - 1,0	0,12	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	26	≤ 0,06 - 4,0	1,0	2,0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	21	≤ 0,06 - 0,5	0,12	0,12

Techniques de diffusion : Pour évaluer la sensibilité bactérienne, on recommande la méthode de Kirby-Bauer de diffusion sur gélose qui consiste à mesurer le diamètre de la zone d'inhibition de la croissance bactérienne. On se sert d'un disque standard de 15 µg. Pour interpréter les résultats de l'antibiogramme, on devrait se servir des critères suivants (NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, vol. 18, no 1, janvier 1998) :

Micro-organismes autres que <i>Neisseria gonorrhoeae</i> et que les espèces des genres <i>Haemophilus</i> et <i>Streptococcus</i>	
Diamètre de la zone (mm)	Signification
≤ 18	(S) souche sensible
14 - 17	(I) souche intermédiaire
≤ 13	(R) souche résistante

Genre <i>Haemophilus</i> *	
Diamètre de la zone (mm)	Signification
≥ 12	(S) souche sensible
—	(I) souche intermédiaire
—	(R) souche résistante

* Ces diamètres standard ne s'appliquent qu'aux antibiogrammes des micro-organismes du genre *Haemophilus* cultivés en milieu de culture HTM pour *Haemophilus*.

Streptocoques, y compris <i>Streptococcus pneumoniae</i>*	
Diamètre de la zone (mm)	Signification
≥ 18	(S) souche sensible
14 - 17	(I) souche intermédiaire
≤ 13	(R) souche résistante

* Ces diamètres de zones d'inhibition des streptocoques ne s'appliquent qu'aux antibiogrammes pratiqués sur gélose de Mueller-Hinton, enrichie de 5 % de sang de mouton, incubée dans 5 % de CO₂.

Aucun critère d'interprétation des antibiogrammes de *Neisseria gonorrhoeae* n'a été établi. Cette espèce de micro-organisme ne fait habituellement pas l'objet de ce genre d'analyse.

Un rapport établissant un état de sensibilité signifie que l'agent pathogène devrait réagir à l'azithromycine administrée en monothérapie. 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. 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.

Les techniques standardisées exigent la mise en culture de micro-organismes de référence produits en laboratoire. Un disque imprégné de 15 µg d'azithromycine devrait donner le diamètre d'inhibition suivant (NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, vol. 18, no 1, janvier 1998) :

Micro-organisme	Diamètre de la zone (mm)
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	21 - 26
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	13 - 21
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	19 - 25

Techniques de dilution : Les méthodes de dilution en bouillon et en gélose, comme celles que recommande le NCCLS, peuvent servir à déterminer la concentration minimale inhibitrice de l'azithromycine au moyen des critères suivants (NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, vol. 18, no 1, janvier 1998) :

Micro-organismes autres que ceux du genre <i>Hæmophilus</i>, que <i>Neisseria gonorrhææ</i> et que les streptocoques	
CMI (en mg/L)	Signification
≤ 2	(S) souche sensible
4	(I) souche intermédiaire
≥ 8	(R) souche résistante

Genre <i>Hæmophilus</i> *	
CMI (en mg/L)	Signification
≤ 4	(S) souche sensible
—	(I) souche intermédiaire
—	(R) souche résistante

* Ces standards de signification ne s'appliquent qu'aux antibiogrammes par microdilution en bouillon HTM pour *Hæmophilus* des micro-organismes du genre *Hæmophilus*.

Streptocoques, y compris <i>Streptococcus pneumoniae</i>	
CMI (en mg/L)	Signification
≤ 0,5	(S) souche sensible
1	(I) souche intermédiaire
≥ 2	(R) souche résistante

Durant l'incubation, le pH du milieu de culture influe de façon marquée sur la puissance d'action in vitro de l'azithromycine. Une incubation en présence de CO₂ entraînera une baisse du pH du milieu de culture (de 7,2 à 6,6 après 18 heures d'incubation en milieu à 10 % de CO₂) et une baisse de la puissance d'action de l'azithromycine. Par conséquent, le pH initial du milieu de culture devrait se situer entre 7,2 et 7,4 (pH physiologique) et la teneur en CO₂ de l'étuve bactériologique devrait être aussi faible que possible. Pour les essais in vitro, on peut dissoudre l'azithromycine dans une quantité minimale d'éthanol à 95 % que l'on diluera ensuite dans de l'eau pour obtenir la concentration indiquée pour les essais.

Comme dans le cas des méthodes standard de diffusion sur gélose, les méthodes par dilution nécessitent l'emploi de micro-organismes de référence produits en laboratoire. La poudre d'azithromycine standard devrait donner les CMI suivantes (*NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, vol. 18, n° 1, janvier 1998) :

Micro-organisme	CMI (en mg/L)
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	1 - 4
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	0,06 - 0,25
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,5 - 2,0

PHARMACOLOGIE

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

Chez l'adulte

Après l'administration orale de 500 mg, la concentration plasmatique maximale (C_{\max}), soit 0,4 µg/mL, est atteinte en l'espace de 2 à 3 heures, l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique est de 2,6 µg.h/mL (ASC₀₋₂₄) et de 3,7 µg.h/mL (ASC₀₋₄₈) et la concentration plasmatique minimale (C_{\min}) est de 0,05 µg/mL. Ces valeurs correspondent à environ 38 %, 83 % et 52 % de celles qui sont observées à la suite d'une perfusion intraveineuse de 500 mg d'azithromycine sur une période de 3 heures (C_{\max} : 1,08 µg/mL; C_{\min} : 0,06 µg/mL; ASC₀₋₂₄ : 5,0 µg.h/mL). La concentration plasmatique de l'azithromycine sur 24 heures est donc plus élevée à la suite de son administration intraveineuse (voir le tableau de données pharmacocinétiques sur les adultes sous la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Au cours des essais menés auprès de sujets âgés en bonne santé (de 65 à 85 ans), les paramètres pharmacocinétiques de l'azithromycine chez les hommes âgés ont été semblables à ceux relevés chez les jeunes adultes. Cependant, chez les femmes âgées, même si on a observé des concentrations maximales plus élevées (de 30 à 50 % plus élevées), il n'y a pas eu d'accumulation importante du produit.

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

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

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

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

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

Au cours d'une étude avec permutation des groupes, on a administré 1500 mg d'azithromycine en doses monoquotidiennes durant 5 jours (2 comprimés à 250 mg le 1^{er} jour, suivis de 1 comprimé à 250 mg du 2^e au 5^e jour) ou durant 3 jours (500 mg par jour) à 12 adultes en santé (6 hommes et 6 femmes). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes ont été similaires le 1^{er} jour dans les deux groupes de traitement, et légèrement plus élevées les 2^e et 3^e jours dans le groupe recevant le traitement de 3 jours, ce qui porte à croire à une accumulation plasmatique minime de l'azithromycine durant les 2^e et 3^e jours d'un traitement de 3 jours.

Paramètre pharmacocinétique (moyenne)	Traitement de 3 jours			Traitement de 5 jours	
	1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour	1 ^{er} jour	5 ^e jour
C _{max} (sérum; µg/mL)	0,310	0,446	0,383	0,290	0,182
ASC ₀₋₄ (sérum; µg.h/mL)	15,2			14,5	
K _{él} (h ⁻¹)	0,0101			0,0105	
T _{1/2} (sérum)	68,6 h			66,0 h	

L'ASC₀₋₄ moyenne a été semblable dans les deux groupes, avec un ratio ASC₀₋₄ (3 jours)/ASC₀₋₄ (5 jours) de 105 % (IC à 90 % = 93, 120). La concentration plasmatique d'azithromycine a diminué en suivant une courbe polyphasique pour donner une demi-vie terminale de 68,6 heures en moyenne pour le traitement de 3 jours et de 66 heures pour le traitement de 5 jours.

L'exposition médiane à l'azithromycine (ASC_{0-288}) dans les leucocytes mononucléaires et polynucléaires après un traitement de 5 ou de 3 jours s'est révélée plus de 1000 fois et de 800 fois supérieure, respectivement, à celle mesurée dans le sérum. On peut s'attendre à ce que l'administration d'une dose totale identique sur une période de 5 jours ou de 3 jours entraîne des concentrations comparables d'azithromycine dans les leucocytes mononucléaires et polynucléaires.

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

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

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	ASC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
Dose unique de 500 mg par voie orale	0,41	0,05	2,5
Dose unique de 500 mg par perfusion i.v. sur une période de 3 heures	1,08	0,06	5,0

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Après 5 jours de traitement, la concentration biliaire d'azithromycine chez l'humain est nettement supérieure (environ 200 µg/mL) à sa concentration plasmatique (< 0,1 µg/mL), ce qui signifie que l'excrétion biliaire d'azithromycine est une voie d'élimination importante. On trouve la majeure partie du médicament dans la bile sous forme inchangée. Environ 6 % de la dose administrée passe dans l'urine. On n'a décelé aucune variation importante de la pharmacocinétique de l'azithromycine dans le sang, chez des patients atteints d'une dysfonction hépatique légère ou modérée, comparativement à ceux dont la fonction hépatique était normale. Par ailleurs, l'élimination urinaire d'azithromycine semble augmenter chez ces patients.

Après l'administration par voie orale d'une dose unique d'azithromycine de 1200 mg (deux comprimés de 600 mg), la concentration maximale moyenne d'azithromycine dans les leucocytes du sang circulant a atteint 140 ng/mL. La concentration s'est maintenue au-dessus de 32 ng/mL durant environ 60 heures.

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

Chez l'enfant

Quand on a administré de l'azithromycine à des enfants âgés de 1 à 15 ans, à raison d'une dose de 10 mg/kg le 1^{er} jour, suivis de 5 mg/kg du 2^e à 5^e jour, les paramètres pharmacocinétiques moyens observés le 5^e jour ont été les suivants :

Paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant le 5^e jour d'un traitement à raison de 10 mg/kg le 1^{er} jour, suivis de 5 mg/kg du 2^e au 5^e jour*

Enfants de 1 à 5 ans			Enfants de 5 à 15 ans		
C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	ASC ₀₋₂₄ (µg.h/mL)	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	ASC ₀₋₂₄ (µg.h/mL)
0,216	1,9	1,822	0,383	2,4	3,109

* Dose administrée sous forme de poudre pour suspension orale.

Deux études cliniques ont été menées auprès de 68 enfants âgés de 3 à 16 ans atteints de pharyngite ou d'amygdalite. Ces études visaient à déterminer les paramètres pharmacocinétiques

et l'innocuité d'une dose de 60 mg/kg d'azithromycine en suspension orale, fractionnés en plusieurs doses prises durant 3 ou 5 jours.

Menées sans insu, les deux études n'ont pas été effectuées selon un mode comparatif. Le médicament a été administré après un déjeuner à faible teneur en gras, de façon à évaluer l'effet de la nourriture sur l'absorption et l'innocuité du médicament.

Pour la première étude, on a recruté 35 enfants qui ont reçu 20 mg/kg/jour d'azithromycine (dose quotidienne maximale de 500 mg) pendant 3 jours. Des données ont été recueillies chez 34 de ces sujets aux fins d'évaluation des paramètres pharmacocinétiques.

Durant la deuxième étude, 33 enfants ont reçu 12 mg/kg/jour d'azithromycine (dose quotidienne maximale de 500 mg) durant 5 jours; des données ont été recueillies chez 31 de ces sujets aux fins d'évaluation des paramètres pharmacocinétiques.

Durant les deux études, on a déterminé la concentration de l'azithromycine sur une période de 24 heures après l'administration de la dernière dose quotidienne. Les sujets du groupe de traitement de 3 jours qui pesaient plus de 25 kg et ceux du groupe de traitement de 5 jours qui pesaient plus de 41,7 kg ont reçu la dose quotidienne maximale pour adulte, soit 500 mg. Onze des sujets de la première étude (pesant 25 kg ou moins) et 17 de ceux de la deuxième étude (pesant 41,7 kg ou moins) ont reçu une dose totale de 60 mg/kg. Le tableau qui suit montre les données pharmacocinétiques recueillies auprès des sujets ayant reçu une dose totale de 60 mg/kg.

	Traitement de 3 jours (20 mg/kg x 3 jours)	Traitement de 5 jours (12 mg/kg x 5 jours)
n	11	17
C _{max} (µg/mL)	1,05 ± 0,44 ^a	0,534 ± 0,361 ^a
T _{max} (h)	3 ± 2,0 ^a	2,2 ± 0,8 ^a
ASC ₀₋₂₄ (µg•h/mL)	7,92 ± 2,87 ^a	3,94 ± 1,90 ^a

a. moyenne arithmétique

Les paramètres pharmacocinétiques relatifs à une dose totale unique de 30 mg/kg n'ont fait l'objet d'aucune étude.

ESSAIS CLINIQUES

Résultats de l'étude

Pour évaluer les essais cliniques en tenant compte de la longue demi-vie de l'azithromycine, on a considéré les examens effectués entre les 11^e et 14^e jours (10 à 13 jours après la fin du traitement

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

Chez l'enfant Otite moyenne

Efficacité d'une dose de 30 mg/kg d'azithromycine administrée sur une période de 5 jours
1^{er} protocole

Au cours d'une étude comparative à double insu menée en Amérique du Nord, on a comparé l'azithromycine (dose de 10 mg/kg le 1^{er} jour, suivie de 5 mg/kg du 2^e au 5^e jour) à l'association amoxicilline-clavulanate (4:1) pour le traitement de l'otite moyenne aiguë. Chez les 553 patients analysables sur le plan de l'efficacité du traitement, le taux de réussite thérapeutique (c'est-à-dire de guérison ou d'amélioration) lors de la visite de suivi du 11^e jour, s'est chiffré à 88 % chez le groupe azithromycine et à 88 % chez le groupe témoin. Chez les 528 patients examinés au cours de la visite de suivi du 30^e jour, le taux de réussite thérapeutique s'est chiffré à 76 % chez le groupe azithromycine et à 76 % chez le groupe témoin.

2^e protocole

Au cours d'un essai clinique et bactériologique non comparatif mené en Amérique du Nord, où l'on a décelé de nombreuses espèces de micro-organismes productrices de bêta-lactamases (35 %), le taux de réussite thérapeutique globale (c'est-à-dire de guérison ou d'amélioration) s'est chiffré à 84 %, lors de la visite de suivi du 11^e jour (n = 131), et à 70 %, lors de la visite de suivi du 30^e jour (n = 122).

On a effectué des analyses bactériologiques avant le traitement, mais non à l'occasion des visites ultérieures. On trouvera dans le tableau suivant les nombres présumés de cas d'élimination bactérienne et de guérison (c'est-à-dire les taux de réussite thérapeutique) obtenus chez les sujets analysables :

Nombre présumé de cas d'élimination bactérienne / Réussite clinique	11 ^e	30 ^e
	Azithromycine	Azithromycine
<i>S. pneumoniae</i>	61/74 (82 %)	40/56 (71 %)
<i>H. influenzae</i>	43/54 (80 %)	30/47 (64 %)
<i>M. catarrhalis</i>	28/35 (80 %)	19/26 (73 %)
<i>S. pyogenes</i>	11/11 (100 %)	7/7 (100 %)
Résultats globaux	177/217 (82 %)	97/137 (73%)

Dans le but d'évaluer les essais cliniques menés chez des patients ayant reçu de l'azithromycine dans le cadre d'un traitement de 3 jours ou d'un traitement accéléré de 1 jour, l'analyse de l'efficacité s'est appuyée sur une cohorte modifiée de sujets recrutés avec intention de traiter, et les évaluations de l'efficacité ont été réalisées approximativement entre les 11^e et 16^e jours et entre les 28^e et 32^e jours. Comme l'otite moyenne aiguë frappe surtout les enfants de 6 à 18 mois, des données stratifiées sont fournies à titre de référence pour ce groupe d'âge.

Efficacité d'une dose de 30 mg/kg d'azithromycine administrée sur une période de 3 jours

3^e protocole

Durant une étude comparative, à double insu, avec répartition aléatoire, menée en Amérique du Nord chez des enfants de 6 mois à 12 ans atteints d'otite moyenne aiguë, on a comparé l'azithromycine (dose de 10 mg/kg durant 3 jours) à l'association amoxicilline-clavulanate (7:1) administrée aux 12 heures durant 10 jours. Chaque enfant a reçu un des deux médicaments, suivi d'un placebo dans le cas de l'azithromycine pour obtenir une durée de traitement identique à celle du groupe de comparaison. Chez les 366 patients évalués lors de la visite de suivi du 12^e jour aux fins de détermination de l'efficacité du traitement, le taux de réussite thérapeutique (c'est-à-dire guérison ou amélioration) s'est établi à 83 % et à 88 % avec l'azithromycine et l'agent de comparaison, respectivement. Chez les 362 patients examinés au cours de la visite de suivi effectuée entre le 24^e et le 28^e jour, le taux de réussite thérapeutique s'est chiffré à 74 % pour le groupe azithromycine et à 69 % pour le groupe témoin.

3 ^e protocole Cohorte modifiée de sujets (âge ≤ 2 ans) recrutés avec intention de traiter	Azithromycine – 3 jours 10 mg/kg/jour n (%)	Agent de comparaison
Patients évaluables le 12 ^e jour	60	52
Guérison	23 (38 %)	29 (56 %)
Amélioration	22 (37 %)	15 (29 %)
Échec	15 (25 %)	8 (15 %)
Patients évaluables entre le 24 ^e et le 28 ^e jour	58	52
Guérison	35 (60 %)	30 (58 %)
Amélioration	0 (0 %)	0 (0 %)
Échec	23 (40 %)	22 (42 %)

Efficacité d'une dose de 30 mg/kg d'azithromycine administrée en une prise unique

4^e protocole

Au cours d'une étude comparative, à double insu, avec répartition aléatoire, menée en Amérique du Nord chez des enfants de 6 mois à 12 ans atteints d'otite moyenne aiguë, on a comparé l'azithromycine (dose unique de 30 mg/kg) à l'association amoxicilline-clavulanate (7:1) administrée aux 12 heures durant 10 jours. Chaque enfant a reçu un des deux médicaments, suivi d'un placebo dans le cas de l'azithromycine pour obtenir une durée de traitement identique à celle du groupe de comparaison. Chez les 321 patients évalués entre le

12^e et le 16^e jour, le taux de réussite thérapeutique (c'est-à-dire guérison ou amélioration) s'est établi à 87 % pour le groupe azithromycine et à 88 % pour le groupe témoin. Chez les 305 patients examinés entre le 28^e et le 32^e jour, le taux de réussite thérapeutique s'est établi à 75 % avec l'azithromycine et l'agent de comparaison.

4 ^e protocole Cohorte modifiée de sujets (âge ≤ 2 ans) recrutés avec intention de traiter	Azithromycine – 1 jour n (%)	Agent de comparaison n (%)
Patients évaluable entre le 12 ^e et le 16 ^e jour	68	56
Guérison	36 (53 %)	39 (70 %)
Amélioration	17 (25 %)	6 (11 %)
Échec	15 (22 %)	11 (20 %)
Patients évaluable entre le 28 ^e et le 32 ^e jour	64	53
Guérison	40 (63 %)	27 (51 %)
Amélioration	1 (1,5 %)	3 (6 %)
Échec	23 (36 %)	23 (43 %)

5^e protocole

Pour mener une étude non comparative portant sur des paramètres cliniques et microbiologiques, on a recruté 248 sujets âgés de 6 mois à 12 ans atteints d'otite moyenne aiguë documentée; 70 % des sujets provenaient d'Amérique du Nord et 30 %, d'Amérique du Sud. Ces enfants ont reçu une dose orale unique de 30 mg/kg d'azithromycine. Chez les 240 sujets évaluable, le taux de réussite thérapeutique (c'est-à-dire guérison ou amélioration) lors de la visite de suivi effectuée le 10^e jour s'est élevé à 89 %; chez les 242 sujets évaluable entre le 24^e et le 28^e jour, le taux de réussite clinique (guérison) s'est chiffré à 85 %.

5 ^e protocole Cohorte modifiée de sujets (âge ≤ 2 ans) recrutés avec intention de traiter	Azithromycine – 1 jour n (%)
Patients évaluable le 10 ^e jour	82
Guérison	50 (61 %)
Amélioration	19 (23 %)
Échec	13 (16 %)
Patients évaluable entre le 24 ^e et le 28 ^e jour	83
Guérison	64 (77 %)
Amélioration	0 (0 %)
Échec	19 (23 %)

Nombre présumé de cas d'élimination bactérienne / Réussite clinique	10 ^e jour		Du 24 ^e au 28 ^e jour	
	Cohorte modifiée de sujets recrutés avec intention de traiter	Cohorte modifiée de sujets (âge ≤ 2 ans) recrutés avec intention de traiter	Cohorte modifiée de sujets recrutés avec intention de traiter	Cohorte modifiée de sujets (âge ≤ 2 ans) recrutés avec intention de traiter
<i>S. pneumoniae</i>	70/76 (92 %)	23/25 (92 %)	67/76 (88 %)	20/25 (80 %)
<i>H. influenzae</i>	30/42 (71 %)	11/18 (61 %)	28/44 (64 %)	10/19 (53 %)
<i>M. catarrhalis</i>	10/10 (100 %)	6/6 (100 %)	10/10 (100%)	6/6 (100 %)
Résultats globaux	110/128 (86 %)	40/49 (82 %)	105/130 (81 %)	36/50 (72 %)

Sur les 76 isolats de *S. pneumoniae*, 16 % étaient résistants à l'azithromycine au départ. On ne dispose d'aucune donnée sur l'élimination bactérienne relative à un traitement de 3 jours par l'azithromycine.

Pharyngite et amygdalite

Efficacité de l'administration de 60 mg/kg d'azithromycine durant 5 jours

Au cours de trois études comparatives à double insu menées en Amérique du Nord, on a comparé l'azithromycine (une seule dose de 12 mg/kg par jour, durant 5 jours) à la pénicilline V (trois doses de 250 mg par jour, durant 10 jours) pour le traitement de pharyngites dont la cause confirmée était *S. pyogenes*, un streptocoque β -hémolytique du groupe A. D'après les suivis effectués au 14^e et au 30^e jour, l'azithromycine s'est révélée statistiquement supérieure à la pénicilline sur les plans clinique et bactériologique. C'est ce que démontre le tableau suivant, dans lequel figurent les taux d'élimination bactérienne et de réussite thérapeutique (c'est-à-dire guérison ou amélioration), pour l'ensemble des patients analysables chez qui on avait confirmé la présence de *S. pyogenes*.

Résultats combinés de 3 études sur la pharyngite streptococcique Traitement de 5 jours Azithromycine vs pénicilline V EFFICACITÉ

	14 ^e jour	30 ^e jour
Élimination bactérienne		
Azithromycine	323/340 (95 %)	261/329 (79 %)
Pénicilline V	242/332 (73 %)	214/304 (71 %)
Réussite thérapeutique (guérison plus amélioration)		
Azithromycine	336/343 (98 %)	313/328 (95 %)
Pénicilline V	284/338 (84 %)	240/303 (79 %)

Après le traitement, environ 1 % des isolats de *S. pyogenes* préalablement sensibles à l'azithromycine sont devenus résistants à celle-ci.

Chez l'adulte

Exacerbation bactérienne de bronchite chronique:

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

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

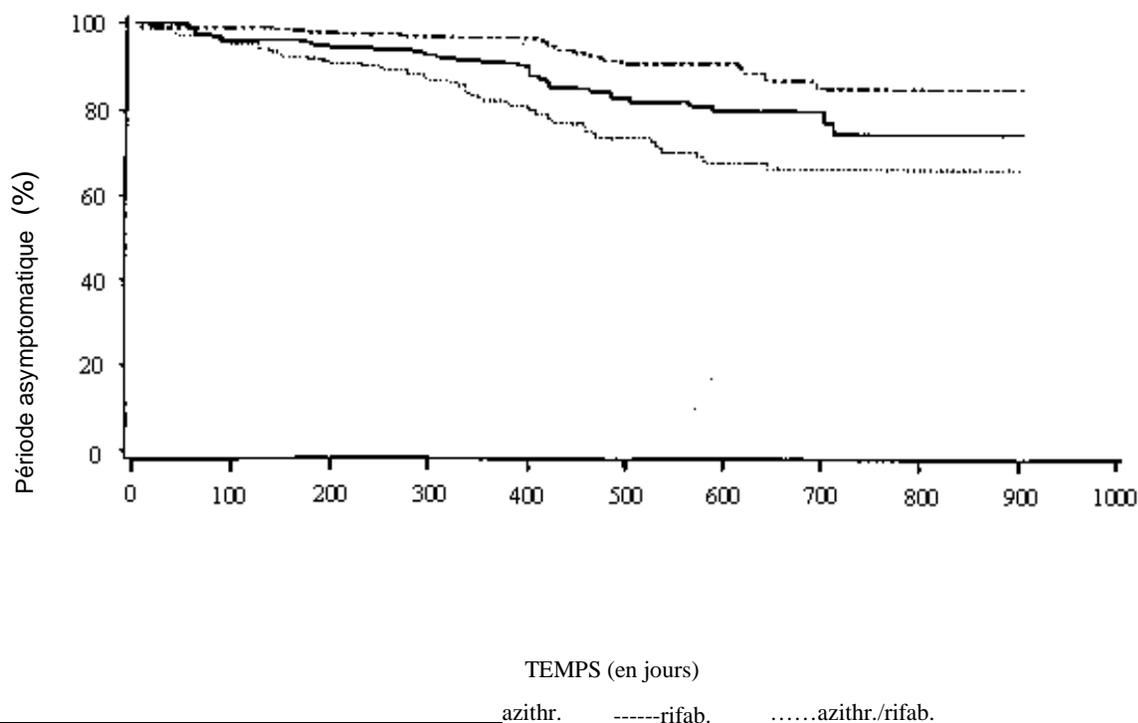
Les taux de guérison clinique à la visite effectuée entre le 21^e et le 24^e jour chez les patients évaluables sur le plan bactériologique, par agent pathogène, sont présentés ci-après.

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

Essais cliniques : Pour la prévention des infections disséminées à *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) chez les patients souffrant d'une infection à VIH à un stade avancé (voir la rubrique INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

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

Dihydrate d'azithromycine
Temps écoulé avant l'apparition d'une infection disséminée à MAI



Bactériémie MAI :

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

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

Dans l'essai comparatif avec placebo, tous les isolats de MAI obtenus dans les 30 jours après l'administration de la dernière dose d'azithromycine ont été sensibles à cette dernière. Dans la deuxième étude, 2 des 23 isolats (8,7 %) provenant de sujets traités par l'azithromycine se sont

révélés résistants à l'azithromycine, tandis qu'aucun des isolats provenant de sujets du groupe rifabutine n'a résisté à l'azithromycine ($p = 0,14$). Aucun des isolats provenant des sujets traités en concomitance par l'azithromycine et la rifabutine ne s'est révélé résistant à l'azithromycine.

Infections disséminées à MAI d'importance clinique :

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

Abandon du traitement pour cause d'effets indésirables :

Dans le premier essai, 8,2 % des sujets traités par l'azithromycine et 2,3 % des sujets ayant reçu le placebo ($p = 0,121$) ont abandonné le traitement en raison d'effets défavorables. Par contre, dans le deuxième essai, plus de sujets traités en concomitance par l'azithromycine et la rifabutine (22,7 %) ont abandonné le traitement que de sujets traités uniquement par l'azithromycine (13,5 %; $p = 0,026$) ou la rifabutine (15,9 %).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë : souris et rats

Études sur la toxicité de l'azithromycine administrée par voie orale et intrapéritonéale des souris et à des rats			
Voie d'administration	Espèce	Sexe	DL50 (mg d'azithromycine base/kg)
orale	souris	M	3000
orale	souris	F	4000
orale	rats	M	> 2000
orale	rats	F	> 2000
orale	rats nouveau-nés	M	> 1000
orale	rats nouveau-nés	F	> 1000
.P.	souris	M	> 400 < 600
I.P.	souris	F	n.d.†
I.P.	rats	M	> 500 < 900
I.P.	rats	F	n.d.†

† n.d. = non disponible

Animaux adultes (souris et rats)

La plupart des morts se sont produites en l'espace de 1 à 2 heures; en général, la mort est survenue moins de 48 heures après l'administration. Aux doses élevées, les souris ont présenté les signes suivants avant de mourir: convulsions myocloniques, perte du réflexe de redressement, halètement et 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. Chez l'animal, cet effet s'est révélé réversible après l'arrêt du traitement. Même si l'on a décelé des signes de phospholipidose dans de nombreux organes à l'examen aux microscopes photonique et électronique, soit des éléments myéloïdes et des vacuoles intracytoplasmiques, on n'a observé un effet toxique sur les reins, le foie et la vésicule biliaire que chez les chiens ayant reçu 100 mg/kg/jour durant 2 mois au moins. Chez le chien, cette dose donne des concentrations tissulaires supérieures à 5000 mg/g. On a également observé une hausse minime des taux sériques des transaminases chez les rats et les chiens ayant reçu une dose de 20 mg/kg/jour ou plus; ces observations concordent d'ailleurs avec les observations rapportées au sujet de l'érythromycine. On a accordé une attention particulière aux effets de la phospholipidose sur la rétine, entre autres, au cours d'études menées chez le chien à raison de 30 et de 100 mg/kg/jour d'azithromycine, administrés durant 6 et 2 mois respectivement. Par ailleurs, on n'a décelé aucun signe d'effets nocifs de l'azithromycine sur la vision, le réflexe pupillaire et le réseau vasculaire de la rétine. La présence d'une phospholipidose dans les plexus choroïdes et les ganglions spinaux ne s'est pas associée à une dégénérescence ni à une altération fonctionnelle.

Toxicité subaiguë et chronique

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Administration par voie ORALE — animaux adultes					
rat (adulte)	orale (gavage)	0 50 100 200	10/sexe	36 jours + réversibilité	<p>La dilatation cœcale était fonction de la dose. Aux doses moyennes et fortes, la hausse des taux sériques des enzymes hépatiques (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>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
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 γ-GT et de SDH à la dose la plus forte seulement.</p> <p>L'examen histologique des tissus a révélé la présence d'une phospholipidose chez tous les animaux traités. On l'a observée dans 6 organes ou plus chez tous les chiens ayant reçu 100 mg/kg/jour, soit les reins, le foie, la rate, la vésicule biliaire, le thymus, les ganglions lymphatiques mésentériques, l'œsophage, l'utérus et le col ainsi que les ganglions lymphatiques de l'appareil digestif. À faibles doses (25 mg/kg), la phospholipidose se limitait aux organes suivants : rate, vésicule biliaire, thymus, ganglions lymphatiques mésentériques ainsi que ceux de l'iléon et du côlon.</p>
rat (adulte)	orale (gavage)	40 (10 jours de traitement - 10 jours de repos) 0 (en mode continu) 10 (en mode continu) 20 (en mode continu)	15/sexe 25/sexe	190-193 jours + réversibilité	À toutes les doses, on a observé une légère hausse sporadique de l'ASAT et de l'ALAT durant et après le traitement. On n'a décelé aucun signe de phospholipidose.
chien (adulte)	orale (gavage)	40 (10 jours de traitement - 10 jours de repos) 0 10 20	4/sexe 4/sexe + 2/sexe + 2/sexe	190 jours + réversibilité 1 mois 2 mois	<p>On a observé des hausses sporadiques du taux d'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>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
chien (adulte)	orale (gavage)	0 30 100	6/sexe	6 mois 2 mois + réversibilité	<p>À la fin du traitement, on a sacrifié un certain nombre d'animaux. On en a sacrifié d'autres (1 chien/sexe/dose), 1 mois (100 mg/kg), 2 mois (30 mg/kg) et 4 mois (100 mg/kg) après le traitement. On a fait l'autopsie des autres animaux 7 mois (30 mg/kg) et 11 mois (100 mg/kg) après le traitement.</p> <p>On a mis fin à l'administration de la forte dose après 2 mois (61 doses) pour cause d'intolérance. Les modifications du chimisme sanguin, incluant une hausse notable du taux des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LAP, SDH, \square-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>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<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.
Administration par voie ORALE — animaux nouveau-nés					
rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	orale (gavage)	0 10 20 40	10/sexe 10/sexe	18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas) 10 jours (du 4 ^e au 13 ^e jour après la mise bas)	On n'a observé aucun signe clinique relié au traitement. Le 7 ^e jour, ainsi que du 13 ^e au 22 ^e jour après la naissance, où les rats ont été sacrifiés, le poids des mâles ayant reçu 20 mg/kg était significativement plus élevé que celui des témoins ayant reçu l'excipient. On a observé une légère augmentation du nombre et de la taille des vacuoles de la région périporte; bien que ce phénomène semble relié au traitement, on n'a pas observé de différences qualitatives entre les animaux traités et les témoins. L'examen histologique n'a révélé aucun signe de phospholipidose.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	orale (gavage)	0 40 60 80	10/sexe	18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas)	<p>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.</p> <p>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.</p>
rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	orale (gavage)	0 100 120 140	10/sexe	18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas)	<p>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.</p> <p>On n'a observé aucun signe clinique de toxicité.</p> <p>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.</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	orale (gavage)	0 30 70 140	20/sexe 10/sexe 10/sexe 20/sexe	18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas) et période de réversibilité de 30 jours pour 10 rats /sexe des groupes ayant reçu 0 ou 140 mg/kg	<p>Cette étude avait pour but de déterminer s'il était possible de confirmer, par des analyses biochimiques (détermination de la concentration des phospholipides dans les tissus), la phospholipidose diagnostiquée antérieurement par microscopie électronique ou photonique, chez les animaux nouveau-nés traités par l'azithromycine.</p> <p>On a sacrifié tous les animaux des groupes à dose faible ou moyenne et la moitié des animaux du groupe à dose forte et de ceux du groupe témoin, à l'âge de 22 jours. On a sacrifié le reste des animaux à l'âge de 52 jours, soit au terme d'une période de réversibilité de 30 jours.</p> <p>Chez les jeunes rats, sacrifiés 24 heures après l'administration de la dernière dose d'azithromycine, la concentration du produit dans le plasma, le foie et le cerveau était proportionnelle à la dose; c'est dans le foie qu'elle était le plus élevée, suivi du cerveau; c'est dans le plasma qu'elle était le plus faible. Trente et un jours après l'arrêt du traitement chez les jeunes rats ayant reçu la dose maximale d'azithromycine, les concentrations d'azithromycine dans le plasma, le foie et le cerveau avaient nettement diminué. Alors que l'azithromycine était encore décelable dans le foie et le cerveau, en général, dans le plasma, sa concentration était inférieure au seuil de détection. Bien que, 24 heures après l'administration de la dernière dose, la concentration d'azithromycine dans le foie et le cerveau était élevée, la concentration de phospholipides dans ces mêmes tissus n'était pas plus élevée que chez les rats des groupes témoins, tant à la fin de la période de traitement qu'à la fin de la période de réversibilité d'un mois.</p> <p>L'administration d'azithromycine durant 18 jours à des rats Long- Evans nouveau-nés a produit des signes visibles, au microscope photonique, de phospholipidose (vacuolisation) dans le cytoplasme des hépatocytes et dans les tissus suivants : l'épithélium des canaux biliaires, le myocarde, les muscles lisses du duodénum et de l'utérus et les plexus choroïdes. Ces changements, observés chez les rats sacrifiés un jour après l'administration de la dernière dose (c'est-à-dire à l'âge de 22 jours) étaient surtout évidents chez ceux qui avaient reçu la dose la plus forte et, dans une moindre mesure, sauf en ce qui concerne les canaux biliaires, chez ceux qui avaient reçu la dose moyenne. Chez les animaux ayant reçu la dose la plus faible, un seul rat mâle présentait des signes de phospholipidose, et ce, uniquement dans les canaux biliaires. À l'issue de la période de réversibilité de 30 jours, l'examen des tissus par 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)	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Toxicité subaiguë — CHIENS nouveau-nés					
chien (nouveau-nés de 3 à 5 jours)	orale (gavage)	10 30 60	3/sexe	5 semaines	<p>On a séparé les chiots de leur mère 2 heures avant l'administration du traitement et on les a replacés dans la litière immédiatement après. On les a pesés tous les jours, et on a noté les paramètres de leur développement (ouverture des yeux, percée des canines de la mâchoire supérieure, redressement des oreilles et moment où le chiot s'écarte des autres). Avant l'étude, puis aux 14^e et 28^e ou 30^e 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^e et 22^e ou 24^e jours. À la fin du traitement, on a procédé à un examen ophtalmologique. Le 35^e ou 37^e jour, on a anesthésié, saigné, et autopsié tous les chiens. On a pesé les organes sélectionnés et prélevé certains tissus pour y déterminer la concentration du médicament et en faire l'examen histopathologique.</p> <p>À l'exception d'un retard possible du gain 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^e jour que le 2^e 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'oeil et une vacuolisation de leur cytoplasme, par suite d'un gonflement des bâtonnets du <i>tapetum</i> et d'une dissolution de ceux-ci, ainsi qu'une dégénérescence et une nécrose des cellules épithéliales tapissant la vésicule biliaire. Ce dernier phénomène s'est produit seulement aux doses moyenne et forte. Vingt-quatre (24) heures après la dernière dose, la concentration d'azithromycine dans les tissus était beaucoup plus élevée que dans le plasma, l'ordre d'importance des concentrations moyennes étant : plasma = cerveau < yeux < reins < foie = rate.</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
chien (nouveaux-nés de 3 à 5 jours)	orale (gavage)	10 30 60	4/sexe	11 jours	<p>A 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>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
chien (nouveau-nés de 3 à 5 jours) et de 25 jours	orale (gavage)	10 60	4/sexe (3 - 5 jours) 2/sexe (25 jours)	11 jours et 30 jours (période de rétablissement)	<p>Cette étude avait pour but de préciser les caractéristiques de l'absorption et de l'élimination d'azithromycine dans la choroïde et la rétine des beagles nouveau-nés. À la fin de la période de traitement, on a sacrifié 2 chiens de chaque sexe, parmi les chiens âgés de 3 à 5 jours, et tous les chiens plus âgés. On a gardé le reste des chiens un mois de plus, sans traitement, pour vérifier l'élimination de l'azithromycine de la rétine.</p> <p>On n'a observé aucun effet du traitement sur les paramètres du développement, sur le poids des animaux ni sur les résultats des analyses sanguines et biochimiques. La concentration d'azithromycine dans le sang était fonction de la dose et elle a augmenté entre le 2^e et le 11^e jour. La concentration d'azithromycine dans le foie, ainsi que dans la choroïde et la rétine de tous les animaux était fonction de la dose; en général, elle était plus élevée chez les chiens âgés de 3 à 5 jours. La concentration d'azithromycine dans la choroïde et la rétine était inférieure à celle observée lors de l'étude précédente (WEL 90-252), mais elle était dans les limites prévues d'après les études antérieures; par ailleurs, la concentration d'azithromycine dans le foie était similaire à celle observée lors des études précédentes et conforme aux résultats prévus. À l'issue de la période de repos d'un mois, les concentrations tissulaires d'azithromycine avaient diminué et se situaient dans les limites prévues.</p>
Administration INTRA VEINEUSE — animaux adultes					
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	<p>Aucun effet indésirable à 3 exceptions près dans les 2 premiers groupes.</p> <p>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.</p>
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 minimale dans l'épithélium des gros canaux biliaires ainsi qu'au point d'injection dans la queue chez un rat ayant reçu de fortes doses.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
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 minimale dans les gros canaux biliaires. À la dose de 5 mg/kg/jour, on n'a décelé aucun signe de phospholipidose.
TOXICOLOGIE EXPLORATOIRE SPÉCIFIQUE					
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 ($> 4000 \mu\text{g/g}$) dans le foie des animaux ayant reçu 200 mg/kg du médicament. Cette observation s'associait à une hausse de 38 % du taux de phospholipides hépatiques, à une nécrose hépatique multifocale et à une accumulation marquée d'éléments myéliniques dans les hépatocytes et l'épithélium des voies biliaires. On a également décelé des éléments myéliniques dans le foie chez les chiens ayant reçu 40 mg/kg d'azithromycine (concentration du médicament : $817 \mu\text{g/g}$) ou de la chloroquine, mais pas chez ceux ayant reçu 10 mg/kg d'azithromycine. L'azithromycine a entraîné la formation d'éléments myéliniques dans les cellules ganglionnaires de la rétine à un degré variant d'infime, à la dose de 10 mg/kg, à modéré à la dose de 200 mg/kg. Cet effet a été moins marqué qu'avec 15 mg/kg de chloroquine, laquelle a entraîné un degré élevé de formation d'éléments myéliniques dans les cellules ganglionnaires de la rétine.

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DOSE (mg/kg/jour)	NOMBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
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.

Études de reproduction

ESPECE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{DK} _E D'ANIMAUX PAR DOSE	DUREE	OBSERVATIONS
FERTILITÉ ET REPRODUCTIBILITÉ					
rat	orale (gavage)	0 10 20	15 M/dose 30 F/dose	64 - 66 jours	On a administré le médicament aux femelles 14 jours avant et durant la cohabitation (1 M - 2 F), ainsi que durant la gestation, la parturition et la lactation jusqu'à 21 jours après la mise bas. Le traitement s'est soldé par une baisse du taux de gestation, lequel s'est chiffré à 63 % dans le groupe à fortes doses, comparativement à 83 % dans le groupe à faibles doses et à 87 % dans le groupe témoin.
rat	orale (gavage)	30	15 M/dose 15 F/dose	64 - 66 jours	On a administré le médicament aux femelles 15 jours avant l'accouplement et de façon continue durant les 3 semaines du rut. On a également constaté une baisse du taux de gestation dans le groupe traité (67 % comparativement à 100 % dans le groupe témoin).
EFFET SUR LA FERTILITÉ DES MÂLES OU DES FEMELLES					
rat	orale	0 30	40 M/dose 80 F/dose (animaux fertiles)	64 jours (mâles) voir ci-contre (femelles)	<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.</p> <p>Groupe 2 : On a accouplé les mâles traités avec les femelles témoins.</p> <p>Groupe 3 : On a accouplé les mâles témoins avec les femelles traitées.</p> <p>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>

Tératologie et toxicité chez le fœtus

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
souris	orale (gavage)	0 10 20 40	20	du 6 ^e au 13 ^e jour de gestation	L'azithromycine n'a pas eu d'effet toxique sur les mères ni sur les fœtus et l'on n'a décelé aucun signe de tératogenèse.
souris	orale (gavage)	0 50 100 200	20	du 6 ^e au 13 ^e jour de gestation	L'azithromycine n'a pas eu d'effet toxique sur les mères ni sur les fœtus et l'on n'a décelé aucun signe de tératogenèse.
rat	orale (gavage)	0 10 20 40	20	du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	L'azithromycine n'a pas eu d'effet toxique sur les mères ni sur les fœtus et l'on n'a décelé aucun signe de tératogenèse.
rat	orale (gavage)	0 50 100 200	20	du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	L'azithromycine n'a pas eu d'effet toxique sur les mères ni sur les fœtus. Les doses de 100 et de 200 mg/kg ont entraîné un léger retard du gain de poids chez les mères et du processus d'ossification chez les fœtus. Le médicament ne s'est pas révélé tératogène ni toxique pour l'embryon aux 3 paliers posologiques. On peut considérer la dose de 50 mg/kg comme la dose limite sans effets notables.
EFFETS PÉRINATALS					
rat	orale (gavage)	0 10 20 40	15	voir ci-contre	L'azithromycine administrée du 15 ^e jour p.i. [†] jusqu'à la fin de la gestation et tout au long de la lactation n'a pas eu d'effet toxique sur les mères. Elle n'a pas affecté non plus le développement prénatal et postnatal des rats. † p.i. : post-insémination
rat	orale (gavage)	0 50 100 200	20	voir ci-contre	L'azithromycine administrée du 15 ^e jour p.i. [†] jusqu'à la fin de la gestation et tout au long de la lactation n'a pas eu d'effet toxique sur les mères. On a observé une légère baisse du gain de poids et du développement postnatal des rats que l'on a associé à la taille de la portée et non au médicament. On n'a observé aucune anomalie viscérale ou externe associée au médicament.

Études néonatales

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAU X PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
rat	orale	0 10 20 40	10/sexe	18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas) 10 jours (du 4 ^e au 13 ^e jour après la mise bas)	On n'a décelé aucun signe de toxicité ni de phospholipidose.
rat	orale (gavage)	0 40 60 80	5/sexe	18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas)	L'azithromycine a entraîné une phospholipidose visible au microscope et proportionnelle à la dose, uniquement dans l'épithélium des voies biliaires chez les mâles et les femelles.
rat	orale (gavage)	0 100 120 140	5/sexe	18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas)	En plus d'affecter l'épithélium de la vésicule biliaire chez tous les animaux, l'azithromycine a entraîné une phospholipidose dans le myocarde visible au microscope chez la plupart des rats des groupes à doses élevées et moyennes, ainsi que chez un seul mâle du groupe à faibles doses. On a observé chez quelques animaux de chaque groupe de traitement une vacuolisation hépatocytaire plus importante que chez les rats n'ayant reçu que les excipients; il s'agirait d'une manifestation de la phospholipidose causée par le médicament.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{DE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
rat	orale (gavage)	30 70 0 140	10/sexe 20/sexe	18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas) + réversibilité	<p>La croissance et le développement de tous les animaux se sont révélés normaux. Tous les animaux de chaque groupe ont été exposés de façon systématique à l'azithromycine comme le démontre la concentration du médicament mesurée dans le plasma, le foie et le cerveau des rats, 24 heures après la dernière dose. À ce moment précis, la concentration d'azithromycine dans le cerveau et, particulièrement, dans le foie dépassait largement la concentration plasmatique. Trente et un jours après la dernière dose, on pouvait encore déceler de l'azithromycine dans le foie et le cerveau de tous les rats traités à fortes doses (140 mg/kg/jour) du groupe d'étude sur la réversibilité, mais la concentration plasmatique était généralement sous la limite du taux décelable (< 0,01 µg/mL). En outre, la concentration d'azithromycine dans le foie, le cerveau et le plasma était nettement inférieure à celle mesurée 1 jour après la dernière dose. Malgré la concentration élevée d'azithromycine mesurée dans le foie et le cerveau, 24 heures après la dernière dose, le taux de phospholipides mesuré dans ces tissus chez les rats traités était généralement semblable à celui des rats témoins ayant reçu les excipients, à la fin de la période de traitement ainsi qu'après 1 mois de rétablissement.</p> <p>Chez les animaux sacrifiés le lendemain de la dernière dose, soit 22 jours après la mise bas, l'examen au microscope photonique a révélé une phospholipidose dans les tissus suivants : épithélium des voies biliaires, cytoplasme des hépatocytes, myocarde, muscle lisse du duodénum et de l'utérus ainsi que plexus choroïdes. Dans le groupe à faibles doses, on a observé une phospholipidose dans les voies biliaires chez un seul mâle.</p> <p>Après une période de rétablissement de 30 jours, l'examen au microscope photonique ne révélait plus aucun signe de phospholipidose chez les animaux ayant reçu de fortes doses.</p>

Effets cancérigènes

On n'a pas mené d'essais de toxicologie à long terme dans le but d'évaluer les effets cancérigènes 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 d'urine de souris ayant reçu de l'azithromycine par voie orale à des doses atteignant 200 mg/kg.

Analyse de mutagenèse sur des cellules mammaliennes : On a analysé la capacité de l'azithromycine d'induire des mutations génétiques au niveau du locus porteur du code pour la thymidine kinase sur des cellules de lymphome de souris de la lignée L5178Y, à des concentrations variant entre 36 et 360 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.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arguedas A, Loaiza C, Herrera ML, et al. Comparative trial of 3-day azithromycin versus 10-day amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of children with acute otitis media with effusion. *Int J Antimicrob Agents* 1996;6:233-8.
2. Arguedas A, Loaiza C, Perez A, et al. Microbiology of acute otitis media in Costa Rican children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(8):680-9.
3. Arguedas A, Loaiza C, Rodriguez F, et al. Comparative trial of 3 days of azithromycin versus 10 days of clarithromycin in the treatment of children with acute otitis media with effusion. *J Chemother* 1997;9(1):44-50.
4. Blondeau JM, Suter M, Borsos S et al. Determination of the antimicrobial susceptibilities of Canadian isolates of *haemophilus influenza*, *streptococcus pneumoniae* and *moraxella catarrhalis*. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:25-30
5. Bright GM, Nagel AA, Bordner J, Desai KA, Dibrino JN, Nowakowska J, Vincent L, Watrous RM, Sciavolino FC, English AR, et al. Synthesis, *in vitro* and *in vivo* activity of novel 9-deoxo-9a-AZA-9a-homoerythromycin A derivatives; a new class of macrolide antibiotics, the azalides. *J Antibiot (Tokyo)* 1988;41(8):1029-47.
6. 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.
7. Dagan R, Leibovitz E, Fliss DM, et al. Bacteriologic efficacies of oral Azithromycin and oral Cefaclor in treatment of acute otitis media in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(1):43-50.
8. Dagan R, Leibovitz E, Greenberg D, et al. Early eradication of pathogens from middle ear fluid during antibiotic treatment of acute otitis media is associated with improved clinical outcome. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(9):776-82.
9. Dagan R, Johnson CE, McLinn S et al. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:95-104
10. Daniel RR. Comparison of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of otitis media in children. *J antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):65-71.

11. Davies BI, Maesen FP, Gubbelmans R. Azithromycin (CP-62,993) in acute exacerbations of chronic bronchitis: an open clinical, microbiological and pharmacokinetic study. *J Antimicrob Chemother* 1989;23(5):743-51.
12. 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.
13. Edelstein PH, Edelstein MAC. *In vitro* activity of azithromycin against clinical isolates of *Legionella* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(1):180-1.
14. Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):73-82.
15. Gary KW, Amsden GW. Intravenous azithromycin. *Ann Pharmacotherapy* 1999;33:218-228
16. Girard AE, Girard D, English AR, Gootz TD, Cimochoowski 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.
17. 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.
18. 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.
19. Gladue RP, Snider ME. Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(6):1056-60.
20. Goldstein FW, Emirian MF, Coutrot A, Acar JF. Bacteriostatic and bactericidal activity of azithromycin against *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):25-8.
21. Hamill J. Multicentre evaluation of azithromycin and penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis and tonsillitis in children. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):89-94.

22. Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH, Douglas JM, McCarty JM, Schlossberg D, and the azithromycin gonorrhea study group. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. *Sex Transm Dis* 1994;21(2):107-11.
23. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin. *Am J Med* 1991;91(Suppl 3A):40S-45S
24. Hopkins S. Clinical safety and tolerance of azithromycin in children. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):111-7.
25. Issoire C, Casin I, Perenet F, Brunat N, Janier M, Perol Y, Morel P. Pilot study of azithromycin in the treatment of chancroid caused by *Haemophilus ducreyi*. In: Abstracts of the International Congress for Infectious Diseases. 15-19 July 1990:90. (Abstract #152).
26. Johnson RC, Kodner C, Russell M, Girard D. In-vitro and in-vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi* to azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):33-8.
27. Jones K, Felmingham D, Ridgway G. *In vitro* activity of azithromycin (CP-62,993), a novel macrolide, against enteric pathogens. *Drugs Exp Clin Res* 1988;14(10):613- 5.
28. Kitzis MD, Goldstein FW, Miegli M, Acar JF. In-vitro activity of azithromycin against various gram-negative bacilli and anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):15-8.
29. Manfredi E, Jannuzzi C, Mantero E, Longo L, Schiavone R, Tempesta A, Pavesio D, Pecco P, Chiodo F. Clinical comparative study of azithromycin versus erythromycin in the treatment of acute respiratory tract infections in children. *J Chemother* 1992;4(6):364-70.
30. Martin DH, Sargent S, Wendel GD, Armentor BA, Cammarata CL, Hopkins SJ, Johnson RB. Azithromycin (A) versus ceftriaxone (C) for the treatment of chancroid. In: Program and Abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1992 Oct 11-14; Anaheim. American Society for Microbiology, 1992:265. (Abstract #931)
31. Maskell JP, Sefton AM, Williams JD. Comparative *in vitro* activity of azithromycin and erythromycin against Gram-positive cocci, *Haemophilus influenzae* and anaerobes. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):19-24.
32. Metchock B. In-vitro activity of azithromycin compared with other macrolides and oral antibiotics against *Salmonella typhi*. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):29-31.

33. Mohs E, Rodriguez-Solares A, Rivas E, El Hoshy Z. A comparative study of azithromycin and amoxicillin in paediatric patients with acute otitis media. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):73-9.
34. Nahata MC, Koranyi KI, Gadgil SD, Hilligos DM, Fouda HG, Gardner MJ. Pharmacokinetics of azithromycin in pediatric patients after oral administration of multiple doses of suspension. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(2):314-6.
35. Neu HC, Chin NX, Saha G, Labthavikul P. Comparative *in vitro* activity of the new oral macrolide azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;7(4):541-4.
36. O'Doherty B, The Paediatric Azithromycin Study Group. Azithromycin versus Penicillin V in the treatment of paediatric patients with acute streptococcal pharyngitis/tonsillitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15(9):718-24.
37. Pestalozza G, Cioce C, Facchini M. Azithromycin in upper respiratory tract infections: a clinical trial in children with otitis media. *Scand J Infect Dis* 1992;(Suppl 83):22-5.
38. 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.
39. Rapp R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azithromycin: enhanced tissue activity and minimal drug interactions. *Ann Pharmacotherapy* 1998;32:785-793.
40. 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.
41. Retsema J, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennan L, Mason R. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(12):1939-47.
42. Rylander M, Hallander HO. *In vitro* comparison of the activity of doxycycline, tetracycline, erythromycin and a new macrolide, CP-62,993, against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Scand J Infect Dis Suppl* 1988;53:12-7.

43. Schaad UB. Multicentre evaluation of azithromycin in comparison with coamoxiclav for the treatment of acute otitis media in children. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):81-8.
44. Schonwald S, Gunjaca M, Kolacny-Babic L, Car V, Gosev M. Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of atypical pneumonias. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):123-6. 45.
45. Shepard RM, Falkner FC. Pharmacokinetics of azithromycin in rats and dogs. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):49-60.
46. Stamm WE, Workowski K, Hicks CB, Cooper R, Martin DH, Leone PA, Batterger BE, Johnson RB and the Pfizer NGU Study Group. Azithromycin in the treatment of nongonococcal urethritis; a multicenter, double-blind, double-dummy study employing doxycycline as a comparative agent (abstract). In: Program and Abstracts of the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1993 Oct 17-20; New Orleans. American Society for Microbiology 1993:120. (Abstract #10)
47. Steingrimsson O, Olafsson JH, Thorarinsson H, Ryan RW, Johnson RB, Tilton RC. Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):109-14.
48. Steingrimsson O, Olafsson JH, Thorarinsson H, Ryan RW, Johnson RB, Tilton RC. Single dose azithromycin treatment of gonorrhea and infections caused by *C. trachomatis* and *U. urealyticum* in men. *Sex Transm Dis* 1994;21(1):43-6.
49. Vergis EN, Indorf A, File TM Jr, et al. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1294-1300.
50. Weippl G. Multicentre comparison of azithromycin versus erythromycin in the treatment of paediatric pharyngitis or tonsillitis caused by group A streptococci. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):95-101.
51. 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.
52. Monographie du produit ZITHROMAX, Pfizer Canada inc., Numéro de contrôle 153773, Date de révision : 4 juin 2012.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr phl-AZITHROMYCIN Comprimés d'azithromycine, USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de phl-AZITHROMYCIN 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 phl-AZITHROMYCIN. 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 :

phl-AZITHROMYCIN en comprimés est un antibiotique utilisé chez l'adulte pour le traitement des infections suivantes causées par **certain micro-organismes** lorsqu'elles sont d'intensité **légère à modérée** : bronchite, certains types d'infections de la peau, infection de la gorge à streptocoque (pharyngite, amygdalite), infections génito-urinaires, infections disséminées à *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) chez les personnes porteuses du VIH et pneumonie.

Ce médicament est destiné aux adultes. Votre médecin déterminera si phl-AZITHROMYCIN est l'antibiotique qui vous convient le mieux.

Les effets de ce médicament :

phl-AZITHROMYCIN freine la multiplication des bactéries qui causent l'infection. Il pénètre dans les tissus infectés, d'où il est lentement libéré. Il continue de combattre l'infection durant plusieurs jours après l'administration de la dernière dose.

Les antibiotiques servent uniquement à traiter les infections causées par des bactéries. Ils n'agissent pas sur les virus. Aucun antibiotique, y compris phl-AZITHROMYCIN, ne peut traiter une infection virale telle que le rhume ou la grippe.

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 phl-AZITHROMYCIN (*voir Les ingrédients non médicinaux*).

L'ingrédient médicinaux :

Azithromycine, sous forme du dihydrate d'azithromycine

Les ingrédients non médicinaux :

Croscamellose de sodium, dioxyde de titane, hydroxypropylméthyle cellulose, lactose, microcristalline cellulose silicifiée, poloxamer 188, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium, talc. Les comprimés à 250 mg contiennent aussi de l'AD&C bleu n° 2, de l'AD&C jaune n° 6, de l'AD&C rouge n° 40 et du D&C rouge n° 27. Les comprimés à 600 mg contiennent aussi de l'hydroxypropylcellulose.

La présentation :

Comprimés : 250 mg et 600 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser phl-AZITHROMYCIN si :

- vous prenez des médicaments d'ordonnance ou des médicaments en vente libre (qu'on peut acheter sans ordonnance du médecin), y compris des médicaments à base de plantes médicinales ou des antiacides (*voir Interactions médicamenteuses*);
- vous êtes enceinte ou pensez l'être;
- vous allaitez. On a observé que l'azithromycine était excrétée dans le lait maternel. On ne sait pas si phl-AZITHROMYCIN pourrait être dommageable pour le bébé. Parlez-en à votre médecin;
- vous avez déjà eu des problèmes de foie ou de reins;
- vous avez un système immunitaire faible;
- vous avez déjà fait une réaction allergique à des médicaments, y compris des antibiotiques tels que l'érythromycine;
- vous avez déjà fait une réaction allergique à l'azithromycine ou à un autre ingrédient des comprimés phl-AZITHROMYCIN;
- vous souffrez de myasthénie grave (une maladie neuromusculaire auto-immune d'évolution chronique qui entraîne une faiblesse musculaire);
- vous souffrez d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase (problèmes héréditaires rares), car ce produit contient du lactose.

Vous devriez commencer à vous sentir mieux dès les premiers jours du traitement, mais il est important que vous preniez phl-AZITHROMYCIN pendant toute la durée prescrite par votre médecin. Même si la durée du traitement par phl-AZITHROMYCIN est courte, vous ne devez pas vous attendre à ce que phl-AZITHROMYCIN agisse plus rapidement que les autres antibiotiques qui sont prescrits pour des périodes allant jusqu'à 10 jours. Si vous cessez trop tôt de le prendre, l'infection pourrait revenir et être pire et plus difficile à traiter. Si vous n'êtes pas capable de prendre toute la quantité de médicament, dites-le à votre médecin.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec phl-AZITHROMYCIN :

- 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 phl-AZITHROMYCIN.

Certains médicaments peuvent influencer sur le mode d'action de phl-AZITHROMYCIN. Avant de prendre un nouveau médicament sur ordonnance ou en vente libre, y compris des médicaments à base de plantes médicinales ou des antiacides, parlez-en à votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle chez l'adulte :

phl-AZITHROMYCIN peut être pris avec ou sans nourriture.

Si le médecin vous a prescrit phl-AZITHROMYCIN comprimés à 250 mg pour un traitement de 3 jours contre la bronchite :

Du 1^{er} au 3^e jour : prendre 1 comprimé par jour.

Si le médecin vous a prescrit un traitement de 3 jours par phl-AZITHROMYCIN comprimés à 250 mg contre la bronchite :

Du 1^{er} au 3^e jour : prendre 2 comprimés par jour.

Si le médecin vous a prescrit un traitement de 5 jours par phl-AZITHROMYCIN comprimés à 250 mg contre les infections des voies respiratoires et certains types d'infections de la peau :

Le 1^{er} jour : prendre 2 comprimés en une seule prise.

Du 2^e au 5^e jour : prendre 1 comprimé par jour.

Prenez toujours phl-AZITHROMYCIN exactement comme votre médecin vous l'a indiqué, selon le type d'infection dont vous êtes atteint.

Surdose

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose, communiquez avec votre pharmacien ou votre médecin. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme la plupart des médicaments, phl-AZITHROMYCIN peut causer des effets secondaires.

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

Comme dans le cas des autres traitements antibiotiques, si une diarrhée apparaît et qu'elle s'aggrave, que vos selles sont très liquides et que le problème ne se règle pas, téléphonez à votre médecin. Cela pourrait indiquer un problème de santé sérieux.

Les réactions allergiques à phl-AZITHROMYCIN sont rares, mais elles peuvent avoir des conséquences graves si elles ne sont pas traitées sur-le-champ par un médecin. Si vous croyez faire une réaction allergique à phl-AZITHROMYCIN 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. Les symptômes d'une réaction allergique grave peuvent inclure de la difficulté à respirer, une enflure du visage, de la bouche et du cou, une éruption cutanée importante ou des cloques (ampoules).

Si vous avez des symptômes d'hépatite (inflammation du foie), comme des douleurs à l'abdomen, des nausées, des vomissements, un jaunissement de la peau et des yeux, une urine foncée, etc., arrêtez immédiatement de prendre phl-AZITHROMYCIN et téléphonez à votre médecin ou à 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 **phl-AZITHROMYCIN**, 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 faites appel à un service d'urgence médicale immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Diarrhée/selles liquides	√	
	Nausée	√	
	Maux de ventre	√	
	Maux de tête	√	
	Vomissements	√	
Peu fréquent	Rythme cardiaque anormal		√
	Réaction allergique (c.-à-d. difficulté à respirer, enflure du visage, de la bouche et du cou, éruption cutanée)		√
	Trouble du foie (douleurs à l'abdomen, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée)		√
Peu fréquent	Myasthénie grave (faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer ou à avaler, respiration difficile)		√

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. En cas d'effet inattendu lors de la prise de phl-AZITHROMYCIN, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez entre 15 °C et 30 °C.

Comme tous les médicaments, il faut garder phl-AZITHROMYCIN hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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 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 0701E
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^{MC} Canada à 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

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmel Inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par
Pharmel Inc.
Montréal Canada
H4P 2T4

Dernière révision : 25 avril 2013

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **phl-AZITHROMYCIN** Azithromycine pour suspension orale, Norme maison

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de phl-AZITHROMYCIN 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 phl-AZITHROMYCIN. 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 :

phl-AZITHROMYCIN est un antibiotique utilisé chez l'adulte pour le traitement des infections suivantes causées par **certaines micro-organismes** lorsqu'elles sont d'intensité **légère à modérée**: infections des oreilles (otites), pneumonie et infections de la gorge.

Les effets de ce médicament :

phl-AZITHROMYCIN pénètre dans les tissus infectés, d'où il est lentement libéré. Il continue de combattre l'infection durant plusieurs jours après l'administration de la dernière dose. C'est pourquoi on peut prendre phl-AZITHROMYCIN pendant une période aussi courte qu'une journée.

Les antibiotiques servent uniquement à traiter les infections causées par des bactéries. Ils n'agissent pas sur les virus. Aucun antibiotique, y compris phl-AZITHROMYCIN, ne peut traiter une infection virale telle que le rhume ou la grippe.

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

- Si votre enfant a déjà présenté un ictère cholestatique (type de jaunisse) ou une hépatite (problème au foie) après avoir pris de l'azithromycine.
- Si votre enfant est 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 phl-AZITHROMYCIN (voir **Les ingrédients non médicinaux**).

L'ingrédient médicinal :

Azithromycine, sous forme du dihydrate d'azithromycine

Les ingrédients non médicinaux :

AD&C rouge n° 40, arôme artificiel de cerise, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, dioxyde de silice colloïdal,

laurylsulfate de sodium, polyéthylène glycol, polymère carboxyvinyle et saccharose.

La présentation :

Poudre pour suspension orale : 100 mg/5 ml et 200 mg/5 ml

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de commencer à donner phl-AZITHROMYCIN à votre enfant, consultez le médecin ou le pharmacien si votre enfant :

- prend des **médicaments d'ordonnance** ou des médicaments en vente libre (qu'on peut acheter sans ordonnance du médecin), y compris des médicaments à base de plantes médicinales ou des antiacides (*voir Interactions médicamenteuses*);
- est enceinte ou pense l'être;
- allaite. On a observé que l'azithromycine était excrétée dans le lait maternel. On ne sait pas si phl-AZITHROMYCIN pourrait être dommageable pour le bébé. Parlez-en au médecin;
- a déjà eu des problèmes de foie ou de reins;
- a un système immunitaire faible;
- souffre de myasthénie grave (une maladie neuromusculaire auto-immune d'évolution chronique qui entraîne une faiblesse musculaire);
- est allergique à des médicaments, y compris les antibiotiques tels que l'érythromycine;
- est allergique à l'azithromycine ou à un autre ingrédient de la suspension phl-AZITHROMYCIN (*voir Les ingrédients non médicinaux*).

Si une diarrhée apparaît pendant ou après le traitement, informez-en le médecin de votre enfant sans tarder. N'administrez aucun médicament contre la diarrhée à votre enfant sans d'abord en avoir discuté avec le médecin.

Même si la durée du traitement par phl-AZITHROMYCIN est courte et qu'il est donc plus facile de donner toute la quantité du médicament prescrit à votre enfant, vous ne devez pas vous attendre à ce que phl-AZITHROMYCIN agisse plus rapidement que les autres antibiotiques qui sont prescrits pour des périodes allant jusqu'à 10 jours.

Le médecin ou l'infirmière pourra vous dire quand votre enfant devrait commencer à se sentir mieux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec phl-AZITHROMYCIN :

- 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 phl-AZITHROMYCIN.

Certains médicaments peuvent influencer sur le mode d'action de **phl-AZITHROMYCIN**. Avant de donner un nouveau médicament sur ordonnance ou en vente libre à votre enfant, y compris des médicaments à base de plantes médicinales ou des antiacides, parlez-en à son médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Le médecin de votre enfant calculera la quantité totale de médicament à lui donner, selon son poids et le type d'infection à traiter. Une fois que la dose totale aura été déterminée, le médecin vous demandera de l'administrer soit en une seule dose, soit en plusieurs doses échelonnées sur 3 jours ou sur 5 jours.

Il faut administrer phl-AZITHROMYCIN une fois par jour, avec ou sans nourriture. Agitez bien le flacon avant chaque utilisation.

Utilisez la mesure fournie avec le flacon de phl-AZITHROMYCIN pour obtenir exactement la quantité nécessaire. Ne vous servez pas d'une cuillère à thé ordinaire, car elle n'est pas assez précise.

Administrez phl-AZITHROMYCIN pendant toute la durée prescrite par le médecin, même si votre enfant se sent mieux avant d'avoir fini le traitement.

Infections de l'oreille

Pour le traitement d'une infection de l'oreille, le médecin vous dira d'administrer phl-AZITHROMYCIN à votre enfant de l'une des façons suivantes :

- lui donner la totalité du médicament en une seule dose, pour un jour de traitement; ou
- lui donner une dose par jour durant 3 jours; ou
- lui donner une dose par jour pendant 5 jours, avec une double dose le premier jour.

La quantité totale de phl-AZITHROMYCIN administrée sera la même, que le traitement dure 1, 3 ou 5 jours.

Pneumonie

Pour le traitement de la pneumonie, vous devrez donner une dose de phl-AZITHROMYCIN par jour durant 5 jours, avec

une double dose le premier jour.

Infections de la gorge (pharyngite et amygdalite)

Pour le traitement d'une infection de la gorge, le médecin vous dira d'administrer une dose de phl-AZITHROMYCIN par jour à votre enfant durant 5 jours. Lorsque phl-AZITHROMYCIN est administré pendant 5 jours pour le traitement des infections de la gorge, il n'est pas nécessaire de doubler la première dose (comme on le fait pour les infections de l'oreille).

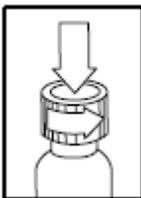
Dans le cas du traitement de 1 jour contre une infection de l'oreille, si votre enfant vomit dans les 30 minutes suivant l'administration de la dose, téléphonez au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien, car il sera peut-être nécessaire de répéter le traitement.

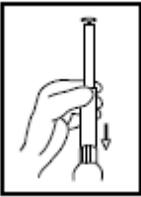
Pour toute question sur la façon de donner phl-AZITHROMYCIN à votre enfant, consultez son médecin, l'infirmière ou votre pharmacien.

Directives pour l'utilisation des mesures :

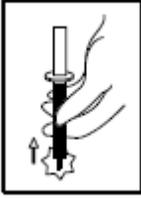
Utilisez uniquement le dispositif doseur fourni pour mesurer la quantité correcte de suspension

Mode d'emploi de la seringue orale pour suspension orale:

- 

Bien agiter avant chaque utilisation. Pour ouvrir, enfoncez le capuchon tout en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Enlever le capuchon.
- 

Insérer la seringue dans le goulot du flacon.
- 

Tirer sur le piston pour faire pénétrer la quantité prescrit de médicament dans la seringue.
- 

Retirer la seringue du flacon. Administrer le médicament par la bouche en appuyant lentement sur le piston de la seringue. N'oublier pas de remettre le capuchon sur le flacon.

Ne pas conserver de médicament pour usage futur.

Surdose

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, téléphonez au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien pour savoir quoi faire. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme la plupart des médicaments, phl-AZITHROMYCIN peut causer des effets secondaires.

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

Comme c'est le cas avec les autres antibiotiques, si votre enfant présente une diarrhée grave (selles liquides) ou qui persiste, téléphonez à son médecin. Il peut s'agir d'un problème grave.

Les réactions allergiques à phl-AZITHROMYCIN sont rares, mais elles peuvent être très graves si elles ne sont pas traitées sur-le-champ par un médecin. Si vous pensez que votre enfant fait une réaction allergique à phl-AZITHROMYCIN, téléphonez au médecin immédiatement. Si vous ne pouvez joindre le médecin, rendez-vous à l'urgence de l'hôpital le plus près. Les symptômes d'une réaction allergique grave peuvent inclure de la difficulté à respirer, une enflure du visage, de la bouche et du cou, une éruption cutanée importante ou des cloques (ampoules).

Si votre enfant a des symptômes d'hépatite (inflammation du foie), comme des douleurs à l'abdomen, des nausées, des vomissements, un jaunissement de la peau et des yeux, une urine foncée, etc., arrêtez immédiatement le traitement et téléphonez à son médecin ou à une infirmière.

Si votre enfant présente des symptômes de myasthénie grave ou que ses symptômes actuels de myasthénie grave deviennent plus prononcés, communiquez sans tarder avec son 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 votre enfant sent battre son cœur dans sa poitrine, si ses battements cardiaques sont anormaux ou qu'il se sent faible ou étourdi après avoir pris phl-AZITHROMYCIN, dites-le sans tarder à son médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et faites appel à un service d'urgence médical immédiatement	
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas		
Fréquent		√		
	Nausée	√		
	Maux de ventre	√		
	Maux de tête	√		
	Vomissements	√		
Peu fréquent	Rythme cardiaque anormal			√
	Réaction allergique (c.-à-d. difficulté à respirer, enflure du visage, de la bouche et du cou, éruption cutanée)			√
	Trouble du foie (douleurs à l'abdomen, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée)			√
Peu fréquent	Myasthénie grave (faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer ou à avaler, respiration difficile)		√	

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. En cas d'effet inattendu lors de la prise de phl-AZITHROMYCIN, communiquez avec un médecin ou un pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Poudre pour suspension orale:

Poudre sèche : Conserver entre 15° C et 30° C.

Suspension reconstituée : Conserver réfrigérée à 4 ° C ou à la température ambiante entre 15 ° C et 30 ° C. Jeter toute portion inutilisée après 10 jours.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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 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 0701E
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^{MC} Canada à 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

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmel Inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par
Pharmel Inc.
Montréal Canada
H4P 2T4

Dernière révision : 25 avril 2013