

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,  
À L'INTENTION DES PATIENTS

**PrTEVA-AZITHROMYCIN**

Comprimés d'azithromycine

Comprimés de 250 mg d'azithromycine (sous forme d'azithromycine monohydratée  
héliéthanolatée) destinés à la voie orale

Norme Teva

Agent antibactérien

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto, Ontario  
Canada M1B 2K9  
[www.tevanada.com](http://www.tevanada.com)

Date d'autorisation initiale :  
Le 7 mars 2014

Date de révision :  
Le 1<sup>er</sup> novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 277797

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Cas particuliers, 7.1.1 Grossesse</a>	11/2023
--	---------

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation ne figurent pas aux présentes.

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées .....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique .....	6
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Cas particuliers .....	12
7.1.1 Grossesse .....	12
7.1.2 Allaitement .....	13
7.1.3 Enfants .....	13
7.1.4 Personnes âgées .....	13
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>14</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	14
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	16
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit .....	16
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>18</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	18
9.4 Interactions médicament-médicament .....	18
9.5 Interactions médicament-aliments .....	23
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales .....	23
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	23
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>23</b>
10.1 Mode d'action .....	24
10.2 Pharmacodynamie .....	24
10.3 Pharmacocinétique .....	24
<b>11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT</b> .....	<b>26</b>
<b>12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</b> .....	<b>26</b>

<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>27</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>27</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES</b> .....	<b>28</b>
14.2 Études de biodisponibilité comparative.....	28
<b>15 MICROBIOLOGIE</b> .....	<b>29</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b> .....	<b>33</b>
<b>17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE</b> .....	<b>59</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS</b> .....	<b>60</b>

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

### 1 INDICATIONS

TEVA-AZITHROMYCIN (azithromycine sous forme monohydratée hémihéthanolatée) pour la voie orale est indiqué pour le traitement des infections d'intensité légère à modérée, attribuables aux souches sensibles des microorganismes des maladies et affections énumérées ci-dessous. Étant donné que les doses recommandées, la durée du traitement et la population de patients concernés diffèrent d'un type d'infection à l'autre, il vaut mieux consulter la rubrique [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) pour connaître les doses recommandées.

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

#### Adultes

##### Pharyngite et amygdalite

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

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

##### 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*, lorsque le traitement par voie orale est approprié.

Il est déconseillé d'administrer de l'azithromycine aux patients souffrant d'une pneumonie chez qui on juge que l'antibiothérapie par voie orale ne convient pas, en raison du caractère modéré ou grave de l'infection ou de la présence de l'un ou l'autre des facteurs de risque suivants : fibrose kystique, infection nosocomiale, bactériémie confirmée ou soupçonnée, affections nécessitant une hospitalisation, âge avancé ou affaiblissement et affections sous-jacentes

notables pouvant compromettre la capacité de lutter contre l'infection (notamment, chez les patients immunodéprimés et ceux atteints d'asplénie fonctionnelle).

### **Infections non compliquées de la peau et de ses annexes**

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

### **Infections des voies 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 chez les patients. Si les résultats confirment la présence de ces infections, il faut administrer l'antibiothérapie appropriée et effectuer des analyses de contrôle.

Afin de réduire l'émergence de bactéries pharmacorésistantes et de maintenir l'efficacité de TEVA-AZITHROMYCIN et d'autres antibactériens, TEVA-AZITHROMYCIN ne doit être employé que pour le traitement d'infections causées par des bactéries dont la sensibilité est prouvée ou quasi certaine. Si elles sont disponibles, les données sur la culture et la sensibilité de l'agent causal doivent être prises en considération dans le choix de l'antibactérien ou la modification de l'antibiothérapie. En l'absence de telles données, le choix d'un traitement empirique peut s'appuyer en partie sur l'épidémiologie et le profil de sensibilité locaux.

## **1.1 Enfants**

D'après les données soumises à Santé Canada et revues par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de TEVA-AZITHROMYCIN n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

## **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées : D'après les données provenant des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées, le vieillissement n'aurait pas d'incidence sur l'innocuité et l'efficacité de ce médicament. Toutefois, les patients âgés pourraient être 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

TEVA-AZITHROMYCIN 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 ou des kétolides, ou encore à tout ingrédient de la préparation ou à tout composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

#### Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de TEVA-AZITHROMYCIN pour la voie orale chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. L'azithromycine n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Néanmoins, le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prudence s'impose lorsqu'on prescrit TEVA-AZITHROMYCIN à des patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

#### Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé lorsqu'on administre TEVA-AZITHROMYCIN à des patients dont le DFG se situe entre 10 et 80 mL/min. L'ASC<sub>0-120</sub> moyenne a augmenté de 35 % chez les patients dont le DFG était < 10 mL/min, comparativement aux sujets dont la fonction rénale n'était pas affectée. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'azithromycine aux patients chez qui le DFG est < 10 mL/min. Aucune étude n'a été menée chez les patients hémodialysés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

#### ADULTES

#### ADMINISTRATION et ALIMENTATION

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

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

La posologie de TEVA-AZITHROMYCIN recommandée pour le traitement des personnes de 16 ans ou plus atteintes d'une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive

d'intensité légère à modérée causée par les microorganismes indiqués, est de 500 mg par jour durant 3 jours ou de 500 mg en une seule prise le 1<sup>er</sup> jour, suivis de 250 mg, une fois par jour, du 2<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> jour, soit une dose totale de 1,5 gramme.

La posologie de TEVA-AZITHROMYCIN recommandée pour le traitement des personnes atteintes d'une pneumonie extrahospitalière 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 microorganismes indiqués, est de 500 mg en une seule prise le 1<sup>er</sup> jour, suivis de 250 mg, une fois par jour, du 2<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> jour, soit une dose totale de 1,5 gramme.

### **INFECTIONS GÉNITO-URINAIRES**

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

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

#### **4.5 Dose oubliée**

En cas d'oubli, le patient ne doit pas doubler la dose suivante.

### **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 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 connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

#### **Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 250 mg	AD&C bleu n° 2, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, amidon de maïs prégélifié, citrate de triéthyle, croscarmellose sodique, D&C rouge n° 27, dioxyde de titane, gallate de propyle, hypromellose, laurylsulfate de sodium, phosphate dicalcique anhydre, polydextrose, polyéthylèneglycol, poudre d'hydroxytoluène butylé, silice colloïdale, stéarate de magnésium, talc et triacétine.

Les comprimés TEVA-AZITHROMYCIN de 250 mg pour administration orale sont des comprimés pelliculés de couleur rose ayant plus ou moins la forme d'une capsule et portant la lettre « **N** » gravée d'un côté et le nombre « **250** » de l'autre; ils renferment l'équivalent de 250 mg d'azithromycine sous forme monohydratée hémihéthanolatée. Les comprimés TEVA-AZITHROMYCIN de 250 mg sont offerts en flacons de polyéthylène blancs contenant 30 comprimés, ou en plaquettes alvéolées contenant 6 comprimés en doses unitaires.

## 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 angiospasmés périphériques importants, 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 microorganismes non sensibles au médicament, y compris les champignons.
- On déconseille d'administrer l'azithromycine par la voie intramusculaire : tout épanchement du médicament dans les tissus peut entraîner des lésions.

## Carcinogénèse et mutagenèse

On n'a pas mené d'études de longue durée chez l'animal afin d'évaluer les effets cancérigènes possibles de l'azithromycine. On n'a observé aucun signe d'activité génotoxique ou mutagène à l'issue des analyses de laboratoire standard (voir [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 soupèse les bienfaits et les risques associés au traitement par l'azithromycine, il doit 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 pointes* 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 hépatobiliaire).

Des manifestations indésirables associées à l'intervalle QT peuvent se produire chez certains patients prenant de l'azithromycine. Après la commercialisation du produit, des déclarations spontanées ont fait état d'un prolongement de l'intervalle QT et de *torsades de pointes* (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). On a signalé entre autres les cas suivants : un prolongement de l'intervalle QT et des *torsades de pointes* chez un sidéen qui avait reçu de 750 mg à 1 g d'azithromycine par jour; des *torsades de pointes* suivies d'un infarctus du myocarde après un traitement par l'azithromycine chez un patient ayant des antécédents d'arythmies; un prolongement de l'intervalle QT, qui est revenu à la normale après l'arrêt du traitement, chez un enfant prenant une dose thérapeutique d'azithromycine (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque](#)).

## Système endocrinien et métabolisme

### Dyslipidoses

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

### **Appareil digestif**

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

### **Infection à *Clostridioides difficile***

On a signalé des cas d'infection à *Clostridioides difficile* à la suite de l'emploi de nombreux antibiotiques, y compris l'azithromycine. Les manifestations peuvent aller de la diarrhée légère à la colite mortelle. Il convient de songer à ce diagnostic en présence de diarrhée ou de symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de 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 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 antibiotique.

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 graves, 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 graves peuvent commander une intervention chirurgicale (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Systeme hématopoïétique**

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

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

Puisque le foie constitue la principale voie d'élimination de l'azithromycine, TEVA-AZITHROMYCIN doit être administré avec circonspection aux patients qui présentent une atteinte hépatique. L'azithromycine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (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; certains ont 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](#)).

### **Systeme immunitaire**

Des réactions allergiques peuvent survenir pendant ou peu après un traitement par TEVA-AZITHROMYCIN. Malgré un traitement initial efficace des symptômes d'allergie, ces derniers sont réapparus dès l'abandon du traitement symptomatique chez certains patients, même s'ils ne prenaient plus d'azithromycine; leur état a requis de longues périodes d'observation 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/QTc durant le traitement par TEVA-AZITHROMYCIN.

### **Appareil locomoteur**

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

### **Fonction rénale**

On n'a pas déterminé l'innocuité, l'efficacité ni la pharmacocinétique de l'azithromycine en présence d'insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique de TEVA-AZITHROMYCIN n'est recommandé pour les patients dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) se situe entre 10 et 80 mL/min. Par contre, la prudence est de mise chez les patients dont le DFG est inférieur à 10 mL/min. Cette précaution découle des résultats d'une étude clinique sur les comprimés

d'azithromycine à libération immédiate, au cours de laquelle, chez les patients ayant un DFG < 10 mL/min, la moyenne de la  $C_{max}$  et l'exposition générale à l'azithromycine avaient augmenté considérablement (de 61 % et de 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 ayant un DFG < 10 mL/min, la prudence est de mise lorsqu'on prescrit l'azithromycine à ces patients (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### **Santé reproductive : Effets potentiels chez 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/résistance**

La prescription de TEVA-AZITHROMYCIN en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible d'être profitable au patient et accroît le risque d'apparition de souches résistantes.

### **Peau**

De rares cas de réactions allergiques graves, dont l'œdème de Quincke et l'anaphylaxie, et de réactions dermatologiques, parmi lesquelles figuraient la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome DRESS (hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux) ont été signalés chez des patients sous azithromycine, certains rares comptes rendus faisant état de décès (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## **7.1 Cas particuliers**

### **7.1.1 Grossesse**

L'azithromycine ne doit être administrée aux femmes enceintes qu'en cas de nécessité clinique et uniquement si les bienfaits escomptés du traitement l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

Il existe de nombreuses données provenant d'études menées dans plusieurs pays et dans lesquelles les effets d'une exposition à l'azithromycine durant la grossesse ont été comparés avec l'emploi d'un autre antibiotique ou l'absence d'antibiothérapie durant la même période. Si

la plupart de ces études montrent qu'il ne semble pas y avoir de lien entre le traitement par l'azithromycine et la survenue d'effets néfastes chez le fœtus, comme des malformations cardiovasculaires ou des malformations congénitales majeures, en revanche, quelques données épidémiologiques témoignent d'un risque accru de fausse-couche à la suite d'une 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<sup>2</sup>. Au cours de ces études, les données pharmacocinétiques associées à la dose de 200 mg/kg/jour ont montré que l'azithromycine traverse la barrière placentaire et se distribue dans les tissus du fœtus, où elle atteint de 5 à 9 fois la C<sub>max</sub> plasmatique de la mère, qui est de 2 mcg/mL (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### **7.1.2 Allaitement**

TEVA-AZITHROMYCIN ne doit être administré aux femmes qui allaitent que si les bienfaits escomptés pour celles-ci l'emportent sur les risques éventuels pour le nourrisson. Il faut donc décider, en fonction des bienfaits de l'allaitement pour le bébé et des bienfaits du traitement pour la mère, soit d'arrêter l'allaitement, soit d'arrêter le traitement par l'azithromycine. Comme l'azithromycine peut s'accumuler dans le lait maternel durant l'emploi continu de TEVA-AZITHROMYCIN, la mère qui allaite doit exprimer et jeter son lait durant le traitement par TEVA-AZITHROMYCIN.

D'après les informations limitées fournies par la documentation publiée, la dose quotidienne médiane maximale d'azithromycine contenue dans le lait maternel est estimée à 0,1–0,7 mcg/kg/jour. L'azithromycine n'a eu aucun effet indésirable sérieux chez les enfants nourris au sein. Cependant, on n'a pas étudié l'innocuité de l'azithromycine chez des nourrissons de moins de 6 mois.

### **7.1.3 Enfants**

D'après les données soumises à Santé Canada et revues par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de TEVA-AZITHROMYCIN n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Les paramètres pharmacocinétiques de l'azithromycine observés durant un traitement de 5 jours par voie orale chez des volontaires âgés (ayant entre 65 et 85 ans) se sont révélés

comparables à ceux observés chez des volontaires plus jeunes (ayant entre 18 et 40 ans). Il ne semble donc pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés qui reçoivent ce schéma thérapeutique et dont les fonctions hépatique et rénale sont normales, mais il ne faut pas oublier que ces derniers peuvent être plus exposés aux torsades 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 l'azithromycine par voie orale, se sont révélés bénins et transitoires. Environ 0,7 % des adultes (n = 3812) et des enfants (n = 2878) ayant reçu des doses multiples d'azithromycine durant 5 jours ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables associés au produit.

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 %.

Chez les patients sous traitement par voie orale, 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. Parmi les effets indésirables potentiellement dangereux associés au traitement, on compte l'œdème de Quincke et l'ictère cholestatique, qui se sont produits chez moins de 1 % des patients.

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde 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

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

Les effets indésirables suivants sont survenus chez plus de 1 % des patients adultes (n = 904) ayant reçu une seule dose de 1 gramme de l'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 de l'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 %), dyspepsie (1,1 %) et étourdissements (1,3 %). La plupart de ces symptômes étaient de nature bénigne.

### **Traitement par 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 oral par l'azithromycine ont été de nature digestive : diarrhée ou selles molles (4,3 %), nausées (3,9 %), douleurs abdominales (2,7 %) et vomissements (1,4 %).

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

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

<i>Allergies :</i>	bronchospasmes
--------------------	----------------

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

#### **8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

##### **Traitement par la voie orale**

##### **Adultes**

Au cours des essais cliniques, on a signalé 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  $\gamma$ -GT, d'ASAT (SGOT), du taux d'azote uréique sanguin, de la créatinémie, 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 4 500 sujets, trois d'entre eux ont abandonné le traitement en raison d'anomalies des enzymes hépatiques reliées au traitement, un à cause d'une hausse des transaminases et des triglycérides associée au traitement et un autre, pour cause d'une anomalie de la fonction rénale.

#### **8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

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 (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ), maladie sérique, urticaire, vascularite, œdème angio-neurotique
<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 signalé de rares cas de prolongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe chez des patients recevant des doses thérapeutiques d'azithromycine, notamment un prolongement de l'intervalle QT qui est revenu à la normale après l'arrêt du traitement, chez un enfant (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
<i>Appareil digestif :</i>	Anorexie, constipation, hypoglycémie, déshydratation, vomissements et diarrhée évoluant rarement vers une déshydratation, pancréatite, colite pseudo-membraneuse et de rares cas de changement de couleur de la langue, sténose du pylore/sténose hypertrophique du pylore infantile
<i>D'ordre général :</i>	Asthénie, paresthésie et douleurs musculaires
<i>Appareil génito-urinaire :</i>	Néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique et vaginite
<i>Foie et voies biliaires :</i>	Hépatite fulminante; des altérations de la fonction hépatique, y compris des cas d'hépatite médicamenteuse et d'ictère cholestatique, ont été signalées; on a également signalé de rares cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique, qui ont entraîné la mort (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :</i>	Myasthénie grave
<i>Système nerveux :</i>	Hyperactivité, hypoesthésie, crise épileptique, convulsions et syncope
<i>Troubles psychiatriques :</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 et syndrome de Lyell (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) ou syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

*Organes sensoriels :* Troubles de l'audition, y compris surdité partielle, surdité, baisse de l'acuité auditive et 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 entraînant une prolongation de 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 signalés après la commercialisation du produit](#)).

#### 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.

#### Cytochromes P<sub>450</sub> hépatique

L'azithromycine n'interagit pas de manière notable avec le système de cytochromes P<sub>450</sub> hépatique. 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. Aucune induction du système de cytochromes P<sub>450</sub> hépatique n'a lieu avec l'azithromycine, non plus qu'aucune inactivation par un complexe cytochrome-métabolite.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Interactions médicamenteuses possibles ou confirmées

Dénomination commune	Source de preuve	Effets	Commentaires
<b>Antiacides</b> Antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium (Maalox®)	EC	Diminution de la concentration sérique maximale de l'azithromycine, mais n'en modifient pas le taux d'absorption.	On déconseille d'administrer ces médicaments en même temps que TEVA-AZITHROMYCIN.

Dénomination commune	Source de preuve	Effets	Commentaires
<b>Carbamazépine</b>	EC	Au cours d'une étude de pharmacocinétique sur les interactions médicamenteuses effectuée chez des volontaires sains, on n'a observé aucun effet notable sur les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de son métabolite actif chez les sujets traités en concomitance par l'azithromycine.	
<b>Cétirizine</b>	EC	Chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration d'azithromycine pendant 5 jours en concomitance avec la cétirizine (20 mg) parvenue à l'état d'équilibre n'a entraîné ni interaction pharmacocinétique ni variation significative de l'intervalle QT.	
<b>Cimétidine</b>	EC	L'administration d'une dose unique de cimétidine (800 mg) deux heures avant l'azithromycine n'a pas modifié le taux d'absorption ni la pharmacocinétique de l'azithromycine.	
<b>Anticoagulants oraux de type coumarinique</b>	EC	Lors d'une étude de pharmacocinétique sur les interactions à laquelle ont participé 22 hommes en bonne santé, un traitement de 5 jours par l'azithromycine n'a pas modifié le temps de Quick après l'administration d'une dose unique de 15 mg de warfarine.  Des déclarations spontanées reçues après la commercialisation du médicament indiquent que l'administration concomitante d'azithromycine peut accentuer l'effet des anticoagulants oraux.	Le médecin doit surveiller attentivement le temps de Quick chez les patients traités par l'azithromycine et des anticoagulants oraux en concomitance.
<b>Cyclosporine</b>	EC	Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique effectuée auprès de volontaires en bonne santé qui ont reçu 500 mg par jour d'azithromycine par voie orale pendant 3 jours, puis une dose unique de 10 mg/kg de cyclosporine par voie orale, on a noté une nette augmentation de la $C_{max}$ et de l'ASC <sub>0-5</sub> de la cyclosporine.	Il faut faire preuve de prudence si on songe à administrer ces deux médicaments en concomitance. Le cas échéant, la concentration plasmatique de la cyclosporine doit être surveillée, et la dose ajustée au besoin.
<b>Didanosine</b>	EC	Des doses quotidiennes de 1200 mg d'azithromycine n'ont pas modifié la pharmacocinétique de la didanosine.	
<b>Éfavirenz</b>	EC	L'éfavirenz (400 mg pendant 7 jours) a entraîné une augmentation de 22 % de la $C_{max}$ de l'azithromycine (dose unique de 600 mg). L'ASC de l'azithromycine n'a pas été modifiée.	

Dénomination commune	Source de preuve	Effets	Commentaires
		L'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 600 mg) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz (dose de 400 mg administrée pendant 7 jours).	
<b>Fluconazole</b>	EC	L'administration d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'a pas modifié la pharmacocinétique du fluconazole (dose unique de 800 mg).  Après l'administration concomitante d'une dose de 800 mg de fluconazole, l'exposition totale à l'azithromycine (1200 mg) et sa demi-vie sont demeurées inchangées, tandis que la C <sub>max</sub> de l'azithromycine a subi une baisse négligeable sur le plan clinique (18 %).	
<b>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</b>	EC	Chez des volontaires en santé, l'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg/jour) et d'azithromycine à libération immédiate (500 mg/jour) n'a eu aucun effet sur la concentration plasmatique de l'atorvastatine (d'après des mesures de l'inhibition de l'HMG-CoA-réductase).  Cependant, depuis la commercialisation du médicament, des cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients qui recevaient de l'azithromycine et des statines en concomitance.	
<b>Indinavir</b>	EC	L'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1200 mg) n'a eu aucun effet notable sur la pharmacocinétique de l'indinavir (800 mg 3 f.p.j. pendant 5 jours).	
<b>Midazolam</b>	EC	Chez des volontaires en santé (n = 12), l'administration concomitante d'une dose unique de 15 mg de midazolam et d'un traitement de 3 jours par l'azithromycine à libération immédiate (500 mg/jour) n'a entraîné aucune variation cliniquement significative de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie du midazolam.	
<b>Nelfinavir</b>	EC	L'administration concomitante d'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1200 mg) et de nelfinavir parvenu à l'état d'équilibre (750 mg 3 f.p.j.) a entraîné une réduction d'environ 16 % de	Aucun ajustement posologique de TEVA-AZITHROMYCIN n'est recommandé. Cependant, on conseille de surveiller étroitement les patients qui

Dénomination commune	Source de preuve	Effets	Commentaires
		<p>l'ASC<sub>0-8</sub> moyenne du nelfinavir et de son métabolite M8. La C<sub>max</sub> n'a pas été affectée.</p> <p>L'administration concomitante d'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1200 mg) et de nelfinavir parvenu à l'état d'équilibre (750 mg 3 f.p.j.) a entraîné une augmentation de l'ASC<sub>0-∞</sub> moyenne de l'azithromycine de 113 %, et de sa C<sub>max</sub> moyenne, de 136 %.</p>	reçoivent un traitement concomitant par l'azithromycine et le nelfinavir pour déceler tout effet indésirable connu de l'azithromycine.
<b>Inhibiteurs de la glycoprotéine P</b>	EC	L'administration concomitante d'inhibiteurs de la glycoprotéine P (vitamine E, poloxamère 407 et poloxamère 124) et d'azithromycine à libération prolongée (dose de 1 gramme) n'a eu qu'un effet minime sur la pharmacocinétique de l'azithromycine.	
<b>Rifabutine</b>	EC	L'administration concomitante d'azithromycine et de rifabutine n'a pas modifié la concentration sérique de ces médicaments. On a observé des cas de neutropénie chez des patients recevant de l'azithromycine et de la rifabutine.	La neutropénie a été attribuée à la rifabutine, mais on ignore si l'administration concomitante d'azithromycine accentue cet effet (voir <a href="#">8 EFFETS INDÉSIRABLES</a> ).
<b>Sildénafil</b>	EC	Chez des volontaires sains de sexe masculin, on n'a relevé aucune donnée indiquant un effet statistiquement significatif de l'azithromycine à libération immédiate (500 mg/jour durant 3 jours) sur l'ASC, la C <sub>max</sub> , le t <sub>max</sub> , la constante de la vitesse d'élimination ou la demi-vie subséquente du sildénafil ou de son principal métabolite circulant.	
<b>Théophylline</b>	EC	<p>L'administration concomitante de macrolides et de théophylline est associée à une hausse de la concentration plasmatique de la théophylline. Cependant, l'azithromycine n'a pas altéré la pharmacocinétique de la théophylline administrée en une seule dose par perfusion intraveineuse ou en doses orales multiples (300 mg toutes les 12 heures).</p> <p>Un rapport de pharmacovigilance fait état d'un cas de tachycardie supraventriculaire associée à une hausse de la concentration sérique de théophylline, survenue peu après le début 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 la théophylline en concomitance avec TEVA-AZITHROMYCIN.
<b>Association</b>	EC	Le 7 <sup>e</sup> et dernier jour de l'administration	

Dénomination commune	Source de preuve	Effets	Commentaires
triméthopri- sulfaméthoxazole		d'une association triméthopri- sulfaméthoxazole (160 mg/800 mg), l'administration concomitante de 1200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'a eu aucun effet notable sur la concentration maximale du triméthopri- sulfaméthoxazole, ni sur leur excrétion urinaire et l'exposition totale à ces deux substances. Les concentrations sériques de l'azithromycine ont été semblables à celles obtenues dans d'autres essais.	
Zidovudine	EC	Des doses uniques de 1 g et des doses multiples de 1200 mg ou de 600 mg d'azithromycine n'ont pas modifié la pharmacocinétique plasmatique ni l'excrétion urinaire de la zidovudine et de son métabolite glucuroconjugué. 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

### **Traitements concomitants**

Au cours des essais cliniques sur l'azithromycine, on n'a relevé aucune des interactions médicamenteuses mentionnées ci-dessous. On n'a mené aucune étude systématique pour évaluer les interactions médicamenteuses potentielles. Ces interactions ont été néanmoins observées avec d'autres macrolides, et on a signalé de rares cas d'interaction entre certains de ces médicaments et l'azithromycine, après la commercialisation de celui-ci. Par conséquent, d'ici à ce que l'on dispose de plus de données sur les interactions possibles entre ces médicaments et TEVA-AZITHROMYCIN, en cas de traitement concomitant, on recommande de garder le patient sous étroite surveillance pendant le traitement et durant une courte période par la suite.

### **Antihistaminiques**

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

### **Cisapride, hexobarbital, phénytoïne**

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

### **Digoxine et colchicine / 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. Par conséquent, 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**

L'azithromycine peut accentuer les effets pharmacologiques du disopyramide.

### **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. L'intoxication aiguë à l'ergot se caractérise par des angiospasmes périphériques importants, se manifestant entre autres par une ischémie des membres, 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 amphiphiles qui, selon certains rapports, altéreraient le métabolisme lipidique intracellulaire.

### **Triazolam**

L'azithromycine peut entraîner une diminution de la clairance du triazolam et une augmentation de l'effet pharmacologique de ce produit.

## **9.5 Interactions médicament-aliments**

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

## **9.6 Interactions médicament-plantes médicinales**

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre l'azithromycine et les produits à base d'herbe médicinale.

## **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

On n'a pas encore établi s'il existe des interactions entre l'azithromycine et les épreuves de laboratoire.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### 10.1 Mode d'action

TEVA-AZITHROMYCIN, antibiotique de type macrolide appartenant au sous-groupe des azalides, exerce son effet antibactérien en se fixant 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<sup>e</sup> jour, les C<sub>max</sub> plasmatiques moyennes d'azithromycine observées après l'administration des doses de 500, de 1000 et de 1500 mg atteignaient respectivement 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 proportionnel à la dose et à 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 tels que 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 sérique est proportionnelle à la dose administrée.

Données pharmacocinétiques recueillies chez les adultes.

DOSE ET FORME PHARMACEUTIQUE	Sujets	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	ASC (mcg•h/mL)	t <sub>½</sub> (h)
500 mg/250 mg – comprimé	12 (à jeun)	0,34	2,1	2,49 <sup>a</sup>	-

DOSE ET FORME PHARMACEUTIQUE	Sujets	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	ASC (mcg•h/mL)	t <sub>½</sub> (h)
500 mg/250 mg – comprimé	12 (avec nourriture)	0,41	2,3	2,40 <sup>a</sup>	-
1200 mg/600 mg – comprimé	12 (à jeun)	0,66	2,5	6,8 <sup>b</sup>	40
<sup>a</sup> 0 à 48 h.					
<sup>b</sup> 0 au moment du dernier dosage					

### Absorption

Après son administration par voie orale, l'azithromycine est rapidement absorbée (t<sub>max</sub> : 2 à 3 h), et elle se distribue largement 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 d'azithromycine peuvent être pris avec ou sans nourriture.

### Distribution

La fixation de l'azithromycine aux protéines sériques est inversement proportionnelle à la concentration : de 51 % à 0,02 mcg/mL, elle passe à 7 % à 2,0 mcg/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 telle quelle dans l'urine.

## Populations et cas particuliers

### 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 ajustement de la posologie n'est donc recommandé selon le sexe.

### Insuffisance hépatique

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

### Insuffisance rénale

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'azithromycine ont été étudiées chez 42 adultes (âgés de 21 à 85 ans) atteints d'insuffisance rénale à divers degrés. Par comparaison avec celles observées chez les patients présentant un DFG > 80 mL/min, la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-120}$  moyennes ont augmenté de respectivement 5,1 % et 4,2 % après l'administration par voie orale d'une dose unique de 1000 mg d'azithromycine chez les patients ayant un DFG se situant entre 10 et 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 ayant un DFG < 10 mL/min, par rapport aux sujets ayant un DFG > 80 mL/min.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les flacons et les doses unitaires de comprimés TEVA-AZITHROMYCIN entre 15 °C et 30 °C.

## 12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ce produit pharmaceutique n'est soumis à aucune directive particulière de manipulation.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Azithromycine (azithromycine sous forme monohydratée héméthanolatée)

Dénomination systématique : Héméthanolate monohydraté de 9-désoxo-9a-aza-9a-méthyl-9a-homoérythromycine A

1-Oxa-6-azacyclopentadécan-15-one, 13-[[[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\beta$ -L-ribo-hexapyranosyl)oxy]-2-éthyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,6,8,10,12,14-heptaméthyl-11-[[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)- $\beta$ -D-xylo-hexapyranosyl)oxy]-, [2R(2R\*,3S\*,4R\*,5R\*,8R\*,10R\*,11R\*,12S\*,13S\*,14R\*)]], héméthanolate monohydraté

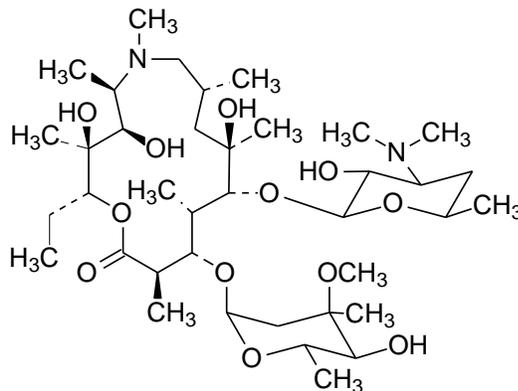
Formule et masse moléculaires :  $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O \cdot \frac{1}{2} C_2H_6O$

Azithromycine monohydratée

héméthanolatée : 790 g/mol

Azithromycine : 749,0 g/mol

Formule de structure :



• H<sub>2</sub>O • ½ EtOH

Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou blanchâtre.  
pKa = 8,48

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.2 Études de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés d'azithromycine de 250 mg — Teva-Azithromycin (Teva Canada Ltée) et Zithromax<sup>MC</sup> (Pfizer Canada Inc.) — mesurés lors d'une étude croisée à double permutation menée à l'insu chez des sujets à jeun ayant reçu, après répartition aléatoire, une dose unique de médicament. Les données de biodisponibilité comparative figurant dans le tableau ci-dessous portent sur les 36 sujets en bonne santé qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

#### Sommaire des données de biodisponibilité comparative

AZITHROMYCIN (1 x 250 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>0-72</sub> (ng•h/mL)	1986,46 2041,65 (24)	2069,64 2140,38 (24)	96,0	89 – 103
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	2312,82 2373,10 (23)	2471,47 2550,37 (21)	93,6	87 – 100
C <sub>max</sub> (ng/mL)	200,26 211,67 (31)	211,41 224,78 (34)	94,8	84 – 107
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	3,16 (37)	3,16 (35)	—	—
t <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	67,67 (20)	70,53 (22)	—	—

<sup>1</sup> Comprimés Teva-Azithromycin, 1 x 250 mg (Teva Canada Ltée).

<sup>2</sup> Zithromax<sup>MC</sup>, 1 x 250 mg (Pfizer Canada Inc.).

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

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<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> et 30<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> et 19<sup>e</sup> jours que l'on a inclus dans la période de traitement. On s'est servi des évaluations obtenues entre les 28<sup>e</sup> et 42<sup>e</sup> jours comme paramètres pour établir si la guérison avait été obtenue.

## Chez l'adulte

### Exacerbation bactérienne aiguë de la bronchite chronique

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

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

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

Taux de guérison clinique par agent pathogène		
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 microorganismes 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*

*Hæmophilus influenzae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Neisseria gonorrhæe*

#### **Autres bactéries**

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydia trachomatis*  
*Mycoplasma pneumoniae*

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

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

#### **Bactéries à Gram positif**

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

#### **Bactérie à Gram négatif**

*Bordetella pertussis*

#### **Bactéries anaérobies**

Espèces de *Peptostreptococcus*  
*Prevotella bivia*

#### **Autres bactéries**

*Ureaplasma urealyticum*  
*Legionella pneumophila*  
*Mycoplasma hominis*

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

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

#### **Épreuves de sensibilité**

Lorsqu'ils sont disponibles, les résultats de l'épreuve de sensibilité *in vitro* relative aux antibiotiques 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 extrahospitaliers. 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'antibiotique le plus efficace.

### Techniques de dilution

Des méthodes quantitatives sont employées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antibiotiques. Ces CMI permettent d'estimer la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. 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 antibiotiques. 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 microorganismes 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> <sup>a</sup>	≤ 4	—	—	≥ 12	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8	≥ 18	14 – 17	≤ 13
Streptocoques, y compris <i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5	1	≥ 2	≥ 18	14 – 17	≤ 13

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

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

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

Un rapport de souche « sensible » (S) indique une inhibition probable de l'agent pathogène si les concentrations d'antibiotique 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 microorganisme 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 aux cas où 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 d'antibiotique atteignent les valeurs habituelles; on doit alors choisir un autre traitement.

### 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 voies orale et intrapéritonéale à des souris et à des rats			
Voie d'administration	Espèce	Sexe	DL <sub>50</sub> (mg de base libre/kg)
Orale	souris	M	3 000
Orale	souris	F	4 000
Orale	rats	M	> 2 000
Orale	rats	F	> 2 000
Orale	rats nouveau-nés	M	> 1 000
Orale	rats nouveau-nés	F	> 1 000
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 minimale 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 celles 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.

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>Administration par voie orale — Animaux adultes</b>					
rat (adulte)	orale (gavage)	50 100 200	10/sexe	36 jours + réversibilité	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.  L'examen histologique des tissus provenant de 6 rats/sexe des groupes à

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>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/20,12 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 sinusoïdes.</p> <p>La phospholipidose se caractérise par l'accumulation de complexes médicaments-lipides dans les lysosomes où ils forment des structures lamellaires ultramicroscopiques caractéristiques 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</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					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.
chien (adulte)	orale (gavage)	25 50 100	3/sexe	36 jours	<p>Aux 2 doses supérieures, on a observé une hausse du taux des transaminases (ALAT et ASAT) proportionnelle à la dose. On a observé une hausse des taux de phosphatase alcaline, de <math>\gamma</math>-GT et de SDH à la dose la plus forte seulement.</p> <p>L'examen histologique des tissus a révélé la présence d'une phospholipidose chez tous les animaux traités. On l'a observée dans 6 organes ou plus chez tous les chiens ayant reçu 100 mg/kg/jour, soit les reins, le foie, la rate, la vésicule biliaire, le thymus, les ganglions lymphatiques mésentériques, l'œsophage, l'utérus et le col ainsi que les ganglions lymphatiques de l'appareil digestif. À faibles doses (25 mg/kg), la phospholipidose se limitait aux organes suivants : rate, vésicule biliaire, thymus, ganglions lymphatiques mésentériques ainsi que ceux de l'iléon et du côlon.</p>
rat (adulte)	orale (gavage)	40 (10 jours de traitement – 10 jours de repos)	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

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
		0 (en mode continu) 10 (en mode continu) 20 (en mode continu)			phospholipidose.
chien (adulte)	orale (gavage)	40 (10 jours de traitement – 10 jours de repos)  0 10 20	4/sexe  4/sexe +2/sexe + 2/sexe	190 jours  + réversibilité 1 mois 2 mois	On a décelé une phospholipidose minime ou légère dans les reins, le foie, la vésicule biliaire, la rate, les ganglions lymphatiques mésentériques, l'œsophage et la prostate chez presque tous les chiens ayant reçu 40 ou 20 mg/kg. Chez les chiens ayant reçu 20 mg/kg/jour durant 6 mois que l'on a sacrifiés 2 mois après le traitement, on a mis en évidence la réversibilité de la phospholipidose dans les reins, le foie et la rate ainsi qu'une phospholipidose minime dans la vésicule biliaire et l'œsophage.
Chien (adulte)	orale (gavage)	30 100	6/sexe	6 mois  2 mois + réversibilité	À la fin du traitement, on a sacrifié un certain nombre d'animaux. On en a sacrifié d'autres (1 chien/sexe/dose), 1 mois (100 mg/kg), 2 mois (30 mg/kg) et 4 mois (100 mg/kg) après le traitement. On a fait l'autopsie des autres animaux 7 mois (30 mg/kg) et 11 mois (100 mg/kg) après le traitement.  On a mis fin à l'administration de la forte dose après 2 mois (61 doses) pour cause d'intolérance. Les modifications du chimisme sanguin, incluant une hausse notable du taux des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LAP, SDH, $\gamma$ -GT) et de l'azote uréique sanguin, de même qu'une légère baisse des paramètres érythrocytaires

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>(globules rouges, hémoglobémie et hématocrite) et la présence de granulocytes éosinophiles atypiques et de lymphocytes vacuolaires, sont revenues à la normale moins de 2 mois après l'arrêt du traitement. La faible dose a été bien tolérée.</p> <p>Parmi les effets proportionnels à la dose sur le pouvoir réfléchissant du <i>tapetum lucidum</i>, on a observé une décoloration dont l'intensité a varié d'à peine perceptible (à faibles doses) à modérée (à fortes doses), une baisse du pouvoir réfléchissant et la disparition de la jonction entre le <i>tapetum lucidum</i> et la choroïde. Après l'arrêt du traitement, la plupart des animaux ont montré une amélioration de ces altérations oculaires; 4 mois après le traitement, on pouvait observer un tissu jonctionnel normal chez les animaux traités à fortes doses. À aucun moment, 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 qui, au niveau de l'œil, touchait le <i>tapetum</i>, les neurones ganglionnaires de la rétine, la granuleuse interne, les plexiformes interne et externe et les péricytes des vaisseaux superficiels rétiens. 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</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>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.</p> <p>Généralement, ces altérations étaient proportionnelles aux concentrations tissulaires du médicament et à la baisse de celles-ci après l'arrêt du traitement. L'analyse biochimique des phospholipides de la rate, du foie, des reins et de la rétine provenant des animaux ayant reçu 30 mg/kg durant 6 mois a révélé une différence par rapport aux animaux témoins uniquement dans la rate, où l'azithromycine a atteint la concentration la plus élevée.</p> <p>Cette analyse démontre que même si la phospholipidose d'origine médicamenteuse est proportionnelle à la dose sur le plan de la distribution tissulaire et de l'intensité, elle n'est pas toxique en soi, mais elle est à l'origine de</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					l'accumulation tissulaire de l'azithromycine.
chien (adulte)	orale (gavage)	30 100	6/sexe	6 mois + réversibilité	Administration intermittente : (10 jours de traitement, 10 jours de repos) durant 5 mois (100 mg), 6 mois (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.
<b>Administration par voie ORALE — Animaux nouveau-nés</b>					
Toxicité subaiguë — RATS nouveau-nés					
rat (nouveau-nés de 4 jours)	orale (gavage)	10 20	10/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas)	On n'a observé aucun signe clinique relié au traitement. Le 7 <sup>e</sup> jour, ainsi que du 13 <sup>e</sup> au 22 <sup>e</sup> jour après la naissance, où les rats ont été sacrifiés, le poids des mâles ayant reçu 20 mg/kg était significativement plus élevé que celui des témoins ayant reçu l'excipient. On a observé une légère augmentation du nombre et de la taille des vacuoles de la région périporte; bien que ce phénomène semble relié au traitement, on n'a pas observé de différences qualitatives entre les animaux traités et les témoins. L'examen histologique n'a révélé aucun signe de phospholipidose.
		40	10/sexe	10 jours (du 4 <sup>e</sup> au 13 <sup>e</sup> jour après la mise bas)	
rat (nouveau-nés de 4 jours)	orale (gavage)	40 60 80	10/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas)	Cette étude avait pour but de déterminer à quelle dose on pouvait déceler des signes de phospholipidose. On n'a observé aucun signe de toxicité et le traitement n'a pas eu de répercussions sur le poids corporel.  À l'issue du traitement, on a décelé des signes évidents de phospholipidose

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					proportionnelle à la dose dans l'épithélium des canaux biliaires des mâles et des femelles, à toutes les doses. Chez la plupart des mâles traités par l'azithromycine, mais non chez les mâles témoins, qui avaient reçu l'excipient, on a pu observer une vacuolisation hépatocytaire, autre signe possible de phospholipidose. Cependant, comme on a noté le même phénomène tant chez les femelles traitées par l'azithromycine que chez celles des groupes témoins, il semblerait que dans cet essai, la vacuolisation hépatocytaire ne soit pas liée à la phospholipidose.
rat (nouveau-nés de 4 jours)	orale (gavage)	100 120 140	10/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas)	<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</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					témoins et elle semblait liée à la phospholipidose. On a en outre observé des signes de phospholipidose myocardique chez la plupart des mâles et des femelles ayant reçu les doses moyennes ou fortes et chez un des mâles ayant reçu la dose faible.
rat (nouveau-nés de 4 jours)	orale (gavage)	30 70 140	20/sexe 10/sexe 10/sexe 20/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas)  et  période de réversibilité de 30 jours pour 10 rats /sexe des groupes ayant reçu 0 ou 140 mg/kg	<p>Cette étude avait pour but de déterminer s'il était possible de confirmer, par des analyses biochimiques (détermination de la concentration des phospholipides dans les tissus), la phospholipidose diagnostiquée antérieurement par microscopie électronique ou photonique, chez les animaux nouveau-nés traités par l'azithromycine.</p> <p>On a sacrifié tous les animaux des groupes à dose faible ou moyenne et la moitié des animaux du groupe à dose forte et de ceux du groupe témoin, à l'âge de 22 jours. On a sacrifié le reste des animaux à l'âge de 52 jours, soit au terme d'une période de réversibilité de 30 jours.</p> <p>Chez les jeunes rats, sacrifiés 24 heures après l'administration de la dernière dose d'azithromycine, la concentration du produit dans le plasma, le foie et le cerveau était proportionnelle à la dose; c'est dans le foie qu'elle était la plus élevée, suivie du cerveau; c'est dans le plasma qu'elle était la plus faible.</p> <p>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</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>plasma, le foie et le cerveau avaient nettement diminué. Alors que l'azithromycine était encore décelable dans le foie et le cerveau, en général, dans le plasma, sa concentration était inférieure au seuil de détection. Bien que, 24 heures après l'administration de la dernière dose, la concentration d'azithromycine dans le foie et le cerveau était élevée, la concentration de phospholipides dans ces mêmes tissus n'était pas plus élevée que chez les rats des groupes témoins, tant à la fin de la période de traitement qu'à la fin de la période de réversibilité d'un mois.</p> <p>L'administration d'azithromycine durant 18 jours à des rats Long-Evans nouveau-nés a produit des signes visibles, au microscope photonique, de phospholipidose (vacuolisation) dans le cytoplasme des hépatocytes et dans les tissus suivants : l'épithélium des canaux biliaires, le myocarde, les muscles lisses du duodénum et de l'utérus et les plexus choroïdes. Ces changements, observés chez les rats sacrifiés un jour après l'administration de la dernière dose (c'est-à-dire à l'âge de 22 jours) étaient surtout évidents chez ceux qui avaient reçu la dose la plus forte et, dans une moindre mesure, sauf en ce qui concerne les canaux biliaires, chez ceux qui avaient reçu la dose moyenne. Chez les animaux ayant reçu la dose la plus faible, un seul rat mâle présentait des signes de</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>phospholipidose, et ce, uniquement dans les canaux biliaires. À l'issue de la période de réversibilité de 30 jours, l'examen des tissus par microscopie photonique n'a révélé aucun signe de phospholipidose chez les animaux ayant reçu la dose la plus forte d'azithromycine.</p> <p>On a donc conclu qu'en dépit des signes histologiques de phospholipidose et des concentrations élevées d'azithromycine trouvées dans les tissus, les organes touchés (foie et cerveau) ne présentaient aucun signe biochimique d'accumulation de phospholipides.</p>
<b>Toxicité subaiguë — CHIENS nouveau-nés</b>					
chien (nouveau-nés de 3 à 5 jours)	orale (gavage)	10 30 60	3/sexe	5 semaines	<p>On a séparé les chiots de leur mère 2 heures avant l'administration du traitement et on les a replacés dans la litière immédiatement après. On les a pesés tous les jours, et on a noté les paramètres de leur développement (ouverture des yeux, percée des canines de la mâchoire supérieure, redressement des oreilles et moment où le chiot s'écarte des autres). Avant l'étude, puis aux 14<sup>e</sup> et 28<sup>e</sup> ou 30<sup>e</sup> jours de celle-ci, on a prélevé des échantillons de sang, afin de dresser un portrait clinico-pathologique de chaque animal. On en a prélevé également pour déterminer la concentration plasmatique de l'azithromycine, les 2<sup>e</sup> et 22<sup>e</sup> ou 24<sup>e</sup> jours. À la fin du traitement, on a procédé à un examen ophtalmologique. Le 35<sup>e</sup> ou 37<sup>e</sup> jour, on a anesthésié, saigné, et autopsié</p>

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

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					cytoplasme, par suite d'un gonflement des bâtonnets du <i>tapetum</i> et d'une dissolution de ceux-ci, ainsi qu'une dégénérescence et une nécrose des cellules épithéliales tapissant la vésicule biliaire. Ce dernier phénomène s'est produit seulement aux doses moyenne et forte. Vingt-quatre (24) heures après la dernière dose, la concentration d'azithromycine dans les tissus était beaucoup plus élevée que dans le plasma, l'ordre d'importance des concentrations moyennes étant : plasma = cerveau < yeux < reins < foie = rate.
chien (nouveaux-nés de 3 à 5 jours)	orale (gavage)	10 30 60	4/sexe	11 jours	<p>À la fin de la période de traitement, on a autopsié deux chiots/sexe/ groupe. On a gardé le reste des animaux en vie un mois de plus, sans leur administrer de médicament, avant de les autopsier.</p> <p>On n'a observé aucun effet du traitement sur les paramètres du développement, le poids des animaux ou des organes, ni sur les résultats des analyses sanguines et biochimiques. À la fin du traitement, l'examen au microscope a révélé des signes de phospholipidose dans la rate des chiots ayant reçu des doses de 30 ou de 60 mg/kg/jour 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</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>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/jour. Les chiots ayant reçu des doses de 30 ou de 60 mg/kg/jour, présentaient toujours des signes de phospholipidose, quoique à une fréquence et à un degré moindre que ceux qui avaient été sacrifiés à la fin du traitement.</p> <p>À l'issue de la période de repos d'un mois, la concentration tissulaire d'azithromycine dans le foie, les reins et la rate correspondait à environ 1,5 % de celle observée à la fin du traitement, signe que l'azithromycine était en voie d'être éliminée de ces organes. On n'a pas pu évaluer le taux d'élimination de l'azithromycine de la rétine au cours de cette étude. Toutefois, le fait que la phospholipidose se soit révélée réversible porte à croire que l'azithromycine était en voie d'élimination de la rétine.</p>
chien (nouveau-nés de 3 à 5 jours) et 25 jours	orale (gavage)	10 60	4/sexe (3 à 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 nouveau-nés. À la fin de la période de traitement, on a sacrifié 2 chiens de chaque sexe, parmi les chiens âgés de 3 à 5 jours, et tous les chiens plus âgés. On a gardé le reste des chiens un mois de

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>plus, sans traitement, pour vérifier l'élimination de l'azithromycine de la rétine.</p> <p>On n'a observé aucun effet du traitement sur les paramètres du développement, sur le poids des animaux ni sur les résultats des analyses sanguines et biochimiques. La concentration moyenne d'azithromycine dans le sang était fonction de la dose et elle a augmenté entre le 2<sup>e</sup> et le 11<sup>e</sup> jour. La concentration d'azithromycine dans le foie, ainsi que dans la choroïde et la rétine de tous les animaux était fonction de la dose; en général, elle était plus élevée chez les chiens âgés de 0,3 à 5 jours. La concentration d'azithromycine dans la choroïde et la rétine était inférieure à celle observée lors de l'étude précédente (WEL 90-252), mais elle était dans les limites prévues d'après les études antérieures; par ailleurs, la concentration d'azithromycine dans le foie était similaire à celle observée lors des études précédentes et conforme aux résultats prévus. À l'issue de la période de repos d'un mois, les concentrations tissulaires d'azithromycine avaient diminué et se situaient dans les limites prévues.</p>
<b>Administration INTRA VEINEUSE — animaux adultes</b>					
rat (adulte)	i.v.	10 20  20 (tous les 2 jours)	10/sexe	14 jours	Aucun effet indésirable.
chien (adulte)	i.v.	10 20  10 (tous les	3/sexe	14 jours	Aucun effet indésirable à 3 exceptions près dans les 2 premiers groupes.

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

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>TOXICOLOGIE EXPLORATOIRE SPECIFIQUE</b>					
rat	orale (gavage)	10 0 40 200 chloroquine : 25	5/sexe 10/sexe  10/sexe	5 jours	Afin d'évaluer la réversibilité, on a interrompu durant 23 jours le traitement des rats (5/sexe/groupe) recevant 40 ou 200 mg/kg d'azithromycine ou de la chloroquine. On n'a observé aucune élévation des taux tissulaires de phospholipides ni de nécrose hépatique. On a observé des éléments myéliniques dans le foie, les canaux biliaires et l'épithélium pigmentaire de la rétine. Chez un animal du groupe-chloroquine, on a observé quelques éléments myéliniques dans les cellules ganglionnaires de la rétine.
rat	orale (gavage)	0 200	10/sexe	42 jours	On a décelé une concentration de phospholipides nettement supérieure à celle des témoins dans le foie, les reins, la rate et les lymphocytes ( $p < 0,05$ ).
chien	orale (gavage)	0 azithromycine : 10 40 200  Chloroquine : 15	1/sexe 2/sexe   1/sexe	5 jours	Dans l'ensemble des expériences, on a décelé la plus forte concentration tissulaire d'azithromycine (> 4 000 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.

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					L'azithromycine a entraîné la formation d'éléments myéliniques dans les cellules ganglionnaires de la rétine à un degré variant d'infime, à la dose de 10 mg/kg, à modéré à la dose de 200 mg/kg. Cet effet a été moins marqué qu'avec 15 mg/kg de chloroquine, laquelle a entraîné un degré élevé de formation d'éléments myéliniques dans les cellules ganglionnaires de la rétine.
chien	orale (gavage)	0 azithromycine : 30 érythromycine : 400	1/sexe 2/sexe  2/sexe	5 jours	On a inclus des périodes de rétablissement de 22 et 36 jours dans le cas des animaux ayant reçu de l'azithromycine (1/sexe/période). On a décelé une hausse du taux de phospholipides tissulaires dans le foie, uniquement chez les animaux ayant reçu de l'érythromycine. On a décelé un degré infime d'éléments myéliniques ou de lysosomes hypertrophiés dans les cellules ganglionnaires de la rétine, dans le foie et dans les plexus choroïdes chez les animaux du groupe-azithromycine et dans le foie des chiens du groupe-érythromycine. À la fin des périodes de rétablissement, on a constaté une nette réduction de la concentration médicamenteuse et la disparition des éléments myéliniques dans le foie ou les plexus choroïdes.
chien	orale (gavage)	érythromycine : 400	2/sexe	5 jours	On a sacrifié les chiens immédiatement après la dernière dose. À l'autopsie, on a observé quelques éléments myéliniques dans les cellules ganglionnaires de la rétine chez un animal.
chien	orale	azithromycine :		35 à 36 jours	L'examen ophtalmologique n'a révélé aucune altération chez

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS	
Sans <i>tapetum lucidum</i>		0 100	3 (2 m., 1 f.) 3 (2 f., 1 m.)		<p>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.</p> <p>D'autres altérations observées chez les 2 groupes sont comparables à celles des études antérieures avec la même dose.</p>	
Avec <i>tapetum lucidum</i>		0 100	3 (2 m., 1 f.) 3 (2 f., 1 m.)			
<b>TOXICOLOGIE SPÉCIFIQUE</b>						
lapin	i.m.	0 200 400 (dose unique)	3/sexe	3 jours et 7 jours (observation)		L'injection des 2 doses d'azithromycine en solution a provoqué des signes de douleur intense. Ces signes ont disparu en l'espace de 2 à 4 jours. L'autopsie des animaux sacrifiés 3 ou 7 jours après l'injection a révélé des altérations marquées du tissu sous-cutané et du tissu musculaire. Après 7 jours, les altérations causées par l'injection de 1 mL étaient nettement moins prononcées que celles de l'injection de 2 mL.
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	

ESPÈCE	VOIE D'ADMIN.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					qu'un très faible effet irritant.

## Toxicologie relative à la reproduction

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>FERTILITÉ ET PERFORMANCE DE REPRODUCTION</b>					
rat	orale (gavage)	0 10 20	15 m./dose 30 f./dose	64 à 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 à 66 jours	On a administré le médicament aux femelles 15 jours avant l'accouplement et de façon continue durant les 3 semaines du rut. On a également constaté une baisse du taux de gestation dans le groupe traité (67 % comparativement à 100 % dans le groupe témoin).
<b>EFFET SUR LA FERTILITÉ DES MALES OU DES FEMELLES</b>					
rat	orale	0 30	40 m./dose 80 f./dose (animaux fertiles)	64 jours (mâles)  voir ci-contre (femelles)	<p>On a administré le médicament aux femelles 15 jours avant l'accouplement et de façon continue durant les 3 semaines du rut. On a accouplé les animaux comme suit :</p> <p>Groupe 1 : On a accouplé les mâles traités avec les femelles traitées.            Groupe 2 : On a accouplé les mâles traités avec les femelles témoins.            Groupe 3 : On a accouplé les mâles témoins avec les femelles traitées.            Groupe 4 : On a accouplé les mâles témoins avec les femelles témoins.</p> <p>On a obtenu les taux de gestation suivants : groupe 1 :</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					84 %; groupe 2 : 89 %; groupe 3 : 90 %; groupe 4 : 96 %. Dans le groupe où mâles et femelles ont reçu de l'azithromycine (groupe 1), le taux de gestation a été significativement inférieur sur le plan statistique à celui du groupe témoin. Le taux de gestation de 84 % de ce groupe était toutefois supérieur à celui des deux études précédentes et il se situait dans les limites observées à long terme chez les témoins. Les taux presque identiques des groupes 2 et 3 (89 et 90 %) ne plaident pas en faveur d'un effet exclusif sur l'un ou l'autre sexe comme étant la cause de la baisse apparente du taux de gestation.

### Toxicologie relative au développement

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
souris	orale (gavage)	0 10 20 40	20	du 6 <sup>e</sup> au 13 <sup>e</sup> jour de gestation	L'azithromycine n'a pas eu d'effet toxique sur les mères ni sur les fœtus et l'on n'a décelé aucun signe de tératogenèse.
souris	orale (gavage)	0 50 100 200	20	du 6 <sup>e</sup> au 13 <sup>e</sup> jour de gestation	L'azithromycine n'a pas eu d'effet toxique sur les mères ni sur les fœtus et l'on n'a décelé aucun signe de tératogenèse.
rat	orale (gavage)	0 10 20 40	20	du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour de gestation	L'azithromycine n'a pas eu d'effet toxique sur les mères ni sur les fœtus et l'on n'a décelé aucun signe de tératogenèse.
rat	orale (gavage)	0 50 100 200	20	du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour de gestation	L'azithromycine n'a pas eu d'effet toxique sur les mères ni sur les fœtus. Les doses de 100 et de 200 mg/kg ont entraîné un léger retard du gain de poids chez les mères et du processus d'ossification chez les fœtus. Le médicament ne

					s'est pas révélé tératogène ni toxique pour l'embryon aux 3 paliers posologiques. On peut considérer la dose de 50 mg/kg comme la dose-limite sans effets notables.
EFFETS PÉRINATAUX/POSTNATAUX					
Rat	orale (gavage)	10 20 40	15	voir ci-contre	L'azithromycine administrée du 15 <sup>e</sup> jour p.i. <sup>†</sup> jusqu'à la fin de la gestation et tout au long de la lactation n'a pas eu d'effet toxique sur les mères. Elle n'a pas affecté non plus le développement prénatal et postnatal des ratons. † p.i. : post-insémination
rat	orale (gavage)	0 50 100 200	20	voir ci-contre	L'azithromycine administrée du 15 <sup>e</sup> jour p.i. <sup>†</sup> jusqu'à la fin de la gestation et tout au long de la lactation n'a pas eu d'effet toxique sur les mères. On a observé une légère baisse du gain de poids et du développement postnatal des ratons que l'on a associé à la taille de la portée et non au médicament. On n'a observé aucune anomalie viscérale ou externe associée au médicament. † p.i. : post-insémination

### Études néonatales

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
rat	orale	0 10 20 40	10/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas) 10 jours (du 4 <sup>e</sup> au 13 <sup>e</sup> jour après la mise bas)	On n'a décelé aucun signe de toxicité ni de phospholipidose.
rat	orale (gavage)	0 40 60 80	5/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas)	L'azithromycine a entraîné une phospholipidose visible au microscope et proportionnelle à la dose, uniquement dans l'épithélium des voies biliaires

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					chez les mâles et les femelles.
rat	orale (gavage)	0 100 120 140	5/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas)	En plus d'affecter l'épithélium de la vésicule biliaire chez tous les animaux, l'azithromycine a entraîné une phospholipidose dans le myocarde visible au microscope chez la plupart des rats des groupes à doses élevées et moyennes, ainsi que chez un seul mâle du groupe à faibles doses. On a observé chez quelques animaux de chaque groupe de traitement une vacuolisation hépatocytaire plus importante que chez les rats n'ayant reçu que les excipients; il s'agirait d'une manifestation de la phospholipidose causée par le médicament.
rat	orale (gavage)	30 70 0 140	10/sexe  20/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas) + réversibilité	La croissance et le développement de tous les animaux (traités et témoins) se sont révélés normaux. Tous les animaux de chaque groupe ont été exposés de façon systématique à l'azithromycine comme le démontre la concentration du médicament mesurée dans le plasma, le foie et le cerveau des rats, 24 heures après la dernière dose. À ce moment précis, la concentration d'azithromycine dans le cerveau et, particulièrement, dans le foie dépassait largement la concentration plasmatique. Trente et un jours après la dernière dose, on pouvait encore déceler de l'azithromycine dans le foie et le cerveau de tous les rats traités à fortes doses (140 mg/kg/jour) du groupe d'étude sur la réversibilité, mais la concentration plasmatique était généralement sous la limite de taux décelable

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>(&lt; 0,01 mcg/mL). En outre, la concentration d'azithromycine dans le foie, le cerveau et le plasma était nettement inférieure à celle mesurée 1 jour après la dernière dose. Malgré la concentration élevée d'azithromycine mesurée dans le foie et le cerveau, 24 heures après la dernière dose, le taux de phospholipides mesuré dans ces tissus chez les rats traités était généralement similaire à celui des rats témoins ayant reçu les excipients, à la fin de la période de traitement ainsi qu'après 1 mois de rétablissement.</p> <p>Chez les animaux sacrifiés le lendemain de la dernière dose, soit 22 jours après la mise bas, l'examen au microscope photonique a révélé une phospholipidose dans les tissus suivants : épithélium des voies biliaires, cytoplasme des hépatocytes, myocarde, muscle lisse du duodénum et de l'utérus ainsi que plexus choroïdes. Dans le groupe à faibles doses, on a observé une phospholipidose dans les voies biliaires chez un seul mâle.</p> <p>Après une période de rétablissement de 30 jours, l'examen au microscope photonique ne révélait plus aucun signe de phospholipidose chez les animaux ayant reçu de fortes doses.</p>

## Carcinogénicité

On n'a pas mené d'essais de toxicologie à long terme dans le but d'évaluer les effets cancérigènes 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 Pétri (des concentrations supérieures inhibent la croissance bactérienne) en présence et en l'absence d'enzymes microsomiales hépatiques provenant de rats ou de souris traités par une substance inductrice, l'aroclor. On a effectué d'autres études au moyen des mêmes souches de *Salmonella* et d'urine de souris ayant reçu de l'azithromycine par voie orale à des doses atteignant 200 mg/kg.

**Analyse de mutagenèse sur des cellules mammaliennes :** On a analysé la capacité de l'azithromycine d'induire des mutations génétiques au niveau du locus porteur du code pour la thymidine kinase sur des cellules de lymphome de souris de la lignée L5178Y, à des concentrations variant entre 36 et 360 mcg/mL jusqu'au seuil de cytotoxicité, avec et sans enzymes microsomiales 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 microsomiales 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 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE**

1. Monographie de ZITHROMAX® (comprimés de 250 mg et de 600 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 270217, Pfizer Canada SRI, (27 avril 2023).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

**VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

### **P<sup>r</sup>TEVA-AZITHROMYCIN**

#### **Comprimés d'azithromycine**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-AZITHROMYCIN**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-AZITHROMYCIN**.

#### **À quoi TEVA-AZITHROMYCIN sert-il?**

TEVA-AZITHROMYCIN est un antibiotique utilisé chez l'adulte pour le traitement des infections suivantes causées par **certaines microorganismes**, lorsqu'elles sont d'intensité **légère ou 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 TEVA-AZITHROMYCIN 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 TEVA-AZITHROMYCIN en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation abusive ou inappropriée de TEVA-AZITHROMYCIN peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par TEVA-AZITHROMYCIN (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 TEVA-AZITHROMYCIN agit-il?**

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

#### **Quels sont les ingrédients de TEVA-AZITHROMYCIN?**

Ingrédient médicinal : Azithromycine (sous forme monohydratée hémiéthanolatée).

Ingrédients non médicinaux : AD&C bleu n° 2, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, amidon de maïs prégélifié, citrate de triéthyle, croscarmellose sodique, D&C rouge n° 27, dioxyde de titane, gallate de propyle, hypromellose, laurylsulfate de sodium, phosphate dicalcique anhydre,

polydextrose, polyéthylène glycol, poudre d'hydroxytoluène butylé, silice colloïdale, stéarate de magnésium, talc et triacétine.

**TEVA-AZITHROMYCIN est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés de 250 mg.

**Vous ne devez pas prendre TEVA-AZITHROMYCIN si :**

- vous avez déjà eu des problèmes de foie après avoir pris de l'azithromycine;
- vous êtes hypersensible (allergique) à l'azithromycine, à un antibiotique de la famille des macrolides (y compris l'érythromycine) ou de la classe des kétolides, ou à tout autre ingrédient de TEVA-AZITHROMYCIN (voir « **Quels sont les ingrédients de TEVA-AZITHROMYCIN?** »).

**Avant de prendre TEVA-AZITHROMYCIN, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier 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 croyez l'être;
- vous allaitez ou vous avez l'intention d'allaiter. L'azithromycine est excrétée dans le lait maternel. On ignore si TEVA-AZITHROMYCIN peut faire tort au bébé. Parlez-en à votre médecin;
- vous avez déjà été atteint de troubles touchant le foie ou les reins;
- votre système immunitaire est faible;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament, y compris un antibiotique comme l'érythromycine;
- vous souffrez de myasthénie grave (une maladie neuromusculaire auto-immune d'évolution chronique qui entraîne une faiblesse musculaire).

**Autres mises en garde pertinentes**

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

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

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-AZITHROMYCIN :**

- Warfarine (ou tout autre 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 pour traiter les troubles cardiaques);
- Colchicine (utilisée pour le traitement de 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 TEVA-AZITHROMYCIN.

### **Utilisation de TEVA-AZITHROMYCIN**

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

TEVA-AZITHROMYCIN peut être pris avec des aliments ou non.

### **Dose habituelle chez l'adulte**

Si votre médecin vous a prescrit **un traitement de 3 jours par les comprimés TEVA-AZITHROMYCIN à 250 mg** contre la bronchite :

Du 1<sup>er</sup> au 3<sup>e</sup> jour, prenez deux comprimés par jour.

Si votre médecin vous a prescrit **un traitement de 5 jours par les comprimés TEVA-AZITHROMYCIN à 250 mg** contre une infection des voies respiratoires ou un type d'infection de la peau :

Le 1<sup>er</sup> jour, prenez deux comprimés en une seule fois.

Du 2<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> jour, prenez un comprimé par jour.

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

Le 1<sup>er</sup> jour : prendre 4 comprimés en une seule prise.

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

Le 1<sup>er</sup> jour : prendre 8 comprimés en une seule prise.

### **Surdosage**

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-AZITHROMYCIN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée**

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

### **Effets secondaires possibles de TEVA-AZITHROMYCIN**

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-AZITHROMYCIN. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- diarrhée ou selles liquides;
- maux de ventre;
- nausée;
- vomissements;
- maux de tête.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Colite à <i>Clostridioides difficile</i> (inflammation de l'intestin) :</b> Diarrhée grave (selles très liquides ou qui contiennent du sang), accompagnée ou non de fièvre ou de douleur ou sensibilité abdominale			✓
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Battements cardiaques anormaux :</b> Cœur qui bat fort dans la poitrine, battements cardiaques anormaux, étourdissements ou sensation de faiblesse			✓
<b>Réaction allergique grave :</b> Difficulté à respirer, enflure du visage, de la bouche, de la gorge et du cou, éruption cutanée importante ou ampoules			✓
<b>Trouble du foie :</b> Douleurs à l'abdomen, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée			✓
<b>Myasthénie grave :</b> Faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer ou à avaler, respiration difficile		✓	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, mentionnez-le à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets indésirables**

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

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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**

Conservez TEVA-AZITHROMYCIN entre 15 °C et 30 °C.

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

### **Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-AZITHROMYCIN :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto, Ontario M1B 2K9.

Dernière révision : 1<sup>er</sup> novembre 2023