

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrAzithromycine pour injection, USP
Azithromycine pour injection

Poudre pour solution, 500 mg / flacon Azithromycine (sous forme d'azithromycine monohydratée),
100 mg/mL une fois reconstitué, pour usage intraveineux

USP

Agent antibactérien

Eugia Pharma Inc.
3700 Steeles Avenue West, Suite # 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,
Canada.

Date d'autorisation initiale :
29 septembre 2022
Date de révision :
11 janvier 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282324

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

| | |
|---|---------|
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes | 2024-01 |
|---|---------|

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|----|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 4 |
| 1. INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants..... | 5 |
| 1.2 Personnes âgées..... | 5 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques..... | 5 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 6 |
| 4.3 Reconstitution | 6 |
| 4.5 Dose omise | 8 |
| 5 SURDOSAGE | 8 |
| 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 8 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 9 |
| 7.1 Populations particulières..... | 13 |
| 7.1.1 Femmes enceintes..... | 13 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent | 14 |
| 7.1.3 Enfants..... | 14 |
| 7.1.4 Personnes âgées..... | 15 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 15 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 15 |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques..... | 16 |

| | |
|---|-----------|
| 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants | 19 |
| 8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives..... | 20 |
| 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation..... | 23 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 24 |
| 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses Médicaments qui | 24 |
| 9.4 Interactions médicament-médicament | 24 |
| 9.5 Interactions médicament-aliment | 33 |
| 9.6 Interactions médicament-plante médicinale..... | 33 |
| 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire | 33 |
| 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 33 |
| 10.1 Mode d'action | 33 |
| 10.2 Pharmacodynamie..... | 33 |
| 10.3 Pharmacocinétique..... | 34 |
| 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT..... | 38 |
| 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT..... | 38 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 39 |
| 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 39 |
| 14 ÉTUDES CLINIQUES..... | 39 |
| 15 MICROBIOLOGIE | 46 |
| 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 49 |
| 17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN..... | 49 |
| RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS | 75 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

Azithromycine pour injection, USP est indiqué pour le traitement des infections énumérées ci-après quand elles sont causées par des souches sensibles des micro-organismes énumérés.

On recommande de faire suivre l'administration intraveineuse de Azithromycine pour injection, USP de son administration orale, au besoin (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Chez l'adulte

Infections des voies respiratoires inférieures :

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

Infections génito-urinaires :

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

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

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

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

1.1 Enfants

Enfants (< 16 ans) : L'efficacité et l'innocuité de Azithromycine pour injection, USP n'ont pas été établies pour cette population.

Voir [7.1.3 Enfants](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament ne varient pas selon l'âge. Toutefois, les personnes âgées pourraient être plus susceptibles de présenter des torsades de pointes que les patients plus jeunes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#), [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Azithromycine pour injection, USP (d'azithromycine monohydrate) est contre-indiqué :

- chez les patients qui ont des antécédents d'ictère cholestatique ou de dysfonctionnement hépatique lié à l'utilisation d'azithromycine;
- chez les patients qui sont hypersensibles à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout antibiotique de la famille des macrolides, dont les kétolides, ou à toute substance entrant dans la composition du produit ou du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Atteinte hépatique:

L'azithromycine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Comme on dispose de peu de données sur l'administration de Azithromycine pour injection, USP aux patients atteints d'insuffisance hépatique, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de Azithromycine pour injection, USP à ces patients.

Atteinte rénale:

Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'azithromycine aux patients dont la FG est \leq 10 mL/min. On n'a réalisé aucune étude sur des patients hémodialysés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Comme on dispose de peu de données sur l'administration de Azithromycine pour injection,

USP aux patients atteints d'insuffisance rénale (y compris ceux sous dialyse), il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de Azithromycine pour injection, USP à ces patients.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

CHEZ L'ADULTE

On doit reconstituer et diluer Azithromycine pour injection, USP conformément aux directives avant de l'administrer par perfusion intraveineuse sur une période d'au moins 60 minutes. Ne pas administrer sous forme de bolus intraveineux ni par voie intramusculaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Le traitement intraveineux par Azithromycine pour injection, USP devrait être suivi du traitement par la voie orale. Le passage au traitement par la voie orale se fait au moment jugé opportun par le médecin, selon la réponse du patient au médicament.

On recommande d'administrer Azithromycine pour injection, USP à la concentration de 1 mg/mL en 3 heures ou de 2 mg/mL en 1 heure.

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

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

INFECTIONS GÉNITALES HAUTES

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

4.3 Reconstitution

| RECONSTITUTION DE Azithromycine pour injection, USP | | | | |
|---|----------------------------|------------------|----------------------------|------------------------|
| Teneur | Solution de reconstitution | Volume à ajouter | Volume approximatif obtenu | Concentration nominale |
| 500 mg | Eau stérile pour injection | 4,8 mL | 5 mL | 100 mg/mL |

Préparer la solution initiale de Azithromycine pour injection, USP en ajoutant 4,8 mL d'eau stérile pour injection à la fiole contenant 500 mg de Azithromycine pour injection, USP. Bien agiter la fiole jusqu'à dissolution complète du médicament. Puisque le contenu de la fiole est sous vide, il est recommandé d'utiliser une seringue standard de 5 mL (non automatisée) pour s'assurer qu'un volume exact de 4,8 mL est ajouté. Chaque mL de solution reconstituée renferme 100 mg d'azithromycine sous forme d'azithromycine monohydrate. La solution

reconstituée demeure stable durant 24 heures à une température inférieure à 30 °C. **Avant d'administrer le médicament, il faut diluer la solution reconstituée.**

Dilution de la solution reconstituée : Pour obtenir une concentration d'azithromycine de 1,0 ou de 2,0 mg/mL, transvider 5 mL de la solution d'azithromycine à 100 mg/mL dans le volume indiqué d'un des solutés suivants :

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

Une fois préparées selon les directives ci-dessus, les solutions diluées demeurent stables durant 24 heures à la température de 30 °C ou moins; réfrigérées (2-8 °C), les solutions se conservent durant 3 jours. Avant d'administrer tout médicament par voie parentérale, on doit examiner la solution reconstituée afin de vérifier sa limpidité et de déceler la présence de toute particule, d'un précipité, d'une altération de la coloration ou d'une fuite quand la solution et le contenant le permettent. On doit jeter les solutions troubles et les solutions dans lesquelles on constate la présence de particules, d'un précipité, d'une altération de la coloration ou d'une fuite.

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

la voie d'administration indiquées pour chaque médicament.

4.5 Dose omise

Advenant qu'une dose soit oubliée, le patient ne doit pas doubler la suivante pour compenser.

5 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 de Azithromycine pour injection, USP (d'azithromycine monohydrate) sur une période de 10 jours sans observer d'effets nocifs.

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

| |
|--|
| Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région. |
|--|

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/concentration/teneur/composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|--|--|
| Intraveineuse | Injection / 500 mg/flacon (100 mg/mL après reconstitution) azithromycine (sous forme d'azithromycine monohydratée) | Acide citrique anhydre, hydroxyde de sodium, azote |

Azithromycine pour injection, USP 500 mg par fiole (100 mg/mL après reconstitution)

Description:

Avant reconstitution : Pain lyophilisé de couleur blanche dans une fiole tubulaire de verre clair muni d'un bouchon en caoutchouc gris et scellé par une capsule en aluminium avec rondelle PP

de couleur bleu ciel.

Après reconstitution : solution transparente et incolore libre de particules visibles

Conditionnement :

Fioles tubulaires de 10 mL USP en verre clair de type-I, munis d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle gris et scellés par une capsule en aluminium avec rondelle PP de couleur bleu ciel.
Boite de 10 fioles de 10 mL

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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 angiospasmes périphériques sévères, une ischémie des membres, une dysesthésie et de possibles effets sur le système nerveux central. L'emploi d'azithromycine avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicament-médicament. Veuillez consulter la rubrique [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) pour plus de précisions sur les interactions médicamenteuses possibles ou confirmées.
- Comme lors de tout traitement antibiotique, il est conseillé d'être à l'affût de signes de surinfection due à des micro-organismes non sensibles au médicament, y compris les champignons.

Administration par voie intraveineuse

- On recommande de reconstituer et de diluer l'azithromycine pour injection selon les directives et de l'administrer par perfusion intraveineuse en l'espace d'au moins 60 minutes. Ne pas administrer sous forme de bolus intraveineux ni par voie intramusculaire (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- 500 mg d'azithromycine en 1 heure (250 mL de solution à 2 mg/mL) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Tous les volontaires ayant reçu le médicament à une concentration supérieure à 2,0 mg/mL ont fait une réaction au point d'injection; par conséquent, il est recommandé d'éviter de telles concentrations.

Cancérogénèse et mutagenèse

On n'a pas mené d'essais à long terme chez l'animal, afin d'évaluer les effets cancérogènes possibles de l'azithromycine. On n'a observé aucun signe d'activité génotoxique ou mutagène à l'issue des analyses de laboratoire standard (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Appareil cardiovasculaire

Durant le traitement par des macrolides, y compris l'azithromycine, il peut survenir un prolongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT qui entraîne un risque

d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Par conséquent, lorsque le médecin prescripteur soupèse les bienfaits et les risques associés au traitement par l'azithromycine, il doit notamment tenir compte du risque d'allongement de l'intervalle QT, allongement qui peut avoir des conséquences mortelles. Les patients qui sont prédisposés aux torsades de pointe sont ceux qui :

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

Des manifestations indésirables associées à l'intervalle QT peuvent se produire chez certains patients prenant de l'azithromycine, bien qu'on n'en ait pas signalées au cours des essais cliniques portant sur l'azithromycine. Après la commercialisation du produit, des rapports spontanés ont fait état d'un prolongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). On a rapporté entre autres les cas suivants : un prolongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes chez un sidéen qui avait reçu de 750 mg à 1 g d'azithromycine par jour; des torsades de pointes suivies d'un infarctus du myocarde après un traitement par l'azithromycine chez un patient ayant des antécédents d'arythmies; un prolongement de l'intervalle QT, qui est revenu à la normale après l'arrêt du traitement, chez un enfant prenant une dose thérapeutique d'azithromycine (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque](#)).

Système endocrinien et métabolisme

Dyslipidoses

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

Appareil digestif

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

Infection à *Clostridioides difficile*

On a signalé des cas d'infection à *Clostridioides 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 mégacolon toxique ou en présence d'une perforation du côlon consécutive à l'administration d'un antibiotique. On a observé que cette affection se manifestait dans les 2 mois suivant l'administration des antibiotiques.

Le traitement par un antibiotique peut perturber la flore normale du côlon et favoriser ainsi la prolifération de *Clostridioides difficile*. *Clostridioides 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 *Clostridioides difficile*. Les formes légères cèdent généralement à l'interruption du traitement antibiotique inactif contre *Clostridioides difficile*. Pour les formes modérées ou sévères, diverses mesures peuvent être envisagées : administration de liquides et d'électrolytes, suppléments de protéines, traitement par un antibiotique efficace contre *Clostridioides difficile*. Si la situation clinique l'indique, une évaluation chirurgicale peut être entreprise, car certains cas sévères peuvent commander une intervention chirurgicale (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Système sanguin et lymphatique

Une neutropénie sévère (nombre de globules blancs < 1000/mm³) peut nuire à la distribution de l'azithromycine et à son transport au siège de l'infection. Il faut utiliser des antibiotiques dont l'efficacité a été prouvée dans de telles circonstances, conformément aux lignes directrices pour le traitement des patients ayant une neutropénie sévère. L'efficacité et l'innocuité de l'azithromycine n'ont pas été étudiées chez des patients présentant une neutropénie sévère.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prudence s'impose lorsqu'il s'agit de prescrire des préparations de Azithromycine pour injection, USP 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 sévère (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

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

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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Système immunitaire

Des réactions allergiques peuvent survenir pendant ou peu après un traitement par Azithromycine pour injection, USP. 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.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Selon le cas, il peut être nécessaire de surveiller les intervalles QT ou QTc durant le traitement par Azithromycine pour injection, USP.

Appareil locomoteur

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

Fonction rénale

On n'a pas déterminé l'innocuité, l'efficacité ni la pharmacocinétique de Azithromycine pour injection, USP en présence de dysfonction rénale. Aucun réglage posologique n'est recommandé pour les patients dont la filtration glomérulaire (FG) se situe entre 10 et 80 mL/min. Par contre, la prudence est de mise chez les patients dont la FG est inférieure à 10 mL/min. Cette précaution découle des résultats d'une étude clinique sur les comprimés d'azithromycine à libération immédiate, au cours de laquelle, chez les patients ayant une FG < 10 mL/min, la moyenne de la C_{max} et l'exposition générale à l'azithromycine avaient augmenté

considérablement (de 61 % et 35 %, respectivement), tout comme l'incidence d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal (8 des 19 sujets concernés). Chez les patients dont la FG se situait entre 10 et 80 mL/min, la concentration sérique d'azithromycine n'était que légèrement supérieure à celle des patients ayant une fonction rénale normale.

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

En raison du manque de données sur l'administration de Azithromycine pour injection, USP aux patients atteints d'insuffisance rénale (y compris ceux sous dialyse), il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de Azithromycine pour injection, USP à ces patients.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les homes

- **Fertilité**

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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Sensibilité et résistance

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

Peau

On a rapporté, quoique très peu souvent, des réactions allergiques graves, y compris des cas (rarement mortels) d'œdème angioneurotique, d'anaphylaxie et de réactions dermatologiques, notamment la pustulose exanthématique aiguë généralisée, le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell (épidermolyse toxique ou érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) chez des patients traités par Azithromycine pour injection, USP (d'azithromycine monohydrate) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'azithromycine ne doit être administrée à la femme enceinte qu'en cas de nécessité clinique, et seulement si les bienfaits escomptés du traitement l'emportent sur l'éventuel risque pour le

foetus.

Il existe de nombreuses données provenant d'études d'observation réalisées dans plusieurs pays, où l'on a comparé les effets d'une exposition à l'azithromycine pendant la grossesse à ceux de l'emploi d'un autre antibiotique ou de l'absence d'antibiothérapie pendant la même période. D'après la plupart des études, il ne semble pas y avoir de lien entre l'azithromycine et la survenue d'effets néfastes pour le fœtus, comme des malformations cardiovasculaires ou des malformations congénitales majeures. Cela dit, quelques données épidémiologiques témoignent d'un risque accru d'avortement spontané suivant l'exposition à l'azithromycine en début de grossesse.

Durant des essais chez le rat et la souris, où des doses pouvant atteindre 200 mg/kg/jour (modérément toxiques pour la mère) ont été administrées, on a observé des effets chez le rat à la dose de 200 mg/kg/jour, durant les ttaint 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 ttaint 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 ttaintte dans les tissus du fœtus, où elle ttaint de 5 à 9 fois la C_{max} plasmatique de la mère, qui est de 2 µg/mL (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il ne faut administrer Azithromycine pour injection, USP à la femme qui allaite que si les bienfaits escomptés pour cette dernière l'emportent sur les risques pour le nourrisson. Il faut donc choisir entre l'allaitement et le traitement par l'azithromycine, en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et des effets bénéfiques du traitement par l'azithromycine pour la mère. Comme l'azithromycine peut s'accumuler dans le lait maternel durant l'emploi continu de Azithromycine pour injection, USP, la mère qui allaite doit exprimer et jeter son lait durant le traitement par Azithromycine pour injection, USP.

Certaines données publiées indiquent que l'azithromycine est présente dans le lait maternel; selon les estimations, la plus forte dose médiane quotidienne se situait entre 0,1 et 0,7 mg/kg/jour. L'azithromycine n'a été associée à aucun effet indésirable grave chez le nourrisson allaité. Cependant, on n'a pas étudié l'innocuité de l'azithromycine chez des nourrissons de moins de 6 mois.

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

La pharmacocinétique de Azithromycine pour injection, USP 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).

Toutefois, les personnes âgées pourraient être plus susceptibles de présenter des torsades de pointes que les patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

Pour les deux voies d'administration (orale et intraveineuse), la plupart des effets indésirables ayant entraîné l'abandon étaient de nature digestive, tels que nausées, vomissements, diarrhée associée à des douleurs abdominales; on a observé aussi des cas d'éruption cutanée et de hausse des taux des transaminases ou de la phosphatase alcaline chez des patients adultes qui recevaient Azithromycine pour injection, USP par la voie intraveineuse. 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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

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 de Azithromycine pour injection, USP par voie orale pendant 3 ou 5 jours touchaient l'appareil digestif : diarrhée/selles molles (4-5 %), nausées (3-4 %), douleurs abdominales (2-3 %) et vomissements (1 %).

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

| | |
|------------------------------------|---|
| <i>Allergies :</i> | prurit |
| <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>Système nerveux :</i> | étourdissements |
| <i>Organes sensoriels :</i> | conjonctivite |

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 de Azithromycine pour injection, USP : 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 de Azithromycine pour injection, USP 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 Azithromycine pour injection, USP à raison de 1200 mg par semaine : Les effets indésirables associés à Azithromycine pour injection, USP, administré à

raison de 1200 mg par semaine pour prévenir les infections à Mycobacterium avium-intracellulare chez des patients infectés par le VIH et sévèrement 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) | Rifabuti ne 300 mg par jour (n = 236) | Azithromyci ne et rifabutine (n = 224) |
| Durée moyenne du traitement (jours) | 303,8 | 402,9 | 315 | 296,1 | 344,4 |
| Abandon du traitement (%) | 2,3 | 8,2 | 13,5 | 15,9 | 22,7 |
| SYSTÈME NERVEUX AUTONOME | | | | | |
| Sécheresse de la bouche | 0 | 0 | 0 | 3,0 | 2,7 |
| SYSTÈME NERVEUX CENTRAL | | | | | |
| Étourdissements | 0 | 1,1 | 3,9 | 1,7 | 0,4 |
| Céphalées | 0 | 0 | 3,0 | 5,5 | 4,5 |
| APPAREIL DIGESTIF | | | | | |
| Diarrhée | 15,4 | 52,8 | 50,2 | 19,1 | 50,9 |
| Selles molles | 6,6 | 19,1 | 12,9 | 3,0 | 9,4 |
| Douleurs abdominales | 6,6 | 27 | 32,2 | 12,3 | 31,7 |
| Dyspepsie | 1,1 | 9 | 4,7 | 1,7 | 1,8 |
| Flatulence | 4,4 | 9 | 10,7 | 5,1 | 5,8 |
| Nausées | 11 | 32,6 | 27,0 | 16,5 | 28,1 |
| Vomissements | 1,1 | 6,7 | 9,0 | 3,8 | 5,8 |
| DIVERS | | | | | |
| Fièvre | 1,1 | 0 | 2,1 | 4,2 | 4,9 |
| Fatigue | 0 | 2,2 | 3,9 | 2,1 | 3,1 |
| Malaises | 0 | 1,1 | 0,4 | 0 | 2,2 |
| APPAREIL LOCOMOTEUR | | | | | |
| Arthralgie | 0 | 0 | 3,0 | 4,2 | 7,1 |
| PSYCHIATRIE | | | | | |
| Anorexie | 1,1 | 0 | 2,1 | 2,1 | 3,1 |
| PEAU ET ANNEXES | | | | | |
| Prurit | 3,3 | 0 | 3,9 | 3,4 | 7,6 |

| | | | | | |
|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|------|
| Éruption cutanée | 3,2 | 3,4 | 8,1 | 9,4 | 11,1 |
| Coloration anormale de la peau | 0 | 0 | 0 | 2,1 | 2,2 |
| ORGANES SENSORIELS | | | | | |
| Acouphènes | 4,4 | 3,4 | 0,9 | 1,3 | 0,9 |
| Surdité partielle | 2,2 | 1,1 | 0,9 | 0,4 | 0 |
| Dysgueusie | 0 | 0 | 1,3 | 2,5 | 1,3 |

* 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.

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

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

Chez des femmes adultes qui ont reçu un traitement séquentiel i.v. – oral par Azithromycine pour injection, USP 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 :

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Allergies :</i> | bronchospasmes |
| <i>Appareil digestif :</i> | dyspepsie, flatulence, mucosite, muguet et gastrite |
| <i>Système nerveux :</i> | céphalée et somnolence |
| <i>Organes sensoriels :</i> | dysgueusie |

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

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-après).

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-après.

| 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-après.

| 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/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-après

| Durée du traitement | Nombre de sujets | Fréq. globale d'effets indés. | Diarrhée | Doul. Abdom. | Vomiss. | Nausées | Éruption cut. | Céphalées |
|---------------------|------------------|-------------------------------|----------|--------------|---------|---------|---------------|-----------|
|---------------------|------------------|-------------------------------|----------|--------------|---------|---------|---------------|-----------|

| | | | | | | | | |
|---------|-----|------|-----|-----|-----|-----|-------|-----|
| 5 jours | 447 | 17 % | 5 % | 3 % | 6 % | 2 % | < 1 % | 1 % |
|---------|-----|------|-----|-----|-----|-----|-------|-----|

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

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

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

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'hémoglobininémie, de l'hématocrite, du nombre de lymphocytes et de monocytes, de l'albuminémie et de la glycémie; hausse du taux sérique de créatine phosphokinase, de la kaliémie, des taux sériques d'ALAT (SGPT), de γ -GT, d'ASAT (SGOT), du taux d'azote uréique sanguin, de la créatininémie, de la glycémie, du nombre de plaquettes, d'éosinophiles et de monocytes.

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

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

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

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

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

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

Prévention des infections disséminées à MAI Anomalies des constantes biologiques

| Critères ^a | | Étude n° 155 | | Étude 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 × LIN ^b | 31 % | 30 % | 19 % | 26 % | 21 % |
| N ^{bre} de plaqu. | < 0,75 × LIN | 19 % | 16 % | 11 % | 10 % | 16 % |
| N ^{bre} de gl. bl. | < 0,75 × LIN | 48 % | 49 % | 60 % | 53 % | 60 % |
| Neutrophiles | < 0,5 × LIN | 16 % | 28 % | 23 % | 20 % | 29 % |
| | < 500/mm ³ | 6 % | 13 % | 5 % | 6 % | 8 % |
| ASAT (SGOT) | > 2,0 × LSN ^c | 28 % | 39 % | 33 % | 18 % | 30 % |
| | > 200 U/L | 10 % | 8 % | 8 % | 3 % | 6 % |
| ALAT (SGPT) | > 2,0 × 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 I 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 neutrophils < 500 cellules/mm³ (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

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.

Traitement par la voie intraveineuse:

Chez l'adulte

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

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

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

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

Selon les résultats de suivi qui ont été obtenus, les variations des résultats d'analyse seraient

réversibles avec les deux voies d'administration (i.v. et orale).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

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

Allergies : arthralgie, œdème, anaphylaxie (y compris de rares cas mortels) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), maladie sérique, urticaire, vascularite et œdème angioneurotique

Affections

hématologiques agranulocytose, anémie hémolytique, thrombopénie

Et du système

lymphatique :

Appareil cardiovasculaire : arythmie (y compris tachycardie ventriculaire), palpitations et hypotension; on a rapporté de rares cas de prolongement de l'intervalle QT et de torsade de pointes chez des patients recevant des doses thérapeutiques d'azithromycine, notamment un prolongement de l'intervalle QT qui est revenu à la normale après l'arrêt du traitement, chez un enfant (voir [7 MISES EN GARDE ET 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/sténose hypertrophique du pylore infantile

Divers :

Appareil génito-néphrotique néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë et syndrome

urinaire :

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 entraîné la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Affections musculo-

squelettiques et

du tissu conjonctif :

Système nerveux :

myasthénie grave

hyperactivité, hypoesthésie, crise épileptique, convulsions et

| | |
|-----------------------------|---|
| <i>Facultés mentales :</i> | syncope réaction d'agressivité, anxiété, nervosité, agitation, délire et hallucinations |
| <i>Peau et annexes :</i> | réactions cutanées graves, y compris érythème polymorphe, érythrodermie exfoliative, pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). |
| <i>Organes sensoriels :</i> | troubles de l'audition, y compris surdité partielle, baisse de l'acuité auditive, surdité ou acouphènes, vertiges, altération ou perte du goût et/ou de l'odorat et vision anormale |

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses Médicaments qui

allongent l'intervalle QT

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Substrats de la glycoprotéine P

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.

Système hépatique du cytochrome P450

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.

9.4 Interactions médicament-médicament

Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

| Dénomination commune | Source des données | Effet | Commentaire clinique |
|--|--------------------|---|--|
| Antiacides Antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium (Maalox®) | EC | Les antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium (Maalox®) diminuent la concentration plasmatique maximale de l'azithromycine, mais n'en modifient pas le taux d'absorption. | On déconseille d'administrer ces médicaments et Azithromycine pour injection, USP en concomitance. |
| Carbamazépine | EC | Au cours d'une étude pharmacocinétique sur l'interaction médicamenteuse effectuée chez des volontaires sains, on n'a observé aucun effet d'importance clinique sur les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de son métabolite actif chez les sujets traités en concomitance par Azithromycine pour injection, USP . | |
| Cétirizine | EC | Chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration d'azithromycine pendant 5 jours en concomitance avec la cétirizine (20 mg) parvenue à l'état d'équilibre n'a entraîné ni interaction pharmacocinétique ni variation significative de l'intervalle QT. | |
| Cimétidine | EC | L'administration d'une dose unique de cimétidine (800 mg) deux heures avant Azithromycine pour injection, USP n'a pas modifié le taux d'absorption ni la pharmacocinétique de l'azithromycine. | |

| | | | |
|--|----|---|---|
| Anticoagulants oraux de type coumarinique | EC | <p>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.</p> <p>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</p> | <p>Il faut surveiller attentivement le temps de prothrombine chez les patients traités par l'azithromycine et des anticoagulants oraux en concomitance.</p> |
| Cyclosporine | EC | <p>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.</p> | <p>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.</p> |
| Didanosine | EC | <p>Des doses quotidiennes de 1200 mg de Azithromycine pour injection, USP n'ont pas modifié la pharmacocinétique de la didanosine.</p> | |

| | | | |
|--------------------|----|--|--|
| Éfavirenz | EC | <p>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.</p> <p>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).</p> | |
| Fluconazole | EC | <p>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).</p> <p>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 %).</p> | |

| | | | |
|---|----|--|--|
| Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase | EC | <p>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).</p> <p>Cependant, depuis la commercialisation du médicament, des cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients qui recevaient de l'azithromycine et des statines en concomitance.</p> | |
| Indinavir | EC | L'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1200 mg) n'a eu aucun effet notable sur la pharmacocinétique de l'indinavir (800 mg 3 f.p.j. pendant 5 jours). | |
| Midazolam | EC | <p>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.</p> | |

| | | | |
|--|----|--|---|
| Nelfinavir | EC | <p>L'administration concomitante d'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1200 mg) et de nelfinavir parvenu à l'état d'équilibre (750 mg 3 f.p.j.) a entraîné une réduction d'environ 16 % de l'ASC₀₋₈ moyenne du nelfinavir et de son métabolite M8. La C_{max} n'a pas été affectée.</p> <p>L'administration concomitante d'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 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 %.</p> | <p>Dans les cas où l'azithromycine est administrée conjointement avec du nelfinavir, on ne recommande pas d'ajuster la dose de Azithromycine pour injection, USP; cependant, on conseille de surveiller étroitement les patients pour déceler, le cas échéant, les effets indésirables connus de l'azithromycine.</p> |
| Inhibiteurs de la glycoprotéine P | EC | <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.</p> | |

| | | | |
|---------------------|----|--|---|
| Rifabutine | EC | L'administration concomitante de Azithromycine pour injection, USP et de rifabutine n'a pas modifié la concentration plasmatique de ces médicaments. On a observé des cas de neutropénie chez des patients recevant de l'azithromycine et de la rifabutine. | Cette manifestation a été attribuée à la rifabutine, mais on ignore si l'administration concomitante d'azithromycine potentialise l'effet (<i>voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES</i>). |
| Sildénafil | EC | Chez des volontaires sains de sexe masculin, on n'a relevé aucune donnée indiquant un effet statistiquement significatif de l'azithromycine à libération immédiate (500 mg/jour durant 3 jours) sur l'ASC, la Cmax, le Tmax, la constante de la vitesse d'élimination ou la demi-vie subséquente du sildénafil ou de son principal métabolite circulant. | |
| Théophylline | EC | L'administration concomitante de macrolides et de théophylline est associée à une hausse de la concentration plasmatique de la théophylline. Cependant, Azithromycine pour injection, USP 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 Azithromycine pour injection, USP, on a rapporté | 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 Azithromycine pour injection, USP et de la théophylline en concomitance. |

| | | | |
|--|----|---|--|
| | | un cas de tachycardie supraventriculaire associée à une hausse de la concentration plasmatique de théophylline, survenue peu après l’amorce d’un traitement par Azithromycine pour injection, USP. | |
| Association triméthoprim-sulfaméthoxazole | EC | Le 7 ^e et dernier jour d’administration d’une association triméthoprim-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 triméthoprim 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 | EC | Des doses uniques de 1 g et des doses multiples de 1200 mg ou de 600 mg de Azithromycine pour injection, USP n’ont pas modifié la pharmacocinétique plasmatique ni l’excrétion urinaire de la zidovudine et de son métabolite glucuroconjugué. Cependant, l’administration de Azithromycine pour injection, USP a augmenté la concentration de la zidovudine phosphorylée (le | |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | métabolite responsable de l'action clinique) dans les mononucléaires du sang circulant. | |
|--|--|---|--|

Légende : EC = essai clinique; f.p.j. = fois par jour

Traitements concomitants

Au cours des essais cliniques sur l'azithromycine, on n'a relevé aucune des interactions médicamenteuses mentionnées ci-après. Cependant, on n'a pas mené d'études systématiques pour évaluer les interactions médicamenteuses potentielles. Ces interactions ont été néanmoins observées avec d'autres macrolides et on a rapporté de rares cas d'interaction entre certains de ces médicaments et l'azithromycine, après la commercialisation de celle-ci. Par conséquent, d'ici à ce que l'on dispose de plus de données sur les interactions possibles entre ces médicaments et Azithromycine pour injection, USP, 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 terféndine.

Cisapride, hexobarbital, phénytoïne

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

Digoxine et colchicine/autres substrats de la glycoprotéine P

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

Disopyramide

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

Ergotamine et dihydroergotamine

Il faut éviter d'utiliser en concomitance de l'azithromycine et des dérivés de l'ergot de seigle, car les macrolides peuvent déclencher une intoxication à l'ergot. Une intoxication aiguë à l'ergot se caractérise par des angiospasmes périphériques sévères, 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.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les comprimés et la poudre pour suspension orale d'azithromycine peuvent être pris avec ou sans nourriture.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque:

Le risque d’allongement de l’intervalle QTc a été évalué dans le cadre d’une étude comparative avec placebo et groupes parallèles. Sur les 119 sujets en bonne santé ayant été recrutés (âge moyen : 35,5 ans; min.-max. : 18-55 ans), 116 (dont 97 hommes) ont terminé l’étude et ont été pris en compte dans l’analyse. Les sujets ont été répartis aléatoirement dans cinq groupes et ont reçu, par voie orale, un placebo, 600 mg de chloroquine base ou 600 mg de chloroquine base en association avec 500, 1000 ou 1500 mg d’azithromycine, une fois par jour pendant trois jours. Le 3e jour, les Cmax plasmatiques moyennes d’azithromycine observées après l’administration des doses de 500, de 1000 et de 1500 mg atteignaient 0,536 (coefficient de variation [CV] : 33 %), 0,957 (CV : 31 %) et 1,54 µg/mL (CV : 28 %).

L’allongement de l’intervalle QTc associé à l’administration concomitante d’azithromycine et de chloroquine était fonction de la dose et de la concentration d’azithromycine. Les doses de 500, de 1000 et de 1500 mg d’azithromycine administrées en concomitance avec la chloroquine ont entraîné, après 3 jours, des allongements maximaux moyens de l’intervalle QTcF (borne supérieure de l’intervalle de confiance à 90 %) de 5 ms (10 ms), de 7 ms (12 ms) et de 9 ms (14 ms), comparativement à la chloroquine administrée seule.

10.3 Pharmacocinétique

On ne dispose d’aucune donnée sur l’importance de l’accumulation d’azithromycine dans les tissus nerveux telles la rétine et la cochlée, sur la durée d’exposition de ces tissus à l’azithromycine et sur la biotransformation et les mécanismes d’élimination de l’azithromycine de ces tissus chez l’humain.

Pharmacocinétique chez l’adulte

La concentration plasmatique de l’azithromycine diminue en suivant une courbe polyphasique, ce qui se traduit par une demi-vie terminale moyenne de 68 heures. La demi-vie prolongée de l’azithromycine est probablement attribuable à sa forte pénétration dans les tissus, suivie de sa libération des mêmes tissus. Pour la gamme des doses orales allant de 250 à 1000 mg, la concentration plasmatique est proportionnelle à la dose administrée.

Données pharmacocinétiques recueillies chez les patients adultes

| DOSE et PRÉSENTATION | Sujets | Cmax (µg/mL) | Tmax (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 nour. | 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

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, 1 h ^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, 3 h ^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 clairance totale (Cl_t) et le volume apparent de distribution (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.

Absorption:

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

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

Lorsqu'on a administré la suspension orale d'azithromycine avec des aliments à 28 adultes sains de sexe masculin, la vitesse d'absorption (C_{max}) de l'azithromycine a augmenté de 56 % tandis que son taux d'absorption (ASC) est demeuré inchangé. Les aliments ne modifient pas l'absorption de l'azithromycine en comprimés. Les comprimés et la poudre pour suspension orale d'azithromycine peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Distribution:

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

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

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.

Métabolisme:

L'azithromycine disponible est en majeure partie excrétée sous forme inchangée dans la bile. Des métabolites de l'azithromycine ont été repérés dans la bile, mais n'ont pas fait l'objet de plus amples études.

Élimination:

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

Populations particulières et états pathologiques Enfants**Pharmacocinétique chez l'enfant recevant une dose totale de 30 mg/kg**

| |
|---|
| 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) | ASC ₀₋₂₄ (µg•h/mL) | C _{max} (µg/mL) | T _{max} (heures) | ASC ₀₋₂₄ (µg•h/mL) |
| 0,216 | 1,9 | 1,822 | 0,383 | 2,4 | 3,109 |

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.

On ignore s'il existe des similarités sur le plan de l'exposition globale (ASC₀₋₂₄) entre le traitement de 3 jours et celui de 5 jours.

| | 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 (µgxh/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.

Personnes âgées:

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

Sexe:

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

Insuffisance hépatique:

On n'a décelé aucune variation importante de la pharmacocinétique de Azithromycine pour

injection, USP dans le sang, après son administration par voie orale, chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique légère ou modérée, comparativement à ceux dont la fonction hépatique était normale. Par ailleurs, l'élimination de l'azithromycine par la voie urinaire semble augmenter chez ces patients. Il n'est donc pas nécessaire de régler la posologie chez les patients souffrant d'une dysfonction hépatique légère ou modérée.

L'azithromycine n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

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 dont le taux de filtration glomérulaire (TFG) était de 10 à 80 mL/min, par rapport aux sujets ayant un TFG ≥ 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 le TFG était < 10 mL/min par rapport aux sujets ayant un TFG ≥ 80 mL/min.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Poudre sèche : Conserver à température ambiante contrôlée (15 à 25 °C).

La solution reconstituée (100 mg/mL) est stable pendant 24 heures une fois conservée (20-30°C).

Solution (1 mg/mL et 2 mg/mL) diluée à partir d'une solution reconstituée : Stable pendant 24 heures à température ambiante (20-25°C) ou pendant 72 heures si elle est conservée au réfrigérateur (2-8°C).

À usage unique uniquement. Jetez toute portion inutilisée après utilisation.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

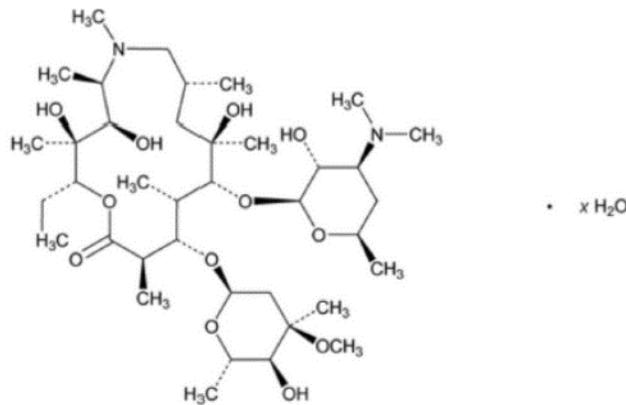
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : d'azithromycine monohydrate

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O$ and 767.02 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou presque blanche. Pratiquement insoluble dans l'eau, modérément soluble dans l'éthanol et chlorure de méthylène

pKa : 8,74

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

14 ÉTUDES CLINIQUES

Pour évaluer les essais cliniques en tenant compte de la longue demi-vie de l'azithromycine, on a considéré les examens effectués entre les 11e et 14e 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 21e et 30e 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 15e et 19e jours que l'on a inclus dans la période de traitement. On s'est servi des évaluations obtenues entre les 28e et 42e 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

1er 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 1er jour, suivie de 5 mg/kg du 2e au 5e 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 11e 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 30e jour, le taux de réussite thérapeutique s'est chiffré à 76 % chez le groupe azithromycine et à 76 % chez le groupe témoin.

2e 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 11e jour (n = 131), et à 70 %, lors de la visite de suivi du 30e 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 jour | 30 ^e jour |
|---|----------------------|----------------------|
| | 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 11e et 16e jours et entre les 28e et 32e 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 3e 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 12e 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 24e et le 28e 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 n (%) |
|---|---|----------------------------------|
| Patients évaluable le 12 ^e jour | 60 | 52 |
| Guérison | 23 (38 %) | 29 (56 %) |
| Amélioration | 22 (37 %) | 15 (29 %) |
| Échec | 15 (25 %) | 8 (15 %) |
| Patients évaluable 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 4e 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 12e et le 16e 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 28e et le 32e 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 | 5 6 |
| 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

| 5 ^e protocole Cohorte modifiée de sujets (âge ≥ 2 ans) recrutés avec intention de traiter | Azithromycin e – 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 %) |

| 10 ^e jour | Du 24 ^e | | au 28 ^e jour | |
|---|---|---|---|---|
| Nombre présumé de cas d'élimination bactérienne / Réussite clinique | 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 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 %) |
|-------------------|----------------|--------------|----------------|--------------|

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 10e jour s'est élevé à 89 %; chez les 242 sujets évaluable entre le 24e et le 28e jour, le taux de réussite clinique (guérison) s'est chiffré à 85 %. 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 14e et au 30e 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 2 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.

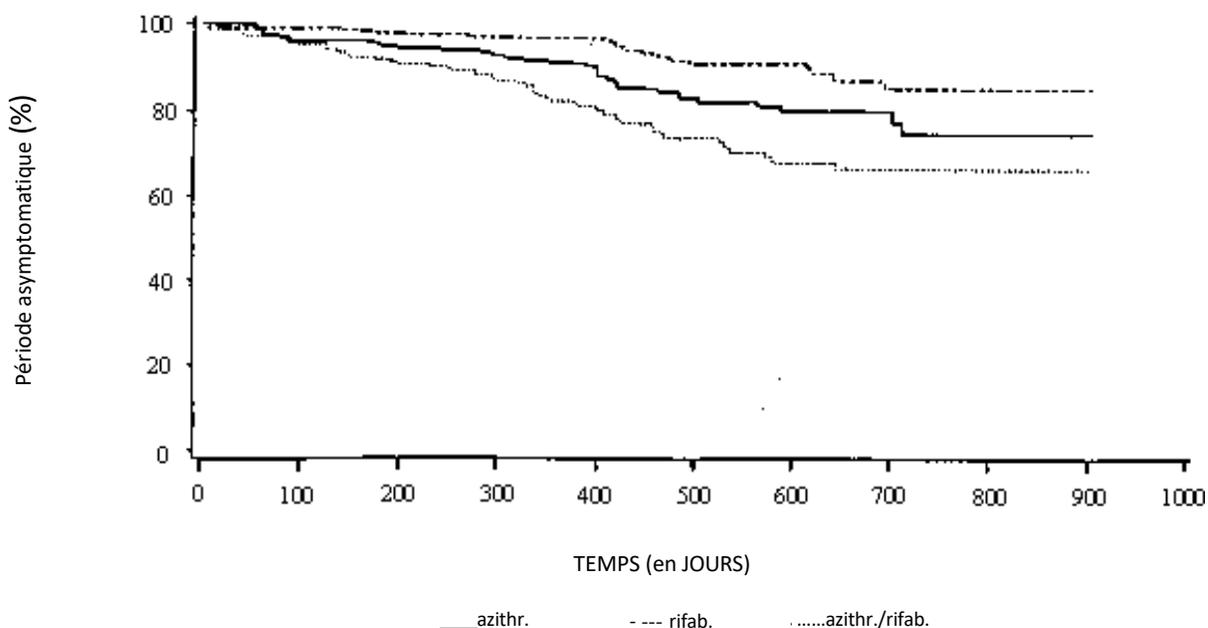
| Taux de guérison clinique par agent pathogène initial | | |
|---|----------------------------|-------------------------------|
| Agent pathogène | Azithromycine (3 jours) | Clarithromycine (10 jours) |
| <i>S. pneumoniae</i> | 29/32 (91 %) | 21/27 (78 %) |
| <i>H. influenzae</i> | 12/14 (86 %) | 14/16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

Prévention des infections disséminées à *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) chez les patients souffrant d'une infection à VIH à un stade avancé (voir [1 INDICATIONS](#)).

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.

d'azithromycine monohydrate

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



Présence de MAI dans le sang:

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

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

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

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

Infections disséminées à MAI d'importance clinique:

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

Abandon du traitement pour cause d'effets indésirables:

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

15 MICROBIOLOGIE

Mécanisme de résistance

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

Spectre d'action

L'azithromycine s'est avérée efficace contre la plupart des isolats des micro-organismes suivants, tant in vitro qu'en présence des infections cliniques décrites à la section [1](#)

INDICATIONS.

Bactéries à Gram positif

Staphylococcus aureus

Streptococcus agalactiæ

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Bactéries à Gram négatif

Haemophilus ducreyi

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Autres bactéries

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydia trachomatis

Mycoplasma pneumoniae

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

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

Bactéries à Gram positif

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

Streptocoques du groupe *viridans*

Bactérie à Gram négatif

Bordetella pertussis

Bactéries anaérobies

Espèces de *Peptostreptococcus*

Prevotella bivia

Autres bactéries

Ureaplasma urealyticum

Legionella pneumophila

Mycoplasma hominis

Activité de l'azithromycine contre le complexe *Mycobacterium avium* (MAC):

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

Épreuves de sensibilité:

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

Techniques de dilution:

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

Techniques de diffusion:

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

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

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

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

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

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

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

Un rapport de souche résistante (R) indique que l'agent pathogène ne sera probablement pas inhibé si les concentrations de l'antimicrobien atteignent les valeurs habituelles et qu'un autre traitement doit être choisi.

Contrôle de la qualité

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

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

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

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

* ATCC = American Type Culture Collection

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë : souris et rats

| Études sur la toxicité de l'azithromycine administrée par voie orale et intrapéritonéale à des souris et à des rats | | | |
|---|--------|------|--|
| Voie d'administration | Espèce | Sexe | DL ₅₀ (mg d'azithromycine base/kg) |
| orale | souris | M | 3000 |
| orale | souris | F | 4000 |
| orale | rats | M | > 2000 |
| orale | rats | F | > 2000 |

| | | | |
|-------|------------------|---|----------------|
| orale | rats nouveau-nés | M | > 1000 |
| orale | rats nouveau-nés | F | > 1000 |
| I.P. | souris | M | > 400 < 600 |
| I.P. | souris | F | n.d.* |
| I.P. | rats | M | > 500 < 900 |
| I.P. | rats | F | n.d.† |

* n.d. = non disponible

Animaux adultes (souris et rats)

La plupart des morts se sont produites en l'espace de 1 à 2 heures; en général, la mort est survenue moins de 48 heures après l'administration. Aux doses élevées, les souris ont présenté les signes suivants avant de mourir : convulsions myocloniques, perte du réflexe de redressement, halètement et blêmissement.

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

Animaux nouveau-nés (rats)

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

Toxicité subaiguë:

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

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

Toxicité subaiguë et chronique:

| ESPÈCE | VOIE D'ADM. | DOSE (mg/kg/jour) | N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE | DURÉE | OBSERVATIONS |
|--|-------------|-------------------|-------------------------------------|-------|--------------|
| Administration par voie ORALE — animaux adultes | | | | | |

| | | | | | |
|-----------------|-------------------|-----------------------|---------|--------------------------------|--|
| rat (adulte) | orale (gavage) | 0 50 100 200 | 10/sexe | 36 jours + réversibilité | <p>La dilatation cæcale 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</p> |
|-----------------|-------------------|-----------------------|---------|--------------------------------|--|

| | | | | | |
|----------------|----------------|---|--|--|---|
| | | 0 (en mode continu) 10 (en mode continu) 20 (en mode continu) | 25/sexe | | |
| chien (adulte) | orale (gavage) | 40 (10 jours de traitement - 10 jours de repos) 0 10 20 | 4/sexe 4/sexe + 2/sexe + 2/sexe | 190 jours + réversibilité 1 mois 2 mois | On a observé des hausses sporadiques du taux d'ALAT aux doses de 20 et de 40 mg/kg. 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. |
| chien (adulte) | orale (gavage) | 0 30 100 | 6/sexe | 6 mois 2 mois + réversibilité | 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. |
| | | | | | 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, γ -GT) et de l'azote uréique sanguin, de même qu'une légère baisse des paramètres érythrocytaires (globules rouges, hémoglobinémie et hématocrite) et la présence de granulocytes éosinophiles atypiques et de lymphocytes vacuolaires, sont revenues à la normale moins de 2 mois après l'arrêt du traitement. La faible dose a été bien tolérée. |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | <p>Parmi les effets proportionnels à la dose sur le pouvoir réfléchissant du <i>tapetum lucidum</i>, on a observé une décoloration dont l'intensité a varié d'à peine perceptible (à faibles doses) à modérée (à fortes doses), une baisse du pouvoir réfléchissant et la disparition de la jonction entre le <i>tapetum lucidum</i> et la choroïde. Après l'arrêt du traitement, la plupart des animaux ont montré une amélioration de ces altérations oculaires; 4 mois après le traitement, on pouvait observer un tissu jonctionnel normal chez les animaux traités à fortes doses. En aucun temps n'a-t-on observé de signe ophtalmoscopique d'altération de la vision.</p> <p>L'examen histologique à la fin du traitement a révélé une phospholipidose laquelle, au niveau de l'œil, touchait le <i>tapetum</i>, les neurones ganglionnaires de la rétine, la granuleuse interne, les plexiformes interne et externe et les péricytes des vaisseaux superficiels rétinien.</p> |
| | | | | <p>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</p> |

| | | | | | |
|--|----------------|-----------|--------|------------------------|--|
| | | | | | <p>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 | <p>Administration intermittente : (10 jours de traitement, 10 jours de repos) durant 5 mois (à 100 mg) et 6 mois (à 30 mg).</p> <p>Cette expérience démontre qu'une administration intermittente (pour reproduire un traitement réel possible) entraîne moins de phospholipidose qu'une administration continue d'azithromycine.</p> |
| Administration par voie ORALE — animaux nouveau-nés Toxicité subaiguë — RATS nouveau-nés | | | | | |

| | | | | | |
|-----------------------------------|----------------|------------------------|--------------------|--|---|
| rat (nouveau - né âgé de 4 jours) | orale (gavage) | 0 10 20 40 | 10/sexe 10/sexe | 18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas) 10 jours (du 4 ^e au 13 ^e jour après la mise bas) | On n'a observé aucun signe Clinique relié au traitement. Le 7 ^e jour, ainsi que du 13 ^e au 22 ^e jour après la naissance, où les rats ont été sacrifiés, le poids des males 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 region périporte; bien que ce phénomène semble relié au traitement, on n'a pas observé de differences qualitatives entre les animaux traités et les témoins. L'examen histologique n'a révélé aucun signe de phospholipidose. |
| rat (nouveau - né âgé de 4 jours) | orale (gavage) | 0 40 60 80 | 10/sexe | 18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas) | Cette étude avait pour but de déterminer à quelle dose on pouvait déceler des signes de phospholipidose. On n'a observé aucun signe de toxicité et le traitement n'a pas eu de répercussions sur le poids vif. À l'issue du traitement, on a décelé des signes évidents de phospholipidose proportionnelle à la dose dans l'épithélium des canaux biliaires des mâles et des femelles, à toutes les doses. Chez la plupart des mâles traités par l'azithromycine, mais non chez les males témoins, qui avaient reçu |
| rat (nouveau - né âgé de 4 jours) | orale (gavage) | 0 100 120 140 | 10/sexe | 18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas) | Au cours de l'étude précédente, on avait décelé des signes de phospholipidose proportionnelle à la dose, uniquement dans l'épithélium des canaux biliaires des mâles et des femelles, à toutes les doses. La présente étude visait à déterminer à quelles doses des signes de phospholipidose pouvaient se manifester dans plus d'un organe ou d'un tissu. On n'a observé aucun signe clinique de toxicité. Le traitement a entraîné des signes évidents de phospholipidose dans l'épithélium des canaux biliaires de tous les mâles et de toutes les femelles, à toutes les doses. On a noté une vacuolisation hépatocytaire chez certains animaux, à chacune des doses; elle était plus prononcée chez les animaux ayant reçu de l'azithromycine que chez les témoins et elle semblait liée à la phospholipidose. On a en outre observé des signes de phospholipidose myocardique chez la |

| | | | | | |
|---------------------------------|----------------|----------------------|--|---|---|
| | | | | | plupart des mâles et des femelles ayant reçu les doses moyennes ou fortes et chez un des mâles ayant reçu la dose faible. |
| 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</p> |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|
| | | | | | <p>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> |
|--|--|--|--|--|---|

| 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</p> |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | <p>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> |
|--|--|--|--|--|

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

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------|----------------|--------|----------|--|
| | | | | | <p>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'œil et une vacuolisation de leur cytoplasme, par suite d'un gonflement des bâtonnets du <i>tapetum</i> et d'une dissolution de ceux-ci, ainsi qu'une dégénérescence et une nécrose des cellules épithéliales tapissant la vésicule biliaire. Ce dernier phénomène s'est produit seulement aux doses moyenne et forte. Vingt-quatre (24) heures après la dernière dose, la concentration d'azithromycine dans les tissus était beaucoup plus élevée que dans le plasma, l'ordre d'importance des concentrations moyennes étant : plasma = cerveau < yeux < reins < foie = rate.</p> |
| chien (nouveaux-nés de 3 à 5 jours) | orale (gavage) | 10 30 60 | 4/sexe | 11 jours | <p>À la fin de la période de traitement, on a autopsié deux chiots/sexe/ groupe. On a gardé le reste des animaux en vie un mois de plus, sans leur administrer de médicament, avant de les autopsier.</p> |

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| | | | | <p>On n'a observé aucun effet du traitement sur les paramètres du développement, le poids des animaux ou des organes, ni sur les résultats des analyses sanguines et biochimiques. À la fin du traitement, l'examen au microscope a révélé des signes de phospholipidose dans la rate des chiots ayant reçu des doses de 30 ou de 60 mg/kg/j et, à toutes les doses, dans les cellules ganglionnaires de la rétine et dans les ganglions sympathiques. En général, la fréquence et l'intensité du phénomène étaient proportionnelles à la dose. On n'a décelé aucun signe de phospholipidose dans le foie ni dans le cerveau. Un mois après le traitement, on n'a décelé aucun signe de phospholipidose dans les cellules ganglionnaires de la rétine ni dans les ganglions sympathiques chez les chiots ayant reçu des doses de 10 mg/kg/j. Les chiots ayant reçu des doses de 30 ou de 60 mg/kg/j présentaient toujours des signes de phospholipidose, quoique à une fréquence et à un degré moindres que ceux qui avaient été sacrifiés à la fin du traitement.</p> <p>À l'issue de la période de repos d'un mois, la concentration tissulaire d'azithromycine dans le foie, les reins et la rate correspondait à environ 1,5 % de celle observée à la fin du traitement, signe que l'azithromycine était en voie d'être éliminée de ces organes. On n'a pas pu évaluer le taux d'élimination de l'azithromycine de la rétine au cours de cette étude. Toutefois, le fait que la phospholipidose se soit révélée réversible porte à croire que l'azithromycine était en voie d'élimination de la rétine.</p> |
|--|--|--|--|---|

| | | | | | |
|--|-------------------|--|--|---|--|
| chien (nouveau- nés de 3 à 5 jours) et de 25 jours | orale (gavage) | 10 60 | 4/sexe (3-5 jours) 2/sexe (25 jours) | 11 jours et 30 jours (période de rétablissement) | <p>Cette étude avait pour but de préciser les caractéristiques de l'absorption et de l'élimination d'azithromycine dans la choroïde et la rétine des beagles nouveau- nés. À la fin de la période de traitement, on a sacrifié 2 chiens de chaque sexe, parmi les chiens âgés de 3 à 5 jours, et tous les chiens plus âgés. On a gardé le reste des chiens un mois de plus, sans traitement, pour vérifier l'élimination de l'azithromycine de la rétine.</p> <p>On n'a observé aucun effet du traitement sur les paramètres du développement, sur le poids des animaux ni sur les résultats des analyses sanguines et biochimiques. La concentration d'azithromycine dans le sang était fonction de la dose et elle a augmenté entre le 2^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 INTRAVEINEUSE — 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 | 3/sexe | 14 jours | Aucun effet indésirable à 3 exceptions près dans les 2 premiers groupes. |

| | | | | | |
|----------------|------|-----------------------|---------|------------------------|--|
| | | 10 (tous les 2 jours) | | | À fortes doses, on a observé une hausse sporadique des taux sériques des enzymes hépatiques chez 2 femelles/3; le taux sérique de la phosphatase alcaline a augmenté graduellement chez une femelle recevant 10 mg/kg/jour. On a décelé une phospholipidose se traduisant par une accumulation de macrophages vacuolaires dans le chorion de la vésicule biliaire et dans le centre germinal des ganglions lymphatiques mésentériques des chiens recevant 20 mg/kg/jour. |
| rat (adulte) | i.v. | 5 10 20 | 10/sexe | 1 mois (36 à 39 jours) | Chez tous les rats ayant reçu de fortes doses et chez 13 rats/20 du groupe à moyennes doses, on a observé une phospholipidose minime dans l'épithélium des gros canaux biliaires ainsi qu'au point d'injection dans la queue chez un rat ayant reçu de fortes doses. |
| chien (adulte) | i.v. | 5 10 20 | 3/sexe | 1 mois (36 jours) | On a observé une légère élévation de l'ALAT chez 4 chiens/6 ayant reçu de fortes doses, ainsi qu'une légère hausse de l'activité de la phosphatase alcaline sérique. On a décelé également une légère hausse de l'ALAT chez un animal traité à faibles doses et chez un témoin. À fortes doses, les altérations histologiques se limitaient à la présence d'une phospholipidose. Un chien ayant reçu 10 mg/kg a également présenté une phospholipidose minime dans les gros canaux biliaires. À la dose de 5 mg/kg/jour, on n'a décelé aucun signe de phospholipidose. |

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 ($p < 0,05$). |
| chen | 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 sévère qu'avec 15 mg/kg de chloroquine, laquelle a entraîné un degré élevé de formation d'éléments myéliniques dans les cellules ganglionnaires de la rétine. |

| | | | | | |
|---|-------------------|--|--|-------------|--|
| chien | orale (gavage) | 0 azithro- mycine : 30 érythro- mycine : 400 | 1/sex e 2/sex e 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) | érythro- mycine : 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 | azithro- mycine : 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. |

Toxicologie pour la reproduction :

| ESPÈCE | VOIE D'ADM. | DOSE (mg/kg / jour) | N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE | DURÉE | 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) | On a administré le médicament aux femelles 15 jours avant l'accouplement et de façon continue durant les 3 semaines du rut. On a accouplé les animaux comme suit : Groupe 1 : On a accouplé les mâles traités avec les femelles traitées. Groupe 2 : On a accouplé les mâles traités avec les femelles témoins. Groupe 3 : On a accouplé les mâles témoins avec les femelles traitées. Groupe 4 : On a accouplé les mâles témoins avec les femelles témoins. |

Toxicologie pour la reproduction :

| ESPÈCE | VOIE D'ADM. | DOSE (mg/kg / jour) | N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE | DURÉE | OBSERVATIONS |
|--------|-------------|---------------------|-------------------------------------|-------|---|
| | | | | | 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. |

Toxicologie pour le développement :

| ESPÈCE | VOIE D'ADM. | DOSE (mg/kg/jour) | NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE | DURÉE | OBSERVATIONS |
|--------|----------------|-----------------------|-------------------------|--|---|
| souris | orale (gavage) | 0 10 20 40 | 20 | du 6 ^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. |

Toxicologie pour le développement :

| | | | | | |
|-----|----------------|-----------------------|----|--|--|
| 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) | NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE | DURÉE | OBSERVATIONS |
|--------|-------------------|---------------------|-------------------------|---|---|
| rat | orale | 0 10 20 40 | 10/sexe | 18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas) 10 jours (du 4 ^e au 13 ^e jour après la mise bas) | On n'a décelé aucun signe de toxicité ni de phospholipidose. |
| rat | orale (gavage) | 0 40 60 80 | 5/sexe | 18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas) | L'azithromycine a entraîné une phospholipidose visible au microscope et proportionnelle à la dose, uniquement dans l'épithélium des voies biliaires chez les mâles et les femelles. |

| | | | | | |
|-----|-------------------|------------------------|--------|---|---|
| rat | orale (gavage) | 0 100 120 140 | 5/sexe | 18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas) | En plus d'affecter l'épithélium de la vésicule biliaire chez tous les animaux, l'azithromycine a entraîné une phospholipidose dans le myocarde visible au microscope chez la plupart des rats des groupes à doses élevées et moyennes, ainsi que chez un seul mâle du groupe à faibles doses. On a observé chez quelques animaux de chaque groupe de traitement une vacuolisation hépatocytaire plus importante que chez les rats n'ayant reçu que les excipients; il s'agirait d'une manifestation de la phospholipidose causée par le médicament. |
|-----|-------------------|------------------------|--------|---|---|

| | | | | | |
|-----|-------------------|--------------------------|------------------------|--|---|
| rat | orale (gavage) | 30 70 0 140 | 10/sexe 20/sexe | 18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas) + réversi- bilité | <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> |
|--|--|--|--|--|--|

Cancérogénicité:

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

Génotoxicité:

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 Aroclor, une substance inductrice. 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.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

^PZITHROMAXMD dihydrate d'azithromycine ,Azithromycine USP, comprimés dosés à 250 mg et à 600 mg, pour administration orale Azithromycine USP à 100 mg/5 mL et à 200 mg/5 mL, pour suspension orale Azithromycine USP à 500 mg/fiole (100 mg/mL après reconstitution), pour injection, Numéro de contrôle de la présentation : 270217, Date de révision :27 avril 2023

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrAzithromycine pour injection, USP

Azithromycine pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir Azithromycine pour injection, USP et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur Azithromycine pour injection, USP sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on Azithromycine pour injection, USP?

Azithromycine pour injection, USP 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 génito-urinaires et pneumonie.

Les antibiotiques comme Azithromycine pour injection, USP sont utilisés pour traiter les infections bactériennes seulement. Ils ne sont pas efficaces contre les infections virales comme le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux dès les premiers jours du traitement, il est important de continuer à recevoir Azithromycine pour injection, USP en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation abusive ou inappropriée de Azithromycine pour injection, USP peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par Azithromycine pour injection, USP (résistance), ce qui signifie que ce médicament pourrait ne pas fonctionner pour vous lors d'une utilisation ultérieure. Ne partagez jamais vos médicaments avec qui que ce soit.

Comment Azithromycine pour injection, USP agit-il?

Azithromycine pour injection, USP freine la multiplication des bactéries qui causent l'infection. Azithromycine pour injection, USP 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 recevoir Azithromycine pour injection, USP pendant une période aussi courte qu'une journée.

Quels sont les ingrédients de Azithromycine pour injection, USP?

Ingrédient médicamenteux : d'azithromycine monohydrate

Ingrédients non médicamenteux : acide citrique anhydre; hydroxyde de sodium; azote

Azithromycine pour injection, USP se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Azithromycine pour injection, USP monographie de produit

Page 75 of 80

Azithromycine pour injection (sous forme de d'azithromycine monohydrate), 500 mg/fiole ou 500 mg/5 mL après reconstitution.

N'utilisez pas Azithromycine pour injection, USP dans les cas suivants :

- vous avez déjà eu des problèmes de foie après avoir pris de l'azithromycine;
- 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 Azithromycine pour injection, USP (voir **Quels sont les ingrédients de Azithromycine pour injection, USP?**).

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Azithromycine pour injection, USP, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous souffrez d'une anomalie du rythme cardiaque appelée allongement de l'intervalle QT ;
- vous prenez des médicaments qui prolongent l'intervalle QT (prolongation du cycle cardiaque), comme des antiarythmiques (médicaments qui régularisent le rythme cardiaque) de classe IA, p. ex. : quinidine et procaïnamide, ou de classe III, p. ex. : dofétilide, amiodarone, sotalol, ou encore des antipsychotiques, des antidépresseurs ou des fluoroquinolones (classe d'antibiotiques);
- vous avez des antécédents d'arythmie (rythme cardiaque irrégulier), une affection susceptible de mettre votre vie en danger;
- votre taux sanguin de potassium ou de magnésium est toujours bas;
- vous avez, ou avez déjà eu, des problèmes cardiaques, comme un rythme cardiaque lent, des battements du cœur irréguliers ou une insuffisance cardiaque (le cœur a de la difficulté à pomper le sang pour le faire circuler dans l'organisme);
- vous êtes enceinte ou pensez l'être;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. L'azithromycine est excrétée dans le lait maternel. On ne sait pas si Azithromycine pour injection, USP 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 souffrez de myasthénie grave (une maladie neuromusculaire auto-immune d'évolution chronique qui entraîne une faiblesse musculaire).

Autres mises en garde

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

Votre professionnel de la santé veillera à ce que vous receviez Azithromycine pour injection, USP pendant toute la durée prescrite. Si le traitement par Azithromycine pour injection, USP est interrompu trop tôt, l'infection pourrait revenir et être pire et plus difficile à traiter.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Azithromycine pour injection, USP :

- 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);
- Colchicine (utilisée contre la goutte);
- 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 Azithromycine pour injection, USP.

Certains médicaments peuvent influencer sur le mode d'action de Azithromycine pour injection, USP. 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.

Comment Azithromycine pour injection, USP s'administre-t-il?

Un médecin ou un professionnel de la santé se chargera de préparer Azithromycine pour injection, USP et de vous l'administrer.

On doit reconstituer et diluer Azithromycine pour injection, USP conformément aux directives avant de l'administrer par perfusion intraveineuse sur une période d'au moins 60 minutes.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Azithromycine pour injection, USP, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Azithromycine pour injection,

USP?

Lorsque vous recevez Azithromycine pour injection, USP, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Diarrhée/selles liquides
- Maux de ventre
- Nausées et vomissements
- Maux de tête

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|--|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| FRÉQUENT | | | |
| Colite à <i>Clostridioides difficile</i> (inflammation de l'intestin) : diarrhée sévère (selles très liquides ou qui contiennent du sang), accompagnée ou non de fièvre ou de douleur ou sensibilité abdominale | | | √ |
| Vaginite (inflammation du vagin) : changement dans la couleur, l'odeur ou la quantité des pertes vaginales, démangeaisons ou irritation, douleur pendant les relations sexuelles, douleur au moment d'uriner, saignements vaginaux | √ | | |
| Réaction au point d'injection : douleur, rougeur et/ou enflure au point d'injection | | √ | |
| PEU FRÉQUENT | | | |
| Battements cardiaques anormaux : cœur qui bat fort dans la poitrine, battements cardiaques anormaux, | | | √ |

| | | | |
|--|--|---|---|
| étourdissements ou sensation de faiblesse | | | |
| Réaction allergique sévère : difficulté à respirer, enflure du visage, de la bouche, de la gorge et du cou, éruption cutanée sévère ou ampoules | | | ✓ |
| Trouble du foie : douleurs à l'abdomen, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée | | | ✓ |
| Myasthénie grave : faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer ou à avaler, respiration difficile | | ✓ | |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Poudre sèche : Conserver à température ambiante contrôlée (15 à 25 °C).

La solution reconstituée (100 mg/mL) est stable pendant 24 heures une fois conservée (20-

30°C).

Solution (1 mg/mL et 2 mg/mL) diluée à partir d'une solution reconstituée : Stable pendant 24 heures à température ambiante (20-25°C) ou pendant 72 heures si elle est conservée au réfrigérateur (2-8°C).

À usage unique uniquement. Jetez toute portion inutilisée après utilisation.

Votre professionnel de la santé conservera le médicament dans des conditions adéquates.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Azithromycine pour injection, USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.eugiapharma.com>), ou peut être obtenu en composant le 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été rédigé par Eugia Pharma Inc.

Dernière révision : 11 janvier 2024.