

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr APO-AZITHROMYCIN Z

Comprimés d'azithromycine

Comprimés à 250 mg azithromycine (sous forme de dihydrate d'azithromycine), pour administration orale

USP

Antibiotique

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

Date d'approbation initiale :
13 novembre 2013

Date de révision :
22 janvier 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 278498

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4.1 Considérations posologiques	2024-01
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	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.5 Dose omise	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	13
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées.....	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	14

8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	16
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	17
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	18
9.4	Interactions médicament-médicament	19
9.5	Interactions médicament-aliment	31
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	31
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	32
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
10.1	Mode d'action	32
10.2	Pharmacodynamie.....	32
10.3	Pharmacocinétique.....	32
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	35
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	35
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	36
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
14	ÉTUDES CLINIQUES	36
14.2	Études de biodisponibilité comparative	36
15	MICROBIOLOGIE.....	38
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	41
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	74
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	75

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-AZITHROMYCIN Z pour la voie orale

APO-AZITHROMYCIN Z (comprimés d'azithromycine) pour la voie orale est indiqué pour le traitement des infections d'intensité légère à modérée, énumérées ci-après, attribuables aux souches sensibles des micro-organismes spécifiés. Les doses recommandées, la durée du traitement et la population de patients concernés diffèrent d'un type d'infection à l'autre ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

Chez l'adulte

Pharyngite et amygdalite :

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

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

Surinfections des bronchopneumopathies chroniques obstructives :

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

Pneumonie extra-hospitalière :

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

Il est déconseillé d'administrer de l'azithromycine aux patients souffrant d'une pneumonie chez qui on juge que l'antibiothérapie par voie orale ne convient pas, en raison du caractère modéré

ou sévère de l'infection ou de la présence de l'un ou l'autre des facteurs de risque suivants : fibrose kystique, infection nosocomiale, bactériémie confirmée ou soupçonnée, affections nécessitant une hospitalisation, âge avancé ou affaiblissement et affections sous-jacentes notables pouvant compromettre la capacité de lutter contre l'infection (notamment, chez les patients immunodéprimés et ceux atteints d'asplénie fonctionnelle).

Infections non compliquées de la peau et de ses annexes

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

Infections génito-urinaires

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

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

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

1.1 Enfants

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'APO-AZITHROMYCIN Z chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour un usage pédiatrique.

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

APO-AZITHROMYCIN Z (comprimés d'azithromycine) 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 :

Il n'est pas nécessaire de régler la posologie d'APO-AZITHROMYCIN Z chez les patients souffrant d'une dysfonction hépatique légère ou modérée. L'azithromycine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Néanmoins, le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prudence s'impose lorsqu'il s'agit de prescrire APO-AZITHROMYCIN Z pour la à des patients présentant une altération de la fonction hépatique (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Atteinte rénale :

Aucun réglage posologique n'est recommandé lorsqu'on administre APO-AZITHROMYCIN Z par à des patients qui présentent une FG de 10 à 80 mL/min. L'ASC₀₋₁₂₀ moyenne a augmenté de 35 % chez les patients dont la FG était < 10 mL/min, comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'azithromycine aux patients dont la FG est < 10 mL/min. On n'a réalisé aucune étude sur des patients hémodialysés (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

APO-AZITHROMYCIN Z pour la VOIE ORALE

CHEZ L'ADULTE

ADMINISTRATION et ALIMENTATION :

Les comprimés APO-AZITHROMYCIN Z peuvent être administrés avec ou sans nourriture.

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

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

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

INFECTIONS GÉNITO-URINAIRES :

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

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

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 dihydrate d'azithromycine sur une période de 10 jours sans observer d'effets nocifs.

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

Pour traiter une surdose présumée, 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 posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 250 mg	Croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose 2910/hypromellose, monohydrate de lactose, phosphate dicalcique dihydrate, stéarate de magnésium et triacétine.

Formes posologiques et conditionnement :

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

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.

Cancérogenèse 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 d'azithromycine chez les patients souffrant de dyslipidoses (p. ex., maladies de Tay-Sachs et de Niemann-Pick), on déconseille l'emploi d'APO-AZITHROMYCIN Z chez ces patients.

Intolérance aux saccharides

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

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

Le traitement par un antibiotique peut perturber la flore normale du côlon et favoriser ainsi la prolifération de *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 d'APO-AZITHROMYCIN Z 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](#)).

Hépatotoxicité

Des cas d'anomalies de la fonction hépatique, d'hépatite, d'ictère cholestatique, de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique ont été signalés, certaines de ces réactions ayant entraîné la mort. 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 APO-AZITHROMYCIN Z. 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 APO-AZITHROMYCIN Z.

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 d'azithromycine 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'APO-AZITHROMYCIN 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](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **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 APO-AZITHROMYCIN Z 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 (dihydrate d'azithromycine) (*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 fœtus.

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 périodes de croissance prénatale (retard de l'ossification) et postnatale (diminution de la viabilité, retard de l'apparition des repères de croissance, différence de performance aux tests d'apprentissage). La dose de 200 mg/kg/jour représente la moitié, chez la souris, et la totalité, chez le rat, de la dose unique administrée par voie orale aux adultes (2 g), en fonction de la surface corporelle en mg/m^2 . Au cours de ces études, les données pharmacocinétiques associées à la dose de 200 mg/kg/jour ont montré que l'azithromycine traverse la barrière placentaire et se distribue dans les tissus du fœtus, où elle atteint de 5 à 9 fois la C_{max} plasmatique de la mère, qui est de 2 mcg/mL (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il ne faut administrer APO-AZITHROMYCIN Z 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 d'APO-AZITHROMYCIN Z, la mère qui allaite doit exprimer et jeter son lait durant le traitement par APO-AZITHROMYCIN Z.

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

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'APO-AZITHROMYCIN Z chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour un usage pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

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

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 dihydrate d'azithromycine par voie orale, se sont révélés bénins et transitoires. Environ 0,7 % des adultes (n = 3812) ayant reçu des doses multiples d'azithromycine durant 5 jours ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables associés au produit.

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 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 d'azithromycine 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 d'azithromycine : diarrhée (6,1 %), nausées (4,9 %), douleurs abdominales (4,9 %), vomissements (1,7 %), vaginite (1,3 %), selles molles (1,2 %) et dyspepsie (1,1 %).

Traitement comportant une dose unique de 2 grammes :

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

Traitement séquentiel voie 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 ont été de nature digestive : diarrhée ou selles molles (4,3 %), nausées (3,9 %), douleurs abdominales (2,7 %) et vomissements (1,4 %).

Chez des femmes adultes qui ont reçu un traitement séquentiel oral par azithromycine au cours d'essais cliniques sur les **infections génitales hautes**, les effets indésirables les plus fréquents (> 1 %) ont été de nature digestive. La diarrhée (8,5 %) et les nausées (6,6 %) ont été les plus fréquentes, suivies de la vaginite (2,8 %), des douleurs abdominales (1,9 %), de l'anorexie (1,9 %), des éruptions cutanées et du prurit (1,9 %). Au cours des mêmes essais, quand l'azithromycine a été administrée en concomitance avec du métronidazole, une proportion plus élevée de femmes ont subi les effets indésirables suivants : nausées (10,3 %), douleurs abdominales (3,7 %), vomissements (2,8 %) et, 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, mucosité, muguet et gastrite
<i>Système nerveux :</i>	céphalée et somnolence
<i>Organes sensoriels :</i>	dysgueusie

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 GGT, d'ASAT (SGOT), du taux d'azote uréique sanguin, de la créatininémie, de la glycémie, du nombre de plaquettes, d'éosinophiles et de monocytes.

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

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

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

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

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.

<i>Allergies :</i>	Arthralgie, œdème, anaphylaxie (y compris de rares cas mortels) (<i>voir</i> 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), maladie sérique, urticaire, vascularite et œdème angioneurotique
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>	Agranulocytose, anémie hémolytique, thrombopénie
<i>Appareil cardiovasculaire :</i>	Arythmie (y compris tachycardie ventriculaire), palpitations et hypotension; on a rapporté de rares cas de prolongement de l'intervalle QT et de torsade de pointes chez des patients recevant des doses thérapeutiques d'azithromycine, notamment un prolongement de l'intervalle QT qui est revenu à la normale après l'arrêt du traitement, chez un enfant (<i>voir</i> 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
<i>Appareil digestif :</i>	Anorexie, constipation, hypoglycémie, déshydratation, vomissements et diarrhée évoluant rarement vers une déshydratation, pancréatite, colite pseudo-membraneuse, rares cas de changement de couleur de la langue et sténose du pylore/sténose hypertrophique du pylore infantile
<i>Divers :</i>	Asthénie, paresthésie et douleurs musculaires
<i>Appareil génito-urinaire :</i>	Néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë et syndrome néphrotique

<i>Foie et voies biliaires :</i>	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).
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :</i>	Myasthénie grave
<i>Système nerveux :</i>	Hyperactivité, hypoesthésie, crise épileptique, convulsions et syncope
<i>Facultés mentales :</i>	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

Nom propre	Source des données	Effets	Commentaire clinique
Antiacides Antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium (Maalox [®])	EC	Les antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium diminuent la concentration plasmatique maximale de l'azithromycine, mais n'en modifient pas le taux d'absorption.	On déconseille d'administrer ces médicaments et l'azithromycine en concomitance.
Carbamazépine	EC	Au cours d'une étude pharmacocinétique sur les interactions médicamenteuses menée auprès de volontaires sains, on n'a observé aucun effet d'importance clinique sur les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de son métabolite actif chez les patients traités en concomitance par l'azithromycine.	

Nom propre	Source des données	Effets	Commentaire clinique
Cétirizine	EC	Chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration d'azithromycine pendant 5 jours en concomitance avec la cétirizine (20 mg) parvenue à l'état d'équilibre n'a entraîné ni interaction pharmacocinétique ni variation significative de l'intervalle QT.	
Cimétidine	EC	L'administration d'une dose unique de cimétidine (800 mg) deux heures avant la prise d'azithromycine n'a pas modifié le taux d'absorption ni la pharmacocinétique de l'azithromycine.	

Nom propre	Source des données	Effets	Commentaire clinique
Anticoagulants oraux de type coumarinique	EC	<p>Lors d'une étude de pharmacocinétique sur les interactions médicamenteuses menée auprès de 22 hommes en bonne santé, un traitement de 5 jours par l'azithromycine n'a pas modifié le temps de prothrombine après l'administration d'une dose unique de 15 mg de warfarine.</p> <p>Dans le cadre de la pharmacovigilance, on a rapporté de façon spontanée des cas où l'administration concomitante d'azithromycine et d'agents oraux de type coumarinique s'était accompagnée d'une potentialisation de l'effet anticoagulant de ces derniers.</p>	Le médecin doit surveiller attentivement le temps de prothrombine chez les patients traités par l'azithromycine et des anticoagulants oraux en concomitance.

Nom propre	Source des données	Effets	Commentaire clinique
Cyclosporine	EC	Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique menée auprès de volontaires en bonne santé qui ont reçu 500 mg par jour d'azithromycine par voie orale pendant 3 jours, puis une dose unique de 10 mg/kg de cyclosporine par voie orale, on a noté une nette augmentation de la C_{max} et de l' ASC_{0-5} de la cyclosporine.	Il faut faire preuve de prudence si on songe à administrer ces deux médicaments en concomitance. Le cas échéant, la concentration plasmatique de la cyclosporine doit être surveillée et la dose modifiée au besoin.
Didanosine	EC	Des doses quotidiennes de 1 200 mg d'azithromycine n'ont pas modifié la pharmacocinétique de la didanosine.	
Éfavirenz	EC	L'éfavirenz (400 mg pendant 7 jours) a entraîné une augmentation de 22 % de la C_{max} de l'azithromycine (dose unique de 600 mg). L'ASC de l'azithromycine n'a pas été affectée. L'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 600 mg) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz (400 mg pendant 7 jours).	

Nom propre	Source des données	Effets	Commentaire clinique
Fluconazole	EC	<p>L'administration d'une dose unique de 1 200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'a pas modifié la pharmacocinétique du fluconazole (dose orale unique de 800 mg).</p> <p>Après l'administration concomitante d'une dose de 800 mg de fluconazole, l'exposition totale à l'azithromycine (1 200 mg) et sa demi-vie sont demeurées inchangées, et la C_{max} de l'azithromycine a subi une baisse négligeable sur le plan clinique (18 %).</p>	

Nom propre	Source des données	Effets	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	EC	<p>Chez des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg/jour) et d'azithromycine à libération immédiate (500 mg/jour) n'a eu aucun effet sur la concentration plasmatique de l'atorvastatine (d'après des mesures de l'inhibition de l'HMG CoA-réductase).</p> <p>Cependant, dans le cadre de la pharmacovigilance, 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 1 200 mg) n'a eu aucun effet notable sur la pharmacocinétique de l'indinavir (800 mg 3 f.p.j. pendant 5 jours).	

Nom propre	Source des données	Effets	Commentaire clinique
Midazolam	EC	Chez des volontaires en bonne santé (n = 12), l'administration concomitante d'une dose unique de 15 mg de midazolam et d'un traitement de 3 jours par l'azithromycine à libération immédiate (500 mg/jour) n'a entraîné aucune variation cliniquement significative de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie du midazolam.	

Nom propre	Source des données	Effets	Commentaire clinique
Nelfinavir	EC	<p>L'administration concomitante d'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1 200 mg) et de nelfinavir parvenu à l'état d'équilibre (750 mg 3 f.p.j.) a entraîné une réduction d'environ 16 % de l'ASC₀₋₈ moyenne du nelfinavir et de son métabolite M8. La C_{max} n'a pas été affectée.</p> <p>L'administration concomitante d'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1 200 mg) et de nelfinavir parvenu à l'état d'équilibre (750 mg 3 f.p.j.) a entraîné une augmentation de l'ASC_{0-∞} moyenne de l'azithromycine de 113 %, et de sa C_{max} moyenne, de 136 %.</p>	<p>Dans les cas où l'azithromycine est administrée conjointement avec du nelfinavir, on ne recommande pas de modifier la dose d'azithromycine; cependant, on conseille de surveiller étroitement les patients pour déceler, le cas échéant, les effets secondaires connus de l'azithromycine.</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>	

Nom propre	Source des données	Effets	Commentaire clinique
Rifabutine	EC	L'administration concomitante d'azithromycine et de rifabutine n'a pas modifié la concentration plasmatique de ces médicaments. On a observé des cas de neutropénie chez des patients recevant de l'azithromycine et de la rifabutine en concomitance.	Cette manifestation a été attribuée à la rifabutine, mais on ignore si l'administration concomitante d'azithromycine potentialise l'effet (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).
Sildénafil	EC	Chez des volontaires sains de sexe masculin, on n'a relevé aucune donnée indiquant un effet statistiquement significatif de l'azithromycine à libération immédiate (500 mg/jour durant 3 jours) sur l'ASC, la C_{max} , le T_{max} , la constante de la vitesse d'élimination ou la demi-vie subséquente du sildénafil ou de son principal métabolite circulant.	

Nom propre	Source des données	Effets	Commentaire clinique
Théophylline	EC	<p>L'administration concomitante de macrolides et de théophylline est associée à une hausse de la concentration plasmatique de la théophylline. Cependant, l'azithromycine n'a pas altéré la pharmacocinétique de la théophylline administrée en dose unique par perfusion intraveineuse ou en doses orales multiples (300 mg toutes les 12 heures).</p> <p>Dans le cadre de la pharmacovigilance, on a rapporté un cas de tachycardie supraventriculaire associée à une hausse de la concentration plasmatique de théophylline, survenue peu après l'amorce d'un traitement par l'azithromycine.</p>	D'ici à ce que l'on dispose de données plus exhaustives, la prudence dicte une surveillance attentive de la concentration plasmatique de la théophylline chez les patients qui reçoivent de l'azithromycine et de la théophylline en concomitance.

Nom propre	Source des données	Effets	Commentaire clinique
Association triméthoprimé/sulfaméthoxazole	EC	Le 7 ^e et dernier jour d'administration d'une association triméthoprimé/sulfaméthoxazole (160 mg/800 mg), l'administration concomitante de 1 200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'a eu aucun effet notable sur la concentration maximale du triméthoprimé 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 études.	

Nom propre	Source des données	Effets	Commentaire clinique
Zidovudine	EC	Des doses uniques de 1 g et des doses multiples de 1 200 mg ou de 600 mg d'azithromycine n'ont pas modifié la pharmacocinétique plasmatique ni l'excrétion urinaire de la zidovudine et de son métabolite glucuronoconjugué. Cependant, l'administration d'azithromycine a augmenté la concentration de la zidovudine phosphorylée (le métabolite responsable de l'action clinique) dans les mononucléaires du sang circulant.	

Légende : EC = essai clinique; 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, en cas de traitement concomitant, on recommande de garder le patient sous étroite surveillance pendant le traitement et durant une courte période par la suite.

Antihistaminiques

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

Cisapride, hexobarbital, phénytoïne

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

Digoxine et 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'APO-AZITHROMYCIN Z 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

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

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 3^e jour, les C_{max} 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 mcg/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	C _{max} (mcg/mL)	T _{max} (heures)	ASC (mcg h/mL)	T _{1/2} (h)
500 mg/250 mg – comprimé	12; à jeun	0,34	2,1	2,49 ^a	-
500 mg/250 mg – comprimé	12; avec nourr	0,41	2,3	2,40 ^a	-
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

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 %.

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

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 d'APO-AZITHROMYCIN Z n'est donc recommandé selon le sexe.

Insuffisance hépatique :

On n'a décelé aucune variation importante de la pharmacocinétique de azithromycine dans le sang, après son administration par voie orale, chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique légère ou modérée, comparativement à ceux dont la fonction hépatique était normale. Par ailleurs, l'élimination de l'azithromycine par la voie urinaire semble augmenter chez ces patients. Il n'est donc pas nécessaire de régler la posologie chez les patients souffrant d'une dysfonction hépatique légère ou modérée. L'azithromycine n'a pas été étudiée chez les patients 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' ASC_{0-120} 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' ASC_{0-120} 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

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

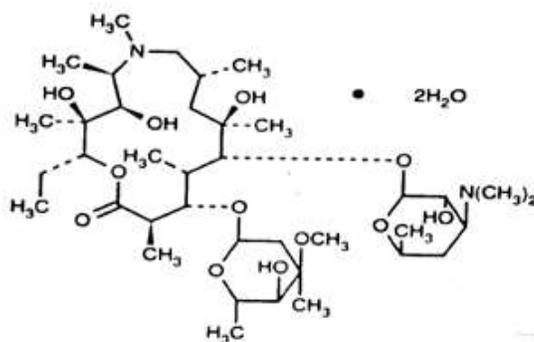
Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre : dihydrate d'azithromycine.
- Nom chimique : dihydrate de 9-désoxo-9-aza-9-méthyl-9-homoérythromycine A.
- Formule moléculaire : $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$ et 785,02 g/mol
- Formule développée :



- Description : Le dihydrate d'azithromycine est une poudre cristalline blanche ou presque blanche.
- Solubilité : Soluble dans le méthanol, l'acétone et le chloroforme.
- pH : Entre 9,0 et 11,0
- pKa : 8,1 et 8,8
- Point de fusion : Entre 113 °C et 115 °C

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée d'APO-AZITHROMYCINE Z comprimés 250 mg (Apotex Inc.) et ZITHROMAX^{MD} comprimés 250 mg (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez des sujets mâles asiatiques adultes en bonne santé et à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité des 66 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant:

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Azithromycine (1 x 250 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	1 668,70 1 756,53 (29.28)	1 839,73 1 914,54 (26.78)	90,7	84,9 – 96,9
C _{max} (ng/mL)	249,20 278,98 (42.54)	274,55 304,15 (37.20)	90,8	83,2 – 99,1
T _{max} ³ (h)	3,00 (1,33 à 6,00)	3,00 (1,33 à 5,50)		

¹ APO-AZITHROMYCIN Z en comprimés à 250 mg (Apotex Inc.).

² ZITHROMAX^{MD} en comprimés à 250 mg (Pfizer Canada Inc.) a été acheté au Canada.

³ Médiane (écart) seulement.

En raison de la longue demi-vie d'élimination de l'azithromycine, l'AUC₀₋₇₂ et T_{1/2} n'ont pas pu être calculées avec précision à partir des données obtenues dans cette étude.

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

Chez l'adulte

Exacerbation bactérienne de bronchite chronique :

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

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

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

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

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 agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Bactéries à Gram négatif

Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae

Autres bactéries

Chlamydomphila pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Mycoplasma pneumoniae

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

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

Bactéries à Gram positif

Streptocoques bêta-hémolytiques (groupes C, F et G)
 Streptocoques du groupe *viridans*

Bactérie à Gram négatif

Bordetella pertussis

Bactéries anaérobies

Espèces de *Peptostreptococcus*
Prevotella bivia

Autres bactéries

Ureaplasma urealyticum
Legionella pneumophila
Mycoplasma hominis

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 mcg d'azithromycine pour évaluer la sensibilité des micro-organismes à cet agent. Les critères d'interprétation de ce type d'antibiogramme sont également présentés dans le tableau 1.

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

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

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

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

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

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

autre traitement doit être choisi.

Contrôle de la qualité

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

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

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

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

* ATCC = American Type Culture Collection

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					

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Rat (adulte)	Orale (gavage)	50100200	10/sexe	36 jours + réversibilité	<p>La dilatation cœcale était fonction de la dose. Aux doses moyennes et fortes, la hausse des taux sériques des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, SDH et 5'NU) était fonction de la dose et du temps; à faibles doses, on n'a observé qu'une légère hausse de l'ALAT chez 2 rats.</p> <p>L'examen histologique des tissus provenant de 6 rats/sexe des groupes à doses moyennes et fortes et de 10 rats/sexe à faibles doses a révélé des signes de phospholipidose dans les canaux biliaires (8 rats/20 à faibles doses, 12 rats/12 à doses moyennes et 12 rats/12 à fortes doses) et dans les hépatocytes (10 rats/12 à fortes doses), une dégénérescence graisseuse (4 rats/20 à faibles doses, 10 rats/12 à doses moyennes et 11 rats/12 à fortes doses) et la nécrose d'hépatocytes isolés (6 rats/12 à doses moyennes et 11 rats/12 à fortes doses). À fortes doses, on a également décelé une phospholipidose dans les cellules tubulaires de la partie médullaire du rein chez 12 rats/12, dans la rate chez 2 rats/12, dans le thymus, chez 2 rats/12 et dans les plexus choroïdes chez 10 rats/12. Chez 3 rats/12 à 100 mg/kg et chez 10 rats/12 à 200 mg/kg, on a noté une phospholipidose dans les ganglions lymphatiques mésentériques à sinusoides.</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>La phospholipidose se caractérise par l'accumulation de complexes médicaments-lipides dans les lysosomes où ils forment des structures lamellaires ultramicroscopiques, lesquelles caractérisent des macrophages ou des cellules tissulaires vacuolaires visibles au microscope.</p> <p>Vingt jours après le traitement, on a sacrifié les animaux survivants (4 rats/sexe des groupes témoins, à fortes doses et à doses moyennes). On a décelé là aussi une phospholipidose des tubules rénaux chez 7 rats/8 à fortes doses et chez 1 rat/8 à doses moyennes et des canaux biliaires chez 1 rat/8 à fortes doses. On a décelé aussi une dégénérescence graisseuse dans le foie de 5 rats/8 à doses moyennes et de 6 rats/8 à fortes doses. Le mégacæcum a régressé après l'arrêt du traitement.</p>
Chien (adulte)	Orale (gavage)	2550100	3/sexe	36 jours	Aux 2 doses supérieures, on a observé une hausse du taux des transaminases (ALAT et ASAT) proportionnelle à la dose. On a observé une hausse des taux de phosphatase alcaline, de γ -GT et de SDH à la dose la plus forte seulement.

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

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Chien (adulte)	Orale (gavage)	40 (10 jours de traitement - 10 jours de repos)	4/sexe	190 jours	On a observé des hausses sporadiques du taux d'ALAT aux doses de 20 et de 40 mg/kg. 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.
		0	4/sexe	+ réversibilité	
		10	+ 2/sexe	1 mois	
		20	+ 2/sexe	2 mois	
Chien (adulte)	Orale (gavage)	30100	6/sexe	6 mois	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.
			2 mois + réversibilité		

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>On a mis fin à l'administration de la forte dose après 2 mois (61 doses) pour cause d'intolérance. Les modifications du chimisme sanguin, incluant une hausse notable du taux des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LAP, SDH, γ-GT) et de l'azote uréique sanguin, de même qu'une légère baisse des paramètres érythrocytaires (globules rouges, hémoglobinémie et hématocrite) et la présence de granulocytes éosinophiles atypiques et de lymphocytes vacuolaires, sont revenues à la normale moins de 2 mois après l'arrêt du traitement. La faible dose a été bien tolérée.</p> <p>Parmi les effets proportionnels à la dose sur le pouvoir réfléchissant du tapetum lucidum, 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 tapetum lucidum et la choroïde. Après l'arrêt du traitement, la plupart des animaux ont montré une amélioration de ces alterations 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'oeil, touchait le tapetum, 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</p>
--	--	--	--	--	---

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>provenant des animaux ayant reçu 30 mg/kg durant 6 mois a révélé une différence par rapport aux animaux témoins uniquement dans la rate, où l'azithromycine a atteint la concentration la plus élevée.</p> <p>Cette analyse démontre que même si la phospholipidose d'origine médicamenteuse est proportionnelle à la dose sur le plan de la distribution tissulaire et de l'intensité, elle n'est pas toxique en soi, mais elle est à l'origine de l'accumulation tissulaire de l'azithromycine.</p>
Chien (adulte)	Orale (gavage)	30100	6/sexe	6 mois + réversibilité	Administration intermittente : (10 jours de traitement, 10 jours de repos) durant 5 mois (à 100 mg) et 6 mois (à 30 mg). Cette expérience démontre qu'une administration intermittente (pour reproduire un traitement réel possible) entraîne moins de phospholipidose qu'une administration continue d'azithromycine.
Administration par voie ORALE — animaux nouveau-nés					
Toxicité subaiguë — RATS nouveau-nés					

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	Orale (gavage)	102040	10/sexe 10/sexe	18 jours (du 4 ^e au 21 ^e jour après la mise bas) 10 jours (du 4 ^e au 13 ^e jour après la mise bas)	On n'a observé aucun signe clinique relié au traitement. Le 7 ^e jour, ainsi que du 13 ^e au 22 ^e jour après la naissance, où les rats ont été sacrifiés, le poids des mâles ayant reçu 20 mg/kg était significativement plus élevé que celui des témoins ayant reçu l'excipient. On a observé une légère augmentation du nombre et de la taille des vacuoles de la région périporte; bien que ce phénomène semble relié au traitement, on n'a pas observé de différences qualitatives entre les animaux traités et les témoins. L'examen histologique n'a révélé aucun signe de phospholipidose.
Rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	Orale (gavage)	406080	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 mâles témoins, qui avaient reçu

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	Orale (gavage)	100120140	10/sexe	18 jours(du 4e au 21e jour après la mise bas)	<p>Au cours de l'étude précédente, on avait décelé des signes de phospholipidose proportionnelle à la dose, uniquement dans l'épithélium des canaux biliaires des mâles et des femelles, à toutes les doses. La présente étude visait à déterminer à quelles doses des signes de phospholipidose pouvaient se manifester dans plus d'un organe ou d'un tissu.</p> <p>On n'a observé aucun signe clinique de toxicité.</p> <p>Le traitement a entraîné des signes évidents de phospholipidose dans l'épithélium des canaux biliaires de tous les mâles et de toutes les femelles, à toutes les doses. On a noté une vacuolisation hépatocytaire chez certains animaux, à chacune des doses; elle était plus prononcée chez les animaux ayant reçu de l'azithromycine que chez les témoins et elle semblait liée à la phospholipidose. On a en outre observé des signes de phospholipidose myocardique chez la plupart des mâles et des femelles ayant reçu les doses moyennes ou fortes et chez un des mâles ayant reçu la dose faible.</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	Orale (gavage)	3070140	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>

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

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>L'administration d'azithromycine durant 18 jours à des rats Long-Evans nouveau-nés a produit des signes visibles, au microscope photonique, de phospholipidose (vacuolisation) dans le cytoplasme des hépatocytes et dans les tissus suivants : l'épithélium des canaux biliaires, le myocarde, les muscles lisses du duodénum et de l'utérus et les plexus choroïdes. Ces changements, observés chez les rats sacrifiés un jour après l'administration de la dernière dose (c'est-à-dire à l'âge de 22 jours) étaient surtout évidents chez ceux qui avaient reçu la dose la plus forte et, dans une moindre mesure, sauf en ce qui concerne les canaux biliaires, chez ceux qui avaient reçu la dose moyenne. Chez les animaux ayant reçu la dose la plus faible, un seul rat mâle présentait des signes de phospholipidose, et ce, uniquement dans les canaux biliaires. À l'issue de la période de réversibilité de 30 jours, l'examen des tissus par microscopie photonique n'a révélé aucun signe de phospholipidose chez les animaux ayant reçu la dose la plus forte d'azithromycine.</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					On a donc conclu qu'en dépit des signes histologiques 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.
Toxicité subaiguë — CHIENS nouveau-nés					
Chien (nouveau-nés de 3 à 5 jours)	Orale (gavage)	103060	3/sexe	5 semaines	On a séparé les chiots de leur mère 2 heures avant l'administration du traitement et on les a replacés dans la litière immédiatement après. On les a pesés tous les jours, et on a noté les Paramètres de leur développement (ouverture des yeux, percée des canines de la mâchoire supérieure, redressement des oreilles et moment où le chiot s'écarte des autres). Avant l'étude, puis aux 14 ^e et 28 ^e ou 30 ^e jours de celle-ci, on a prélevé des échantillons de sang, afin de dresser un portrait clinico-pathologique de chaque animal. On en a prélevé également pour déterminer la concentration plasmatique de l'azithromycine, les 2 ^e et 22 ^e ou 24 ^e jours. À la fin du traitement, on a procédé à un examen ophtalmologique. Le 35 ^e ou 37 ^e jour, on a anesthésié, saigné, et autopsié tous les chiens. On a pesé les organes sélectionnés et prélevé certains tissus pour y déterminer la concentration du médicament et en faire l'examen histopathologique.

					<p>À l'exception d'un retard possible du gain de poids des femelles, on n'a observé aucun effet du traitement sur les paramètres du développement, sur les résultats des analyses sanguines et biochimiques, des examens ophtalmologiques ni sur le poids des organes. En général, la concentration moyenne d'azithromycine était fonction de la dose, en particulier, aux doses de 10 et de 30 mg/kg, et elle était un peu plus élevée le 24^e jour que le 2^e jour. Comme dans le cas des études précédentes chez d'autres animaux, la microscopie a permis de déceler des signes de phospholipidose, soit la présence de cellules gonflées par des vacuoles composées d'éléments myéliniques, c'est-à-dire de gros lysosomes contenant des agrégats de membranes non digérées. Comme chez les chiens adultes, la phospholipidose observée dans certains tissus était proportionnelle à la dose. À 10 mg/kg, les effets étaient minimes ou modérés. On n'a pas observé de phospholipidose dans le foie, ni dans le cerveau. On a noté d'autres lésions proportionnelles à la dose : un gonflement des cellules du <i>tapetum lucidum</i> de l'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</p>
--	--	--	--	--	---

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					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.
Chien (nouveaux-nés de 3 à 5 jours)	Orale (gavage)	103060	4/sexe	11 jours	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.

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

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					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.
Chien (nouveaux-nés de 3 à 5 jours) et de 25 jours	Orale (gavage)	1060	4/sexe (3-5 jours) 2/sexe (25 jours)	11 jours et 30 jours (période de rétablissement)	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 nouveaux-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.

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

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
		10 (tous les 2 jours)			groupes. À fortes doses, on a observé une hausse sporadique des taux sériques des enzymes hépatiques chez 2 femelles/3; le taux sérique de la phosphatase alcaline a augmenté graduellement chez une femelle recevant 10 mg/kg/jour. On a décelé une phospholipidose se traduisant par une accumulation de macrophages vacuolaires dans le chorion de la vésicule biliaire et dans le centre germinal des ganglions lymphatiques mésentériques des chiens recevant 20 mg/kg/jour.
Rat (adulte)	i.v.	5 10 20	10/sexe	1 mois (36 à 39 jours)	Chez tous les rats ayant reçu de fortes doses et chez 13 rats/20 du groupe à moyennes doses, on a observé une phospholipidose minime dans l'épithélium des gros canaux biliaires ainsi qu'au point d'injection dans la queue chez un rat ayant reçu de fortes doses.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Chien (adulte)	i.v.	5 10 20	3/sexe	1 mois (36 jours)	On a observé une légère élévation de l'ALAT chez 4 chiens/6 ayant reçu de fortes doses, ainsi qu'une légère hausse de l'activité de la phosphatase alcaline sérique. On a décelé également une légère hausse de l'ALAT chez un animal traité à faibles doses et chez un témoin. À fortes doses, les altérations histologiques se limitaient à la présence d'une phospholipidose. Un chien ayant reçu 10 mg/kg a également présenté une phospholipidose minimale dans les gros canaux biliaires. À la dose de 5 mg/kg/jour, on n'a décelé aucun signe de phospholipidose.
TOXICOLOGIE EXPLORATOIRE SPÉCIFIQUE					
Rat	Orale (gavage)	10 0 40 200 chloroquine: 25	5/sexe 10/sexe 10/sex	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.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Rat	Orale (gavage)	0 200	10/sexe	42 jours	On a décelé une concentration de phospholipides nettement supérieure à celle des témoins dans le foie, les reins, la rate et les lymphocytes ($p < 0,05$).
Chien	Orale (gavage)	0 Azithromycine : 10 40 200 chloroquine : 15	1/sexe 2/sexe 1/sexe	5 jours	<p>Dans l'ensemble des expériences, on a décelé la plus forte concentration tissulaire d'azithromycine (> 4000 mcg/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 mcg/g) ou de la chloroquine, mais pas chez ceux ayant reçu 10 mg/kg d'azithromycine.</p> <p>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.</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Chien	Orale (gavage)	0 azithromycine : 30 érythromycine : 400	1/sexe 2/sexe 2/sexe	5 jours	On a inclus des périodes de rétablissement de 22 et 36 jours dans le cas des animaux ayant reçu de l'azithromycine (1/sexe/période). On a décelé une hausse du taux de phospholipides tissulaires dans le foie, uniquement chez les animaux ayant reçu de l'érythromycine. On a décelé un degré infime d'éléments myéliniques ou de lysosomes hypertrophiés dans les cellules ganglionnaires de la rétine, dans le foie et dans les plexus choroïdes chez les animaux du groupe azithromycine et dans le foie des chiens du groupe érythromycine. À la fin des périodes de rétablissement, on a constaté une nette réduction de la concentration médicamenteuse et la disparition des éléments myéliniques dans le foie ou les plexus choroïdes.
Chien	Orale (gavage)	érythromycine : 400	2/sexe	5 jours	On a sacrifié les chiens immédiatement après la dernière dose. À l'autopsie, on a observé quelques éléments myéliniques dans les cellules ganglionnaires de la rétine chez un animal.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N ^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Chien	Oral	azithromycine :		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.
Sans <i>tapetum lucidum</i>		0 100	3 (2 M, 1 F) 3 (2 F, 1 M)		
Avec <i>tapetum lucidum</i>		0 100	3 (2 M, 1 F) 3 (2 F, 1 M)		
TOXICOLOGIE SPÉCIFIQUE					
Lapin	i.m.	0 200 400 (dose unique)	3/sexe	3 jours et 7 jours (observation)	Les 2 doses étudiées d'azithromycine en solution pour injection ont provoqué des signes de douleur intense. Ces signes ont disparu en l'espace de 2 à 4 jours. L'autopsie des animaux sacrifiés 3 ou 7 jours après l'injection a révélé des altérations marquées du tissu sous-cutané et du tissu musculaire. Après 7 jours, les altérations causées par l'injection de 1 mL étaient nettement moins prononcées que celles de l'injection de 2 mL.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/ jour)	N ^{BRE} D'ANI-MAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Lapin	i.v.	0 10 (dose unique)	3/sexe	1 et 2 jours (observation)	On n'a observé aucun signe de douleur ou de malaise lors de l'injection d'une solution physiologique avec ou sans azithromycine dans la veine marginale de l'oreille chez 6 lapins albinos. Les altérations macroscopiques et microscopiques indiquaient que la solution n'avait eu qu'un très faible effet irritant.

Toxicologie reproductive :

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/ jour)	NBRE D'ANI-MAUX 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

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/ jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					baisse du taux de gestation dans le groupe traité (67 % comparativement à 100 % dans le groupe témoin).
EFFET SUR LA FERTILITÉ DES MÂLES OU DES FEMELLES					
Rat	Orale	0 30	40 M/dose 80 F/dose (animaux fertiles)	64 jours (mâles) voir ci-contre (femelles)	<p>On a administré le médicament aux femelles 15 jours avant l'accouplement et de façon continue durant les 3 semaines du rut.</p> <p>On a accouplé les animaux comme suit :</p> <p>Groupe 1 : On a accouplé les mâles traités avec les femelles traitées.</p> <p>Groupe 2 : On a accouplé les mâles traités avec les femelles témoins.</p> <p>Groupe 3 : On a accouplé les mâles témoins avec les femelles traitées.</p> <p>Groupe 4 : On a accouplé les mâles témoins avec les femelles témoins.</p> <p>On a obtenu les taux de grossesse suivants : groupe 1 : 84 %, groupe 2 : 89 %, groupe 3 : 90 % et groupe 4 : 96 %. Dans le groupe où mâles et femelles ont reçu de l'azithromycine (groupe 1), le taux de gestation a été significativement inférieur sur le plan statistique à celui du groupe témoin. Le taux de gestation de 84 % de ce</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/ jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					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 6e au 13e jour de gestation	L'azithromycine n'a pas eu d'effet toxique sur les mères ni sur les fœtus et l'on n'a décelé aucun signe de tératogénèse.
Souris	Orale (gavage)	0 50 100 200	20	du 6e au 13e jour de gestation	L'azithromycine n'a pas eu d'effet toxique sur les mères ni sur les fœtus et l'on n'a décelé aucun signe de tératogénèse.
Rat	orale (gavage)	0 10 20 40	20	du 6e au 15e jour de gestation	L'azithromycine n'a pas eu d'effet toxique sur les mères ni sur les fœtus et l'on n'a décelé aucun signe de tératogénèse.
Rat	Orale (gavage)	0 50 100 200	20	du 6e au 15e 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

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/ jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					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)	0102040	15	voir ci-contre	L'azithromycine administrée du 15e 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 15e 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. † p.i. : post-insémination

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 4e au 21e jour après la mise bas) 10 jours (du 4e au 13e 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 4e au 21e 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 4e au 21e jour après la mise bas)	En plus d'affecter l'épithélium de la vésicule biliaire chez tous les animaux, l'azithromycine a entraîné une phospholipidose dans le myocarde visible au microscope chez la plupart des rats des groupes à doses élevées et moyennes, ainsi que chez un seul mâle du groupe à faibles doses. On a observé chez quelques animaux de chaque groupe de traitement une vacuolisation hépatocytaire plus importante que chez les rats n'ayant reçu que les excipients; il s'agirait d'une manifestation de la phospholipidose causée par le médicament.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/ jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>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 mcg/boîte de Petri (des concentrations supérieures inhibent la croissance bactérienne) en présence et en l'absence d'enzymes microsomiques hépatiques provenant de rats ou de souris traités par 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 mcg/mL jusqu'au seuil de cytotoxicité, avec et sans enzymes microsomiques hépatiques prélevées chez le rat.

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

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

Études d'antigénicité :

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ZITHROMAX^{MD} (Azithromycine comprimés dosés à 250 mg et 600 mg, suspension orale 100 mg/5 mL et à 200 mg/5 mL, injection 500 mg/fiole) numéro de contrôle de la présentation 270217, Monographie de produit, Pfizer Canada SRI. (27 avril 2023)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr APO-AZITHROMYCIN Z

Comprimés d'azithromycine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **APO-AZITHROMYCIN Z** 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 **APO-AZITHROMYCIN Z** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on APO-AZITHROMYCIN Z?

APO-AZITHROMYCIN Z en comprimés est un antibiotique utilisé chez l'adulte pour le traitement des infections suivantes causées **par certains micro-organismes** lorsqu'elles sont d'intensité **légère à modérée** : bronchite, certains types d'infections de la peau, infection de la gorge à streptocoque (pharyngite, amygdalite), infections génito-urinaires, et pneumonie.

Les antibiotiques comme APO-AZITHROMYCIN Z 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 prendre APO-AZITHROMYCIN Z en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation abusive ou inappropriée d'APO-AZITHROMYCIN Z peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par APO-AZITHROMYCIN Z (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 APO-AZITHROMYCIN Z agit-il?

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

Quels sont les ingrédients d'APO-AZITHROMYCIN Z?

Ingrédients médicinaux : Dihydrate d'azithromycine

Ingrédients non médicinaux : Croscarmellose sodique, dioxyde de titane,

hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose 2910/hypromellose, monohydrate de lactose, phosphate dicalcique dihydrate, stéarate de magnésium et triacétine.

APO-AZITHROMYCIN Z se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 250 mg

N'utilisez pas APO-AZITHROMYCIN Z 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 d'APO-AZITHROMYCIN Z (voir [Quels sont les ingrédients d'APO-AZITHROMYCIN Z?](#)).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-AZITHROMYCIN Z, 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 APO-AZITHROMYCIN Z 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);
- vous souffrez d'un problème de santé héréditaire tel qu'une intolérance au galactose, un

déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, car ce produit contient du lactose.

Autres mises en garde à connaître :

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

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

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 APO-AZITHROMYCIN Z :

- 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 APO-AZITHROMYCIN Z.

Certains médicaments peuvent influencer sur le mode d'action d'APO-AZITHROMYCIN Z. 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 APO-AZITHROMYCIN Z s'administre-t-il :

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

APO-AZITHROMYCIN Z peut être pris avec ou sans nourriture.

Dose habituelle chez l'adulte :

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

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

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

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

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

Si le médecin vous a prescrit un traitement de 1 jour par **APO-AZITHROMYCIN Z comprimés à 250 mg** contre les ulcérations génitales, ou l'urétrite ou la cervicite non gonococciques :

Le 1^{er} jour : prendre 4 comprimés en une seule prise.

Si le médecin vous a prescrit un traitement de 1 jour par **APO-AZITHROMYCIN Z comprimés à 250 mg** contre l'urétrite ou la cervicite gonococciques :

Le 1^{er} jour : prendre 8 comprimés en une seule prise.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-AZITHROMYCIN Z, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-AZITHROMYCIN Z?

Lorsque vous prenez ou recevez APO-AZITHROMYCIN Z, 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 des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	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			✓
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		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

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

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

Pour en savoir plus sur APO-AZITHROMYCIN Z :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. 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.apotex.com/products/ca/fr>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent feuillet a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 22 janvier 2024