

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrAG-Azithromycin**

Comprimés de dihydrate d'azithromycine

Comprimés, 250 mg et 600 mg d'azithromycine (sous forme de dihydrate d'azithromycine),  
Voie orale

norme du fabricant

Antibiotique

Angita Pharma Inc.  
1310 rue Nobel  
Boucherville, Québec  
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation initiale :  
10 septembre 2018

Date de révision :  
7 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 285823

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">4.1 Considérations posologiques, atteinte rénale</a>	2024-05
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes</a>	2024-05

## TABLEAU DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.2 Personnes âgées .....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	13
7.1.1 Femmes enceintes .....	13
7.1.2 Allaitement .....	13
7.1.4 Personnes âgées .....	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>15</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	15
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques .....	15
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	19
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché .....	20
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>22</b>

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	22
9.4	Interactions médicament-médicament.....	22
9.5	Interactions médicament-aliment.....	28
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	29
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	29
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>29</b>
10.1	Mode d'action .....	29
10.2	Pharmacodynamie .....	29
10.3	Pharmacocinétique .....	29
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>32</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>32</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>33</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>33</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>33</b>
14.2	Études de biodisponibilité comparatives .....	33
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>41</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>45</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>72</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>73</b>

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

### 1 INDICATIONS

#### **AG-Azithromycin pour la voie orale**

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

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

#### **Chez l'adulte**

##### **Pharyngite et amygdalite :**

La pharyngite et l'amygdalite dues à *Streptococcus pyogenes* (streptocoque  $\beta$ -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. Le dihydrate d'azithromycine permet généralement d'éliminer efficacement les souches sensibles de streptocoques de l'oropharynx; on n'a pas encore déterminé toutefois si le dihydrate d'azithromycine peut prévenir le rhumatisme articulaire aigu, une affection consécutive à la pharyngite streptococcique.

##### **Surinfections des bronchopneumopathies chroniques obstructives :**

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

##### **Pneumonie extrahospitalière :**

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

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

nécessitant une hospitalisation, âge avancé ou affaiblissement et affections sous-jacentes notables pouvant compromettre la capacité de lutter contre l'infection (notamment, chez les patients immunodéprimés et ceux atteints d'asplénie fonctionnelle).

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

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

#### **Infections génito-urinaires :**

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

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

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

AG-Azithromycin est administré à une dose hebdomadaire de 1200 mg, seul ou en association avec de la rifabutine à la dose recommandée, est indiqué pour la prévention des infections disséminées à *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) chez les personnes souffrant d'une infection à VIH à un stade avancé (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

### **1.2 Personnes âgées**

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

## **2 CONTRE-INDICATIONS**

AG-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, dont les kétolides, ou à toute substance entrant dans la composition du produit ou du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

En raison de caractéristiques pharmacocinétiques différentes, il n'y a pas de bioéquivalence ni de substitution possible entre les présentations de dihydrate d'azithromycine à libération immédiate pour la voie orale et l'azithromycine à libération prolongée.

#### Atteinte hépatique

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

#### Atteinte rénale

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

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### AG-Azithromycin pour la VOIE ORALE

##### ADULTES

##### **ADMINISTRATION et ALIMENTATION :**

**COMPRIMÉS :** Les comprimés d'AG-Azithromycin peuvent être administrés avec ou sans nourriture.

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

La posologie recommandée d'AG-Azithromycin pour le traitement des personnes âgées de 16 ans ou plus atteintes d'une surinfection de bronchopneumopathie chronique obstructive d'intensité légère à modérée causée par les micro-organismes indiqués est de 500 mg par jour durant 3 jours ou de 500 mg en une seule prise le 1<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 recommandée d'AG-Azithromycin 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 micro-organismes 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 recommandée d'AG-Azithromycin pour le traitement des ulcérations génitales attribuables à *Hæmophilus ducreyi* (chancre mou) et de l'urétrite ou de la cervicite non gonococciques causées par *Chlamydia trachomatis* est la suivante : une dose orale unique de 1 g (1000 mg). Cette dose peut être administrée sous forme de 4 comprimés à 250 mg.

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

#### **PRÉVENTION DES INFECTIONS DISSÉMINÉES À *MYCOBACTERIUM AVIUM-INTRACELLULAIRE* (MAI)**

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

#### **4.5 Dose oubliée**

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

### **5 SURDOSAGE**

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

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

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

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

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	comprimés de 250 mg et 600 mg d'azithromycine (sous forme de dihydrate d'azithromycine)	Amidonprégélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, eau purifiée, laurylsulfate de sodium, phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium. Enrobage : hypromellose, lactose, dioxyde de titane et triacétine. Seuls les comprimés de 250 mg contiennent de laque d'aluminium rouge D&C n° 30 dans l'enrobage.

**Comprimés AG-Azithromycin de 250 mg** : sont de couleur rose, en forme de capsule modifiée biconvexe, portant la gravure « A250 » sur une face et rien sur l'autre face, contenant une quantité de dihydrate d'azithromycine équivalente à 250 mg d'azithromycine.

Les comprimés sont disponibles en bouteilles blanches (polyéthylène de haute densité) de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 6 comprimés par boîte.

**Comprimés AG-Azithromycin de 600 mg** : sont blancs, en forme de capsule modifiée biconvexe, portant la gravure « A600 » sur une face et rien sur l'autre face, contenant une quantité de dihydrate d'azithromycine équivalente à 600 mg d'azithromycine.

Les comprimés sont disponibles en flacons blancs (polyéthylène de haute densité) de 30 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

- Il faut éviter d'utiliser en concomitance de l'azithromycine et des dérivés de l'ergot de seigle, car les macrolides peuvent déclencher une intoxication à l'ergot. Une intoxication aiguë à l'ergot se caractérise par des angiospasmés périphériques sévères, une ischémie des membres, une dysesthésie et de possibles effets sur le système nerveux central. L'emploi d'azithromycine avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicament-médicament. Veuillez consulter la rubrique [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) pour plus de précisions sur les interactions médicamenteuses possibles ou confirmées.



- Comme lors de tout traitement antibiotique, il est conseillé d'être à l'affût de signes de surinfection due à des micro-organismes non sensibles au médicament, y compris les champignons.
- On déconseille d'administrer l'azithromycine par la voie intramusculaire : tout épanchement du médicament dans les tissus peut entraîner des lésions.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

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

### **Appareil cardiovasculaire**

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

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

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

d'arythmies; un prolongement de l'intervalle QT, qui est revenu à la normale après l'arrêt du traitement, chez un enfant prenant une dose thérapeutique d'azithromycine (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque](#)).

## **Système endocrinien et métabolisme**

### Dyslipidoses

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

### Intolérance aux glucides

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

## **Appareil digestif**

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

### Infection à *Clostridium difficile*

On a signalé des cas d'infection à *Clostridium difficile* à la suite de l'emploi de nombreux antibiotiques, y compris l'azithromycine. Les manifestations peuvent aller de la diarrhée légère à la colite mortelle. Il convient de songer à ce diagnostic en présence de diarrhée ou de symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou en présence d'une perforation du côlon consécutive à l'administration d'un antibiotique. On a observé que cette affection se manifestait dans les 2 mois suivant l'administration des antibiotiques.

Le traitement par un antibiotique peut perturber la flore normale du côlon et favoriser ainsi la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* sécrète deux toxines (A et B) qui sont à l'origine de la maladie. L'affection peut être responsable d'une importante morbimortalité. Elle peut être réfractaire au traitement antimicrobien.

Les mesures thérapeutiques appropriées doivent être instaurées si on confirme ou soupçonne une infection à *Clostridium difficile*. Les formes légères cèdent généralement à l'interruption du traitement antibiotique inactif contre *Clostridium difficile*. Pour les formes modérées ou sévères, diverses mesures peuvent être envisagées : administration de liquides et d'électrolytes, suppléments de protéines, traitement par un antibiotique efficace contre *Clostridium difficile*. Si

la situation clinique l'indique, une évaluation chirurgicale peut être entreprise, car certains cas sévères peuvent commander une intervention chirurgicale (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*).

### **Système sanguin et lymphatique**

Une neutropénie sévère (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 sévère. L'efficacité et l'innocuité de l'azithromycine n'ont pas été étudiées chez des patients présentant une neutropénie sévère.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prudence s'impose lorsqu'il s'agit de prescrire des préparations d'AG-Azithromycin destinées à la voie orale à des patients présentant une altération de la fonction hépatique. L'azithromycine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (*voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)*).

### **Hépatotoxicité**

Des cas d'anomalies de la fonction hépatique, d'hépatite, d'ictère cholestatique, de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique ont été signalés, certaines de ces réactions ayant entraîné la mort. On a rapporté de rares cas de nécrose hépatique aiguë ayant nécessité une transplantation hépatique ou ayant causé la mort chez des patients qui suivaient un traitement à l'azithromycine par voie orale. Le traitement par l'azithromycine doit être arrêté immédiatement en présence de signes et de symptômes d'hépatite (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*).

### **Système immunitaire**

Des réactions allergiques peuvent survenir pendant ou peu après un traitement de dihydrate d'azithromycine. Malgré un traitement initial efficace des symptômes d'allergie, ces derniers sont réapparus dès l'abandon du traitement symptomatique chez certains patients, même s'ils ne prenaient plus d'azithromycine; leur état a requis de longues périodes de surveillance et un traitement symptomatique. En cas de réaction allergique, on devrait donc interrompre l'administration de l'antibiotique et établir un traitement approprié. Les médecins doivent tenir compte du fait que les symptômes d'allergie peuvent réapparaître lorsqu'on interrompt le traitement symptomatique.

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

Selon le cas, il peut être nécessaire de surveiller les intervalles QT ou QTc durant le traitement par AG-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 du dihydrate d'azithromycine en présence de dysfonction rénale. Aucun réglage posologique n'est recommandé pour les patients dont la filtration glomérulaire (FG) se situe entre 10 et 80 mL/min. Par contre, la prudence est de mise chez les patients dont la FG est inférieure à 10 mL/min. Cette précaution découle des résultats d'une étude clinique sur les comprimés d'azithromycine à libération immédiate, au cours de laquelle, chez les patients ayant une FG < 10 mL/min, la moyenne de la C<sub>max</sub> et l'exposition générale à l'azithromycine avaient augmenté considérablement (de 61 % et 35 %, respectivement), tout comme l'incidence d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal (8 des 19 sujets concernés). Chez les patients dont la FG se situait entre 10 et 80 mL/min, la concentration sérique d'azithromycine n'était que légèrement supérieure à celle des patients ayant une fonction rénale normale.

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

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

- **Fertilité**

Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée à ce sujet chez les humains. Au cours des études de fertilité réalisées chez le rat, on a observé une diminution du taux de gravidité à la suite de l'administration d'azithromycine. On ignore la valeur prédictive de ces données pour l'humain (*voir* [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### **Sensibilité et résistance**

Prescrire du dihydrate d'azithromycine à un patient en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et accroît le risque d'apparition de souches résistantes.

### **Peau**

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

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

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

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

Durant des essais chez le rat et la souris, où des doses pouvant atteindre 200 mg/kg/jour (modérément toxiques pour la mère) ont été administrées, on a observé des effets chez le rat à la dose de 200 mg/kg/jour, durant les périodes de croissance prénatale (retard de l'ossification) et postnatale (diminution de la viabilité, retard de l'apparition des repères de croissance, différence de performance aux tests d'apprentissage). La dose de 200 mg/kg/jour représente la moitié, chez la souris, et la totalité, chez le rat, de la dose unique administrée par voie orale aux adultes (2 g), en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>. Au cours de ces études, les données pharmacocinétiques associées à la dose de 200 mg/kg/jour ont montré que l'azithromycine traverse la barrière placentaire et se distribue dans les tissus du fœtus, où elle atteint de 5 à 9 fois la C<sub>max</sub> plasmatique de la mère, qui est de 2 µg/mL (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### 7.1.2 Allaitement

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

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

#### **7.1.4 Personnes âgées**

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

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

La plupart des effets indésirables observés au cours des essais cliniques comparatifs avec placebo, effectués chez des enfants et des adultes recevant du dihydrate d'azithromycine par voie orale, se sont révélés bénins et transitoires. Environ 0,7 % des adultes (n = 3 812) et des enfants (n = 2 878) ayant reçu des doses multiples de dihydrate d'azithromycine pendant 5 jours ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables associés au produit. Parmi les adultes ayant reçu du dihydrate d'azithromycine par la voie intraveineuse, 1,2 % des sujets atteints d'une PEH et 2 % des sujets atteints d'une infection génitale haute ont dû abandonner le traitement. Le taux d'abandon a été légèrement plus élevé chez les patientes atteintes d'une infection génitale haute qui recevaient du métronidazole en concomitance (4 %).

Chez des adultes ayant reçu 500 mg/jour d'azithromycine durant 3 jours, le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables associés au traitement a été de 0,4 %. Durant les essais cliniques au cours desquels des enfants ont reçu 30 mg/kg d'azithromycine par voie orale, soit en une dose unique (n = 487) ou sur une période de 3 jours (n = 1 729), le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables a été d'environ 1 %.

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 de taux des transaminases ou de la phosphatase alcaline chez des patients adultes qui recevaient du dihydrate d'azithromycine par la voie intraveineuse. Parmi les effets indésirables potentiellement dangereux associés au traitement, on compte l'œdème angioneurotique et l'ictère cholestatique, qui se sont produits chez moins de 1 % des patients.

### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

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

#### **Traitement par voie orale chez l'adulte**

##### **Traitements comportant des doses multiples :**

Les effets indésirables associés au traitement les plus fréquents chez les adultes ayant reçu des doses multiples de dihydrate 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 :

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

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

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

**Traitement comportant une dose unique de 2 grammes :**

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

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

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



**Fréquence<sup>1</sup> (%) des effets indésirables\*\* associés au traitement\* chez les patients infectés par le VIH recevant un traitement préventif contre les infections disséminées à MAI**

	Étude n° 155		Étude n° 174		
	Placebo (n=91)	Azithromycine 1200 mg par semaine (n = 89)	Azithromycine 1200 mg par semaine (n = 233)	Rifabutine 300 mg par jour (n = 236)	Azithromycine et rifabutine (n = 224)
Durée moyenne du traitement (jours)	303,8	402,9	315	296,1	344,4
Abandon du traitement (%)	2,3	8,2	13,5	15,9	22,7
<b>SYSTÈME NERVEUX AUTONOME</b>					
Sécheresse de la bouche	0	0	0	3,0	2,7
<b>SYSTÈME NERVEUX CENTRAL</b>					
Étourdissements	0	1,1	3,9	1,7	0,4
Céphalées	0	0	3,0	5,5	4,5
<b>APPAREIL DIGESTIF</b>					
Diarrhée	15,4	52,8	50,2	19,1	50,9
Selles molles	6,6	19,1	12,9	3,0	9,4
Douleurs abdominales	6,6	27	32,2	12,3	31,7
Dyspepsie	1,1	9	4,7	1,7	1,8
Flatulence	4,4	9	10,7	5,1	5,8
Nausées	11	32,6	27,0	16,5	28,1
Vomissements	1,1	6,7	9,0	3,8	5,8
<b>DIVERS</b>					
Fièvre	1,1	0	2,1	4,2	4,9
Fatigue	0	2,2	3,9	2,1	3,1
Malaise	0	1,1	0,4	0	2,2
<b>APPAREIL LOCOMOTEUR</b>					
Arthralgie	0	0	3,0	4,2	7,1
<b>PSYCHIATRIE</b>					
Anorexie	1,1	0	2,1	2,1	3,1
<b>PEAU ET ANNEXES</b>					
Prurit	3,3	0	3,9	3,4	7,6
Éruption cutanée	3,2	3,4	8,1	9,4	11,1
Coloration anormale de la peau	0	0	0	2,1	2,2
<b>ORGANES DES SENS</b>					
Acouphène	4,4	3,4	0,9	1,3	0,9
Perte de l'ouïe	2,2	1,1	0,9	0,4	0
Dysgueusie	0	0	1,3	2,5	1,3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<i>Système nerveux :</i>	étourdissements, vertiges, somnolence, agitation, nervosité, insomnie et hyperkinésie
<i>Appareil respiratoire :</i>	aggravation de la toux, pharyngite, épanchement pleural et rhinite
<i>Peau et annexes :</i>	eczéma, dermatite fongique, transpiration et éruption vésiculobulleuse

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

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

##### **Chez l'adulte :**

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

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

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

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

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

Au cours d'essais cliniques où on a administré des doses multiples à plus de 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, à cause d'une anomalie de la fonction rénale.

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

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

## Prévention des infections disséminées à MAI - Anomalies des constantes biologiques

Critères <sup>a</sup>	Étude n° 155		Étude n° 174		
	Placebo (n = 88)	Azithromycine 200 mg par semaine (n = 89)	Azithromycine 1200 mg par semaine (n = 208)	Rifabutine 300 mg par jour (n = 205)	Azithromycine et rifabutine (n = 199)
Hémoglobine < 0,8 x LIN <sup>b</sup>	31 %	30 %	19 %	26 %	21 %
N <sup>bre</sup> de plaquettes < 0,75 x LIN	19 %	16 %	11 %	10 %	16 %
N <sup>bre</sup> de gl. bl. < 0,75 x LIN	48 %	49 %	60 %	53 %	60 %
Neutrophiles < 0,5 x LIN	16 %	28 %	23 %	20 %	29 %
< 500/mm <sup>3</sup>	6 %	13 %	5 %	6 %	8 %
ASAT (SGOT) > 2,0 x LSN <sup>c</sup>	28 %	39 %	33 %	18 %	30 %
> 200 U/L	10 %	8 %	8 %	3 %	6 %
ALAT (SGPT) > 2,0 x LSN	24 %	34 %	31 %	15 %	27 %
> 250 U/L	2 %	6 %	8 %	2 %	6 %

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

b. Limite inférieure de la normale

c. Limite supérieure de la normale

Au cours d'un essai de phase I sur les interactions médicamenteuses effectué chez des volontaires sains, 1 des 6 sujets ayant reçu en concomitance de l'azithromycine et de la rifabutine, 1 des 7 sujets traités uniquement par la rifabutine et aucun des 6 sujets traités uniquement par l'azithromycine ont présenté une neutropénie d'importance clinique (< 500 cellules/mm<sup>3</sup>).

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

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

#### Allergies :

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

*Affections hématologiques*

*et du système*

*lymphatique :*

*Appareil cardiovasculaire :*

agranulocytose, anémie hémolytique, thrombopénie

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

*Appareil digestif :*

anorexie, constipation, hypoglycémie, déshydratation, vomissements et diarrhée évoluant rarement vers une déshydratation, pancréatite, colite pseudomembraneuse, rares cas de changement de couleur de la langue et sténose du pylore

*Divers :*

asthénie, paresthésie, fatigue et douleurs musculaires

*Appareil génito-urinaire :*

néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, syndrome néphrotique et vaginite

*Foie et voies biliaires :*

hépatite fulminante. Des altérations de la fonction hépatique, y compris des cas d'hépatite médicamenteuse et d'ictère cholestatique, ont été rapportées; on a également rapporté de rares cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique, qui ont entraîné la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

*Affections*

*musculosquelettiques et du*

*tissu conjonctif :*

myasthénie grave

*Système nerveux :*

étourdissements, hyperactivité, hypoesthésie, crise épileptique, convulsions et syncope

*Facultés mentales :*

réaction d'agressivité, anxiété, nervosité, agitation, délire et hallucinations

*Peau et annexes :*

réactions cutanées graves, y compris érythème polymorphe, érythrodermie exfoliative, pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

*Organes sensoriels :*

troubles de l'audition, y compris surdité partielle, baisse de l'acuité auditive, surdité ou acouphènes, vertiges, altération ou perte du goût et/ou de l'odorat et vision anormale

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

#### Médicaments qui allongent l'intervalle QT

La prudence s'impose lors de l'administration d'azithromycine à un patient qui présente des antécédents d'un trouble important de la repolarisation cardiaque ou qui prend d'autres médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)*).

#### Substrats de la glycoprotéine P

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

#### Système hépatique du cytochrome P450

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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effets	Commentaire clinique
<b>Antiacides</b> Antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium (Maalox®)	EC	Diminuent la concentration plasmatique maximale de l'azithromycine, mais n'en modifient pas le taux d'absorption.	On déconseille d'administrer ces médicaments et AG-Azithromycin en concomitance.
<b>Carbamazépine</b>	EC	Au cours d'une étude pharmacocinétique sur l'interaction médicamenteuse effectuée chez des volontaires sains, on n'a observé aucun effet d'importance clinique sur les concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de son métabolite actif chez les sujets traités en concomitance par l'azithromycine	
<b>Cétirizine</b>	EC	Chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration	

Dénomination commune	Source des données	Effets	Commentaire clinique
		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 prothrombine après l'administration d'une dose unique de 15 mg de warfarine.  Depuis la mise sur le marché, on a rapporté des cas où l'administration concomitante d'azithromycine et d'agents oraux de type coumarinique s'était accompagnée d'une potentialisation de l'effet anticoagulant de ces derniers.	Il faut surveiller attentivement le temps de prothrombine 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 <sub>max</sub> 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	

Dénomination commune	Source des données	Effets	Commentaire clinique
		n'ont pas modifié la pharmacocinétique de la didanosine.	
<b>Éfavirenz</b>	EC	<p>L'éfavirenz (400 mg pendant 7 jours) a entraîné une augmentation de 22 % de la C<sub>max</sub> de l'azithromycine (dose unique de 600 mg). L'ASC de l'azithromycine n'a pas été affectée.</p> <p>L'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 600 mg) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz (400 mg pendant 7 jours).</p>	
<b>Fluconazole</b>	EC	<p>L'administration d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'a pas modifié la pharmacocinétique du fluconazole (dose unique de 800 mg).</p> <p>Après l'administration concomitante d'une dose de 800 mg de fluconazole, l'exposition totale à l'azithromycine (1200 mg) et sa demi-vie sont demeurées inchangées, et la C<sub>max</sub> de l'azithromycine a subi une baisse négligeable sur le plan clinique (18 %).</p>	
<b>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</b>	EC	<p>Chez des volontaires en santé, l'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg/jour) et d'azithromycine à libération immédiate (500 mg/jour) n'a eu aucun effet sur la concentration plasmatique de l'atorvastatine (d'après des mesures de l'inhibition de l'HMG CoA-réductase).</p> <p>Cependant, depuis la commercialisation du médicament,</p>	



Dénomination commune	Source des données	Effets	Commentaire clinique
		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 l'ASC <sub>0-8</sub> moyenne du nelfinavir et de son métabolite M8. La C <sub>max</sub> n'a pas été affectée.  L'administration concomitante d'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1200 mg) et de nelfinavir parvenu à l'état d'équilibre (750 mg 3 f.p.j.) a entraîné une augmentation de l'ASC <sub>0-∞</sub> moyenne de l'azithromycine de 113 %, et de sa C <sub>max</sub> moyenne, de 136 %.	Dans les cas où AG-Azithromycin est administré conjointement avec du nelfinavir, on ne recommande pas d'ajuster la dose d'AG-Azithromycin; cependant, on conseille de surveiller étroitement les patients pour déceler, le cas échéant, les effets indésirables connus de l'azithromycine.
<b>Inhibiteurs de la glycoprotéine P</b>	EC	L'administration concomitante d'inhibiteurs de la glycoprotéine P	

Dénomination commune	Source des données	Effets	Commentaire clinique
		(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 plasmatique de ces médicaments. On a observé des cas de neutropénie chez des patients recevant de l'azithromycine et de la rifabutine.	Cette manifestation a été attribuée à la rifabutine, mais on ignore si l'administration concomitante d'azithromycine potentialise l'effet ( <a href="#">voir 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	L'administration concomitante de macrolides et de théophylline est associée à une hausse de la concentration plasmatique de la théophylline. Cependant, l'azithromycine n'a pas altéré la pharmacocinétique de la théophylline administrée en une seule dose par perfusion intraveineuse ou en doses orales multiples (300 mg toutes les 12 heures).  Après la commercialisation, on a rapporté un cas de tachycardie	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 AG-Azithromycin et de la théophylline en concomitance.

Dénomination commune	Source des données	Effets	Commentaire clinique
		supraventriculaire associée à une hausse de la concentration plasmatique de théophylline, survenue peu après l'amorce d'un traitement par l'azithromycine.	
<b>Association triméthoprim-sulfaméthoxazole</b>	EC	Le 7 <sup>e</sup> et dernier jour d'administration d'une association triméthoprim-sulfaméthoxazole (160 mg/800 mg), l'administration concomitante de 1200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'a eu aucun effet notable sur la concentration maximale du triméthoprim et du sulfaméthoxazole, ni sur leur excrétion urinaire et l'exposition totale à ces deux substances. Les concentrations plasmatiques de l'azithromycine ont été semblables à celles obtenues dans d'autres essais.	
<b>Zidovudine</b>	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; f.p.j. = fois par jour

#### Traitements concomitants

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

à ce que l'on dispose de plus de données sur les interactions possibles entre ces médicaments et AG-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 par suite de l'administration concomitante d'astémizole ou de terfénaire.

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

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

### **Digoxine et colchicine / substrats de la glycoprotéine P**

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

### **Disopyramide**

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

### **Ergotamine et dihydroergotamine**

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

### **Gentamicine**

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

### **Triazolam**

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

## **9.5 Interactions médicament-aliment**

Les comprimés d'azithromycine peuvent être pris avec ou sans nourriture.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

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

## 10.2 Pharmacodynamie

### Électrophysiologie cardiaque :

Le risque d'allongement de l'intervalle QTc a été évalué dans le cadre d'une étude comparative avec placebo et groupes parallèles. Sur les 119 sujets en bonne santé ayant été recrutés (âge moyen : 35,5 ans; min.-max. : 18-55 ans), 116 (dont 97 hommes) ont terminé l'étude et ont été pris en compte dans l'analyse. Les sujets ont été répartis aléatoirement dans cinq groupes et ont reçu, par voie orale, un placebo, 600 mg de chloroquine base ou 600 mg de chloroquine base en association avec 500, 1000 ou 1500 mg d'azithromycine, une fois par jour pendant trois jours. Le 3<sup>e</sup> jour, les C<sub>max</sub> plasmatiques moyennes d'azithromycine observées après l'administration des doses de 500, de 1000 et de 1500 mg atteignaient 0,536 (coefficient de variation [CV] : 33 %), 0,957 (CV : 31 %) et 1,54 µg/mL (CV : 28 %). L'allongement de l'intervalle QTc associé à l'administration concomitante d'azithromycine et de chloroquine était fonction de la dose et de la concentration d'azithromycine. Les doses de 500, de 1000 et de 1500 mg d'azithromycine administrées en concomitance avec la chloroquine ont entraîné, après 3 jours, des allongements maximaux moyens de l'intervalle QTcF (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90 %) de 5 ms (10 ms), de 7 ms (12 ms) et de 9 ms (14 ms), comparativement à la chloroquine administrée seule.

## 10.3 Pharmacocinétique

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

### Pharmacocinétique chez l'adulte :

La concentration plasmatique de l'azithromycine diminue en suivant une courbe polyphasique,

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

Données pharmacocinétiques recueillies chez les patients adultes :

DOSE et PRÉSENTATION	Sujets	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (heures)	ASC (µg•h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
500 mg/250 mg – comprimé	12; à jeun	0,34	2,1	2,49 <sup>a</sup>	-
500 mg/250 mg – comprimé	12; avec nour.	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 - 48 h; <sup>b</sup>. 0 - 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 rapidement dans tout l'organisme.

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

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

#### Distribution :

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

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

La longue demi-vie tissulaire et le large volume de distribution de l'azithromycine résultent de son absorption intracytoplasmique et de sa mise en réserve sous forme de complexes phospholipidiques lysosomiaux.

**Métabolisme :**

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

**Élimination :**

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

**Populations et états pathologiques 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 réglage de la posologie n'est donc recommandé selon le sexe.

**Insuffisance hépatique :**

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

**Insuffisance rénale :**

La pharmacocinétique de l'azithromycine a été étudiée chez 42 adultes (âgés de 21 à 85 ans) atteints d'insuffisance rénale à divers degrés. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 1000 mg d'azithromycine, la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-120}$  moyennes ont augmenté de 5,1 % et de 4,2 %, respectivement, chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (filtration glomérulaire [FG] : 10 à 80 mL/min), par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale (FG > 80 mL/min). La  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-120}$  moyennes ont accusé une hausse de 61 % et de 35 %, respectivement, chez les patients dont l'insuffisance rénale était grave (FG < 10 mL/min), par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale (FG > 80 mL/min).

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver AG-Azithromycin à la température ambiante contrôlée, 15-30 °C.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

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



## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

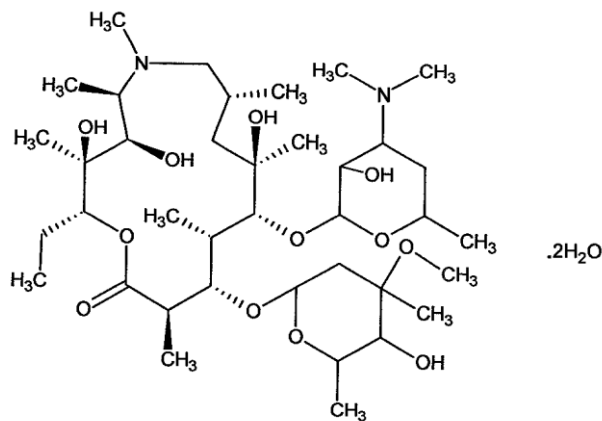
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : dihydrate d'azithromycine

Nom chimique : dihydrate de 9-désoxo-9  $\alpha$  -aza-9  $\alpha$  -méthyl-9-homoérythromycine A

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$  (785,02 g/mol)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le dihydrate d'azithromycine est une poudre blanche à blanc cassé. Sa solubilité dans l'eau à un pH de 7,4 et une température de 37 °C est de 39 mg/mL. La poudre n'est pas hygroscopique.

pKa : 8,1 et 8,8

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude comparative de biodisponibilité d'AG-Azithromycin (Angita Pharma Inc.) et de ZITHROMAX (Pfizer Canada Inc.), en dose orale unique (1 x 600 mg), aléatoire, à double insu, portant sur deux traitements, deux périodes, deux séquences, et croisée dans les deux sens, a été menée chez 29 hommes adultes en bonne santé, à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité des 29 sujets inclus dans l'analyse statistique est présenté dans le tableau ci-dessous.

<b>Azithromycine (1x 600mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
ASC <sub>T</sub> (ng*h/mL)	3905,40 4217,48 (37,81)	3940,43 4207,33 (36,92)	99,11	85,36 à 115,08
ASC <sub>I</sub> (ng*h/mL)	4956,93 5301,38 (35,10)	5008,58 5294,69 (33,65)	98,97	85,81 à 114,15
C <sub>max</sub> (ng/mL)	698,90 742,49 (34,47)	693,12 748,50 (39,04)	100,83	88,22 à 115,26
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	2,49 (31,67)	2,40 (36,62)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	28,17 (36,78)	28,14 (34,05)		

<sup>1</sup>AG-Azithromycin (dihydrate d'azithromycine) en comprimés à 600 mg (Angita Pharma Inc.).

<sup>2</sup>ZITHROMAX® (dihydrate d'azithromycine) en comprimés à 600 mg (Pfizer Canada Inc.) achetés au Canada.

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (Min-Max).

<sup>4</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

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 extrahospitalière, 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'enfant**

#### **Otite moyenne**

#### **Efficacité d'une dose de 30 mg/kg d'azithromycine administrée sur une période de 5 jours**

1<sup>er</sup> protocole

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

## 2<sup>e</sup> protocole

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

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

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

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

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

### 3<sup>e</sup> protocole

Durant une étude comparative, à double insu, avec répartition aléatoire, menée en Amérique du Nord chez des enfants de 6 mois à 12 ans atteints d'otite moyenne aiguë, on a comparé l'azithromycine (dose de 10 mg/kg durant 3 jours) à l'association amoxicilline-clavulanate (7:1)

administrée aux 12 heures durant 10 jours. Chaque enfant a reçu un des deux médicaments, suivi d'un placebo dans le cas de l'azithromycine pour obtenir une durée de traitement identique à celle du groupe de comparaison. Chez les 366 patients évalués lors de la visite de suivi du 12<sup>e</sup> jour aux fins de détermination de l'efficacité du traitement, le taux de réussite thérapeutique (c'est-à-dire guérison ou amélioration) s'est établi à 83 % et à 88 % avec l'azithromycine et l'agent de comparaison, respectivement. Chez les 362 patients examinés au cours de la visite de suivi effectuée entre le 24<sup>e</sup> et le 28<sup>e</sup> jour, le taux de réussite thérapeutique s'est chiffré à 74 % pour le groupe azithromycine et à 69 % pour le groupe témoin.

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

#### **Efficacité d'une dose de 30 mg/kg d'azithromycine administrée en une prise unique** 4<sup>e</sup> protocole

Au cours d'une étude comparative, à double insu, avec répartition aléatoire, menée en Amérique du Nord chez des enfants de 6 mois à 12 ans atteints d'otite moyenne aiguë, on a comparé l'azithromycine (dose unique de 30 mg/kg) à l'association amoxicilline-clavulanate (7:1) administrée aux 12 heures durant 10 jours. Chaque enfant a reçu un des deux médicaments, suivi d'un placebo dans le cas de l'azithromycine pour obtenir une durée de traitement identique à celle du groupe de comparaison. Chez les 321 patients évalués entre le 12<sup>e</sup> et le 16<sup>e</sup> jour, le taux de réussite thérapeutique (c'est-à-dire guérison ou amélioration) s'est établi à 87 % pour le groupe azithromycine et à 88 % pour le groupe témoin. Chez les 305 patients examinés entre le 28<sup>e</sup> et le 32<sup>e</sup> jour, le taux de réussite thérapeutique s'est établi à 75 % avec l'azithromycine et l'agent de comparaison.

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

#### 5<sup>e</sup> protocole

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

Nombre présumé de cas d'élimination bactérienne / Réussite clinique	10 <sup>e</sup> jour		Du 24 <sup>e</sup> au 28 <sup>e</sup> jour	
	Cohorte modifiée de sujets recrutés avec intention de traiter	Cohorte modifiée de sujets (âge ≤ 2 ans) recrutés avec intention de traiter	Cohorte modifiée de sujets recrutés avec intention de traiter	Cohorte modifiée de sujets (âge ≤ 2 ans) recrutés avec intention de traiter
<i>S. pneumoniae</i>	70/76 (92 %)	21/25 (92 %)	67/76 (88 %)	20/25 (80 %)
<i>H. influenzae</i>	30/42 (71 %)	11/18 (61 %)	28/44 (64 %)	10/19 (53 %)

Nombre présumé de cas d'élimination bactérienne / Réussite clinique	10 <sup>e</sup> jour		Du 24 <sup>e</sup> au 28 <sup>e</sup> jour	
	Cohorte modifiée de sujets recrutés avec intention de traiter	Cohorte modifiée de sujets (âge ≤ 2 ans) recrutés avec intention de traiter	Cohorte modifiée de sujets recrutés avec intention de traiter	Cohorte modifiée de sujets (âge ≤ 2 ans) recrutés avec intention de traiter
<i>M. catarrhalis</i>	10/10 (100 %)	6/6 (100 %)	10/10 (100 %)	6/3 (100 %)
Résultats globaux	110/128 (86 %)	40/49 (82 %)	105/130 (81 %)	36/50 (72 %)

Pour mener une étude non comparative portant sur des paramètres cliniques et microbiologiques, on a recruté 248 sujets âgés de 6 mois à 12 ans atteints d'otite moyenne aiguë documentée; 70 % des sujets provenaient d'Amérique du Nord et 30 %, d'Amérique du Sud. Ces enfants ont reçu une dose orale unique de 30 mg/kg d'azithromycine. Chez les 240 sujets évaluable, le taux de réussite thérapeutique (c'est-à-dire guérison ou amélioration) lors de la visite de suivi effectuée le 10<sup>e</sup> jour s'est élevé à 89 %; chez les 242 sujets évaluable entre le 24<sup>e</sup> et le 28<sup>e</sup> jour, le taux de réussite clinique (guérison) s'est chiffré à 85 %. Sur les 76 isolats de *S. pneumoniae*, 16 % étaient résistants à l'azithromycine au départ. On ne dispose d'aucune donnée sur l'élimination bactérienne relative à un traitement de 3 jours par l'azithromycine.

## Pharyngite et amygdalite

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

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

## Résultats combinés de 3 études sur la pharyngite streptococcique

### Traitement de 5 jours

### Azithromycine vs pénicilline V

### EFFICACITÉ

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

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

### Chez l'adulte

#### Exacerbation bactérienne de bronchite chronique :

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

Lors d'un essai clinique mené à double insu après répartition aléatoire de 404 adultes présentant une exacerbation de bronchite chronique, l'azithromycine (500 mg administrés une fois par jour pendant 3 jours) a été comparée à la clarithromycine (500 mg administrés deux fois par jour durant 10 jours). Le principal paramètre d'évaluation était le taux de guérison clinique entre le 21<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 groupe clarithromycine (traitement de 10 jours) (IC à 95 % pour le taux de guérison azithromycine-clarithromycine = - 5,3 - 9,8) lors de la visite effectuée entre le 21<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.

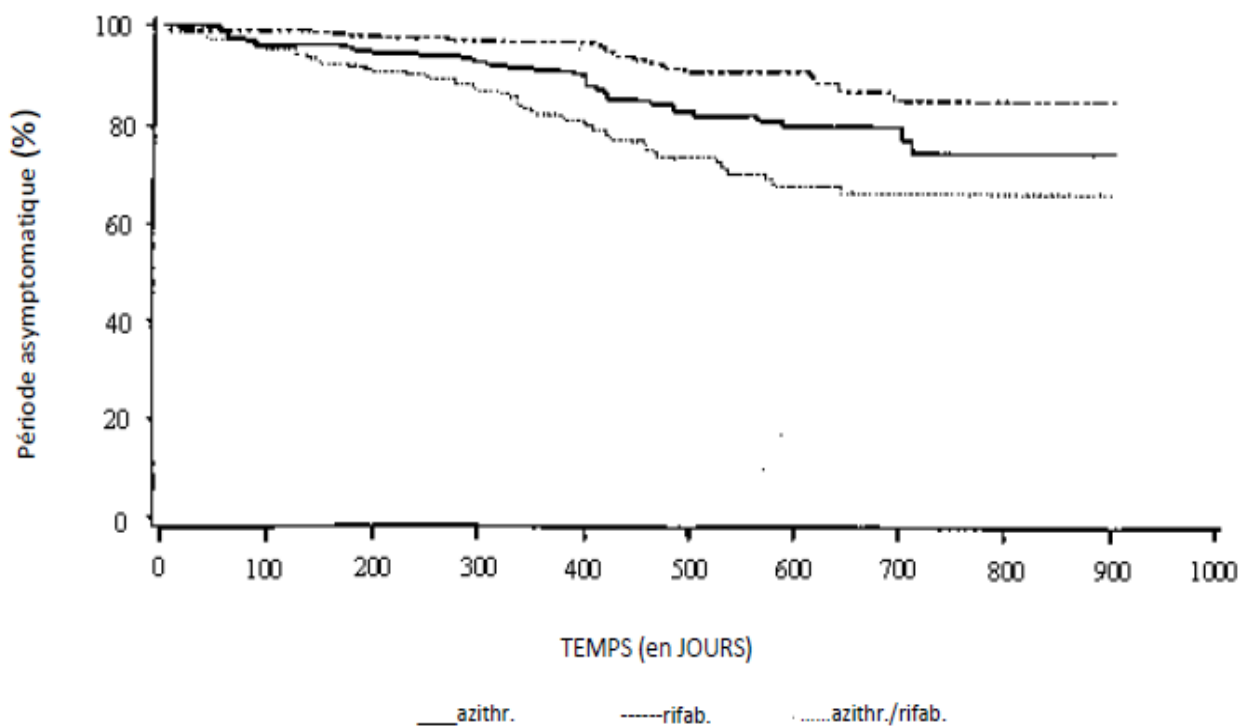
Taux de guérison clinique par agent pathogène initial		
Agent pathogène	Azithromycine (3 jours)	Clarithromycine (10 jours)
<i>S. pneumonia</i>	29/32 (91 %)	21/27 (78 %)
<i>H. influenza</i>	12/14 (86 %)	14/16 (88 %)
<i>M. catarrhalis</i>	11/12 (92 %)	12/15 (80 %)

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

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

DIHYDRATE D'AZITHROMYCINE

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



**Présence de MAI dans le sang**

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



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

Dans l'essai comparatif avec placebo, tous les isolats de MAI obtenus dans les 30 jours après l'administration de la dernière dose d'azithromycine ont été sensibles à cette dernière. Dans la deuxième étude, 2 des 23 isolats (8,7 %) provenant de sujets traités par l'azithromycine se sont révélés résistants à l'azithromycine, tandis qu'aucun des isolats provenant de sujets du groupe rifabutine n'a résisté à l'azithromycine ( $p = 0,14$ ). Aucun des isolats provenant des sujets traités en concomitance par l'azithromycine et la rifabutine ne s'est révélé résistant à l'azithromycine.

#### **Infections disséminées à MAI d'importance clinique :**

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

#### **Abandon du traitement pour cause d'effets indésirables**

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

## **15 MICROBIOLOGIE**

#### **Mécanisme de résistance :**

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

#### **Spectre d'action :**

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

**Bactéries à Gram positif**

*Staphylococcus aureus*  
*Streptococcus agalactiæ*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

**Bactéries à Gram négatif**

*Hæmophilus 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 4 µg/mL ou moins. Toutefois, on n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de l'azithromycine dans le traitement des infections cliniques causées par ces micro-organismes au cours d'essais comparatifs rigoureux.

**Bactéries à Gram positif**

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

**Bactérie à Gram négatif**

*Bordetella pertussis*

**Bactéries anaérobies**

Espèces de *Peptostreptococcus*  
*Prevotella bivia*

**Autres bactéries**

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

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

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

### Épreuves de sensibilité :

Lorsqu'ils sont disponibles, les résultats de l'épreuve de sensibilité *in vitro* relative aux antimicrobiens utilisés dans les hôpitaux résidents doivent être fournis au médecin sous forme de rapports périodiques qui décrivent le tableau de sensibilité des agents pathogènes nosocomiaux et 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'antimicrobien le plus efficace.

### Techniques de dilution :

Des méthodes quantitatives sont employées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antimicrobiens. Ces CMI permettent d'estimer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées à l'aide d'un procédé normalisé, soit une méthode de dilution<sup>54,52</sup> (bouillon ou gélose) ou l'équivalent, au moyen de concentrations normalisées d'inoculum et d'azithromycine en poudre. Les CMI obtenues doivent être interprétées en fonction des critères présentés dans le tableau 1.

### Techniques de diffusion :

Les méthodes quantitatives basées sur la mesure du diamètre de la zone d'inhibition de la croissance fournissent aussi des résultats reproductibles sur la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. L'une de ces techniques<sup>52,53</sup> exige l'emploi de concentrations d'inoculum normalisées. Cette technique utilise des disques de papier de 15 µg imprégnés d'azithromycine pour évaluer la sensibilité des micro-organismes à cet agent. Les critères d'interprétation de ce type d'antibiogramme sont également présentés dans le tableau 1.

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

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

### Contrôle de la qualité

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

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

<b>Souche servant au contrôle de la qualité</b>	<b>Concentration minimale inhibitrice (µg/mL)</b>	<b>Diffusion sur le disque (diamètre de la zone en mm)</b>
<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

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

\* n.d. = non disponible

### Animaux adultes (souris et rats)

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

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

### Animaux nouveau-nés (rats)

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

Lorsqu'on les a sacrifiés, après 15 jours, l'autopsie n'a révélé aucune anomalie importante.

### Toxicité subaiguë :

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

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

### Toxicité subaiguë et chronique

ESPÈCE	VOIE D'ADM	DOSE (mg/kg/jour)	N <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

ESPÈCE	VOIE D'ADM	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>temps; à faibles doses, on n'a observé qu'une légère hausse de l'ALAT chez 2 rats.</p> <p>L'examen histologique des tissus provenant de 6 rats/sexe des groupes à doses moyennes et fortes et de 10 rats/sexe à faibles doses a révélé des signes de phospholipidose dans les canaux biliaires (8 rats/20 à faibles doses, 12 rats/12 à doses moyennes et 12 rats/12 à fortes doses) et dans les hépatocytes (10 rats/12 à fortes doses), une dégénérescence graisseuse (4 rats/20 à faibles doses, 10 rats/12 à doses moyennes et 11 rats/12 à fortes doses) et la nécrose d'hépatocytes isolés (6 rats/12 à doses moyennes et 11 rats/12 à fortes doses). À fortes doses, on a également décelé une phospholipidose dans les cellules tubulaires de la partie médullaire du rein chez 12 rats/12, dans la rate chez 2 rats/12, dans le thymus, chez 2 rats/12 et dans les plexus choroïdes chez 10 rats/12. Chez 3 rats/12 à 100 mg/kg et chez 10 rats/12 à 200 mg/kg, on a noté une phospholipidose dans les ganglions lymphatiques mésentériques à sinusoides.</p> <p>La phospholipidose se caractérise par l'accumulation de complexes médicaments-lipides dans les lysosomes où ils forment des structures lamellaires ultramicroscopiques, lesquelles caractérisent des macrophages ou des cellules tissulaires vacuolaires visibles au microscope.</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					Vingt jours après le traitement, on a sacrifié les animaux survivants (4 rats/sexe des groupes témoins, à fortes doses et à doses moyennes). On a décelé là aussi une phospholipidose des tubules rénaux chez 7 rats/8 à fortes doses et chez 1 rat/8 à doses moyennes et des canaux biliaires chez 1 rat/8 à fortes doses. On a décelé aussi une dégénérescence graisseuse dans le foie de 5 rats/8 à doses moyennes et de 6 rats/8 à fortes doses. Le mégacæcum a régressé après l'arrêt du traitement.
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>



ESPÈCE	VOIE D'ADM	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
rat (adulte)	orale (gavage)	40 (10 jours de traitement - 10 jours de repos)  0 (en mode continu) 10 (en mode continu) 20 (en mode continu)	15/sexe  25/sexe	190-193 jours + réversibilité	À toutes les doses, on a observé une légère hausse sporadique de l'ASAT et de l'ALAT durant et après le traitement. On n'a décelé aucun signe de phospholipidose.
chien (adulte)	orale (gavage)	40 (10 jours de traitement - 10 jours de repos)  0 10 20	4/sexe  4/sexe + 2/sexe + 2/sexe	190 jours  + réversibilité 1 mois 2 mois	On a observé des hausses sporadiques du taux d'ALAT aux doses de 20 et de 40 mg/kg.  On a décelé une phospholipidose minime ou légère dans les reins, le foie, la vésicule biliaire, la rate, les ganglions lymphatiques mésentériques, l'œsophage et la prostate chez presque tous les chiens ayant reçu 40 ou 20 mg/kg. Chez les chiens ayant reçu 20 mg/kg/jour durant 6 mois que l'on a sacrifiés 2 mois après le traitement, on a mis en évidence la réversibilité de la phospholipidose dans les reins, le foie et la rate ainsi qu'une phospholipidose minime dans la vésicule biliaire et l'œsophage.
chien (adulte)	orale (gavage)	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.

ESPÈCE	VOIE D'ADM	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>On a mis fin à l'administration de la forte dose après 2 mois (61 doses) pour cause d'intolérance. Les modifications du chimisme sanguin, incluant une hausse notable du taux des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LAP, SDH, <math>\gamma</math>-GT) et de l'azote uréique sanguin, de même qu'une légère baisse des paramètres érythrocytaires (globules rouges, hémoglobinémie et hématocrite) et la présence de granulocytes éosinophiles atypiques et de lymphocytes vacuolaires, sont revenues à la normale moins de 2 mois après l'arrêt du traitement. La faible dose a été bien tolérée.</p> <p>Parmi les effets proportionnels à la dose sur le pouvoir réfléchissant du <i>tapetum lucidum</i>, on a observé une décoloration dont l'intensité a varié d'à peine perceptible (à faibles doses) à modérée (à fortes doses), une baisse du pouvoir réfléchissant et la disparition de la jonction entre le <i>tapetum lucidum</i> et la choroïde. Après l'arrêt du traitement, la plupart des animaux ont montré une amélioration de ces altérations oculaires; 4 mois après le traitement, on pouvait observer un tissu jonctionnel normal chez les animaux traités à fortes doses. En aucun temps n'a-t-on observé de signe ophtalmoscopique d'altération de la vision.</p> <p>L'examen histologique à la fin du traitement a révélé une phospholipidose laquelle, au niveau de l'œil, touchait le <i>tapetum</i>, les</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>neurones ganglionnaires de la rétine, la granuleuse interne, les plexiformes interne et externe et les péricytes des vaisseaux superficiels rétinien.</p> <p>Généralement, la couche des cônes et bâtonnets et l'épithélium pigmentaire de la rétine étaient épargnés. On a également observé cette anomalie dans les ganglions spinaux, le foie, la vésicule biliaire, les reins, la rate et le pancréas et à fortes doses seulement, dans le tube digestif, les ganglions lymphatiques mésentériques, le thymus, l'aorte, le cœur, les glandes salivaires et les poumons. On a observé une dégénérescence proportionnelle à la dose dans le foie (nécrose focale des hépatocytes et de l'épithélium des voies biliaires), dans la vésicule biliaire (hyperplasie) et dans les reins (glomérulonéphrose). Tous les effets ci-dessus, à l'exception des effets sur la rétine, les ganglions spinaux et la vésicule biliaire, dont l'intensité s'est atténuée, se sont totalement résorbés avec l'arrêt du traitement à faibles et à fortes doses. Généralement, ces altérations étaient proportionnelles aux concentrations tissulaires du médicament et à la baisse de celles-ci après l'arrêt du traitement. L'analyse biochimique des phospholipides de la rate, du foie, des reins et de la rétine provenant 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>

ESPÈCE	VOIE D'ADM	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					Cette analyse démontre que même si la phospholipidose d'origine médicamenteuse est proportionnelle à la dose sur le plan de la distribution tissulaire et de l'intensité, elle n'est pas toxique en soi, mais elle est à l'origine de l'accumulation tissulaire de l'azithromycine.
chien (adulte)	orale (gavage)	30 100	6/sexe	6 mois + réversibilité	Administration intermittente : (10 jours de traitement, 10 jours de repos durant 5 mois (à 100 mg) et 6 mois (à 30 mg). Cette expérience démontre qu'une administration intermittente (pour reproduire un traitement réel possible) entraîne moins de phospholipidose qu'une administration continue d'azithromycine.
<b>Administration par voie ORALE — animaux nouveau-nés</b>					
Toxicité subaiguë — RATS nouveau-nés					
rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	orale (gavage)	10 20 40	10/sexe  10/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas)  10 jours (du 4 <sup>e</sup> au 13 <sup>e</sup> jour après la mise bas)	On n'a observé aucun signe clinique relié au traitement. Le 7 <sup>e</sup> jour, ainsi que du 13 <sup>e</sup> au 22 <sup>e</sup> jour après la naissance, où les rats ont été sacrifiés, le poids des mâles ayant reçu 20 mg/kg était significativement plus élevé que celui des témoins ayant reçu l'excipient. On a observé une légère augmentation du nombre et de la taille des vacuoles de la région périporte; bien que ce phénomène semble relié au traitement, on n'a pas observé de différences qualitatives entre les animaux traités et les témoins. L'examen histologique n'a révélé aucun signe de phospholipidose.

ESPÈCE	VOIE D'ADM	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	orale (gavage)	40 60 80	10/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas)	<p>Cette étude avait pour but de déterminer à quelle dose on pouvait déceler des signes de phospholipidose. On n'a observé aucun signe de toxicité et le traitement n'a pas eu de répercussions sur le poids vif.</p> <p>À l'issue du traitement, on a décelé des signes évidents de phospholipidose proportionnelle à la dose dans l'épithélium des canaux biliaires des mâles et des femelles, à toutes les doses. Chez la plupart des mâles traités par l'azithromycine, mais non chez les mâles témoins, qui avaient reçu l'excipient, on a pu observer une vacuolisation hépatocytaire, autre signe possible de phospholipidose. Cependant, comme on a noté le même phénomène tant chez les femelles traitées par l'azithromycine que chez celles des groupes témoins, il semblerait que dans cet essai, la vacuolisation hépatocytaire ne soit pas liée à la phospholipidose.</p>
rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	orale (gavage)	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>

ESPÈCE	VOIE D'ADM	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					Le traitement a entraîné des signes évidents de phospholipidose dans l'épithélium des canaux biliaires de tous les mâles et de toutes les femelles, à toutes les doses. On a noté une vacuolisation hépatocytaire chez certains animaux, à chacune des doses; elle était plus prononcée chez les animaux ayant reçu de l'azithromycine que chez les témoins et elle semblait liée à la phospholipidose. On a en outre observé des signes de phospholipidose myocardique chez la plupart des mâles et des femelles ayant reçu les doses moyennes ou fortes et chez un des mâles ayant reçu la dose faible.
rat (nouveau-né âgé de 4 jours)	orale (gavage)	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	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.  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.  Chez les jeunes rats, sacrifiés 24 heures après l'administration de la

ESPÈCE	VOIE D'ADM	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>dernière dose d'azithromycine, la concentration du produit dans le plasma, le foie et le cerveau était proportionnelle à la dose; c'est dans le foie qu'elle était le plus élevée, suivi du cerveau; c'est dans le plasma qu'elle était le plus faible. Trente et un jours après l'arrêt du traitement chez les jeunes rats ayant reçu la dose maximale d'azithromycine, les concentrations d'azithromycine dans le plasma, le foie et le cerveau avaient nettement diminué. Alors que l'azithromycine était encore décelable dans le foie et le cerveau, en général, dans le plasma, sa concentration était inférieure au seuil de détection. Bien que, 24 heures après l'administration de la dernière dose, la concentration d'azithromycine dans le foie et le cerveau était élevée, la concentration de phospholipides dans ces mêmes tissus n'était pas plus élevée que chez les rats des groupes témoins, tant à la fin de la période de traitement qu'à la fin de la période de réversibilité d'un mois.</p> <p>L'administration d'azithromycine durant 18 jours à des rats Long-Evans nouveau-nés a produit des signes visibles, au microscope photonique, de phospholipidose (vacuolisation) dans le cytoplasme des hépatocytes et dans les tissus suivants : l'épithélium des canaux biliaires, le myocarde, les muscles lisses du duodénum et de l'utérus et les plexus choroïdes. Ces changements, observés chez les rats sacrifiés un jour après l'administration de la dernière dose (c'est-à-dire à l'âge</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>de 22 jours) étaient surtout évidents chez ceux qui avaient reçu la dose la plus forte et, dans une moindre mesure, sauf en ce qui concerne les canaux biliaires, chez ceux qui avaient reçu la dose moyenne. Chez les animaux ayant reçu la dose la plus faible, un seul rat mâle présentait des signes de phospholipidose, et ce, uniquement dans les canaux biliaires. À l'issue de la période de réversibilité de 30 jours, l'examen des tissus par microscopie photonique n'a révélé aucun signe de phospholipidose chez les animaux ayant reçu la dose la plus forte d'azithromycine.</p> <p>On a donc conclu qu'en dépit des signes histologiques de phospholipidose et des concentrations élevées d'azithromycine trouvées dans les tissus, les organes touchés (foie et cerveau) ne présentaient aucun signe biochimique d'accumulation de phospholipides.</p>
<b>Toxicité subaiguë — CHIENS nouveau-nés</b>					
chien (nouveau-nés de 3 à 5 jours)	orale (gavage)	10 30 60	3/sexe	5 semaines	On a séparé les chiots de leur mère 2 heures avant l'administration du traitement et on les a replacés dans la litière immédiatement après. On les a pesés tous les jours, et on a noté les paramètres de leur développement (ouverture des yeux, percée des canines de la mâchoire supérieure, redressement des oreilles et moment où le chiot s'écarte des autres). Avant l'étude, puis aux 14 <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



ESPÈCE	VOIE D'ADM	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>chaque animal. On en a prélevé également pour déterminer la concentration plasmatique de l'azithromycine, les 2<sup>e</sup> et 22<sup>e</sup> ou 24<sup>e</sup> jours. À la fin du traitement, on a procédé à un examen ophtalmologique. Le 35<sup>e</sup> ou 37<sup>e</sup> jour, on a anesthésié, saigné, et autopsié tous les chiens. On a pesé les organes sélectionnés et prélevé certains tissus pour y déterminer la concentration du médicament et en faire l'examen histopathologique.</p> <p>À l'exception d'un retard possible du gain de poids des femelles, on n'a observé aucun effet du traitement sur les paramètres du développement, sur les résultats des analyses sanguines et biochimiques, des examens ophtalmologiques ni sur le poids des organes. En général, la concentration moyenne d'azithromycine était fonction de la dose, en particulier, aux doses de 10 et de 30 mg/kg, et elle était un peu plus élevée le 24<sup>e</sup> jour que le 2<sup>e</sup> jour. Comme dans le cas des études précédentes chez d'autres animaux, la microscopie a permis de déceler des signes de phospholipidose, soit la présence de cellules gonflées par des vacuoles composées d'éléments myéliniques, c'est-à-dire de gros lysosomes contenant des agrégats de membranes non digérées. Comme chez les chiens adultes, la phospholipidose observée dans certains tissus était proportionnelle à la dose. À 10 mg/kg, les effets étaient minimes ou modérés. On n'a pas observé de phospholipidose dans le</p>

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

ESPÈCE	VOIE D'ADM	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>phénomène étaient proportionnelles à la dose. On n'a décelé aucun signe de phospholipidose dans le foie ni dans le cerveau. Un mois après le traitement, on n'a décelé aucun signe de phospholipidose dans les cellules ganglionnaires de la rétine ni dans les ganglions sympathiques chez les chiots ayant reçu des doses de 10 mg/kg/j. Les chiots ayant reçu des doses de 30 ou de 60 mg/kg/j présentaient toujours des signes de phospholipidose, quoique à une fréquence et à un degré moindres que ceux qui avaient été sacrifiés à la fin du traitement.</p> <p>À l'issue de la période de repos d'un mois, la concentration tissulaire d'azithromycine dans le foie, les reins et la rate correspondait à environ 1,5 % de celle observée à la fin du traitement, signe que l'azithromycine était en voie d'être éliminée de ces organes. On n'a pas pu évaluer le taux d'élimination de l'azithromycine de la rétine au cours de cette étude. Toutefois, le fait que la phospholipidose se soit révélée réversible porte à croire que l'azithromycine était en voie d'élimination de la rétine.</p>
chien (nouveau-nés de 3 à 5 jours) et de 25 jours	orale (gavage)	10 60	4/sexe (3 - 5 jours)  2/sexe (25 jours)	11 jours  et 30 jours (période de rétablissement)	Cette étude avait pour but de préciser les caractéristiques de l'absorption et de l'élimination de l'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

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

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

ESPÈCE	VOIE D'ADM	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
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, peu importe la dose. On a observé des éléments myéliniques dans le foie, les canaux biliaires et l'épithélium pigmentaire de la rétine. Chez un animal du groupe chloroquine, on a observé quelques éléments myéliniques dans les cellules ganglionnaires de la rétine.
rat	orale (gavage)	0 200	10/sexe	42 jours	On a décelé une concentration de phospholipides nettement supérieure à celle des témoins dans le foie, les reins, la rate et les lymphocytes ( $p < 0,05$ ).
chien	orale (gavage)	0 Azithromycine: 10 40 200  chloroquine : 15	1/sexe 2/sexe   1/sexe	5 jours	Dans l'ensemble des expériences, on a décelé la plus forte concentration tissulaire d'azithromycine ( $> 4000 \mu\text{g/g}$ ) dans le foie des animaux ayant reçu 200 mg/kg du médicament. Cette observation s'associait à une hausse de 38 % du taux de phospholipides hépatiques, à une nécrose hépatique multifocale et à une accumulation marquée d'éléments myéliniques dans les hépatocytes et l'épithélium des voies biliaires. On a également décelé des éléments myéliniques dans le foie chez les chiens ayant reçu 40 mg/kg d'azithromycine (concentration du médicament : $817 \mu\text{g/g}$ ) ou de la chloroquine, mais pas chez ceux ayant reçu 10 mg/kg d'azithromycine. L'azithromycine a entraîné la formation d'éléments myéliniques

ESPÈCE	VOIE D'ADM	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					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)	érythromycin : 400	2/sexe	5 jours	On a sacrifié les chiens immédiatement après la dernière dose. À l'autopsie, on a observé quelques éléments myéliniques dans les cellules ganglionnaires de la rétine chez un animal.
chien sans <i>tapetum lucidum</i>	oral	azithromycine  0 100	  3 (2 M, 1 F) 3 (2 F, 1 M)	35 - 36 jours	L'examen ophtalmologique n'a révélé aucune altération chez les chiens sans <i>tapetum lucidum</i> alors que chez les chiens avec <i>tapetum lucidum</i> , on a noté une décoloration de celui-ci, une

ESPÈCE	VOIE D'ADM	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
avec <i>tapetum lucidum</i>		0 100	3 (2 M, 1 F) 3 (2 F, 1 M)		baisse de son pouvoir réfléchissant et la disparition de la différence de coloration de la zone jonctionnelle. L'examen de la rétine au microscope photonique ou électronique chez les deux groupes a révélé des signes de phospholipidose dans les cellules ganglionnaires, dans la granuleuse interne et dans les plexiformes interne et externe.  D'autres altérations observées chez les 2 groupes sont comparables à celles des études antérieures avec la même dose.
<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 qu'un très faible effet irritant.



## Études de reproduction

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>FERTILITÉ ET REPRODUCTIBILITÉ</b>					
rat	orale (gavage)	0 10 20	15 M/dose 30 F/dose	64 - 66 jours	On a administré le médicament aux femelles 14 jours avant et durant la cohabitation (1 M - 2 F), ainsi que durant la gestation, la parturition et la lactation jusqu'à 21 jours après la mise bas. Le traitement s'est soldé par une baisse du taux de gestation, lequel s'est chiffré à 63 % dans le groupe à fortes doses, comparativement à 83 % dans le groupe à faibles doses et à 87 % dans le groupe témoin.
rat	orale (gavage)	30	15 M/dose 15 F/dose	64 - 66 jours	On a administré le médicament aux femelles 15 jours avant l'accouplement et de façon continue durant les 3 semaines du rut. On a également constaté une baisse du taux de gestation dans le groupe traité (67 % comparativement à 100 % dans le groupe témoin).
<b>EFFET SUR LA FERTILITÉ DES MÂLES OU DES FEMELLES</b>					

rat	orale	0 30	40 M/dose 80 F/dose (animaux fertiles seulement)	64 jours (mâles)  voir ci- contre (femelles)	<p>On a administré le médicament aux femelles 15 jours avant l'accouplement et de façon continue durant les 3 semaines du rut. On a accouplé les animaux comme suit :</p> <p>Groupe 1 : On a accouplé les mâles traités avec les femelles traitées. Groupe 2 : On a accouplé les mâles traités avec les femelles témoins. Groupe 3 : On a accouplé les mâles témoins avec les femelles traitées. Groupe 4 : On a accouplé les mâles témoins avec les femelles témoins.</p> <p>On a obtenu les taux de grossesse suivants : groupe 1 : 84 %, groupe 2 : 89 %, groupe 3 : 90 % et groupe 4 : 96 %. Dans le groupe où mâles et femelles ont reçu de l'azithromycine (groupe 1), le taux de gestation a été significativement inférieur sur le plan statistique à celui du groupe témoin. Le taux de gestation de 84 % de ce groupe était toutefois supérieur à celui des deux études précédentes et il se situait dans les limites observées à long terme chez les témoins. Les taux presque identiques des groupes 2 et 3 (89 et 90 %) ne plaident pas en faveur d'un effet exclusif sur l'un ou l'autre sexe comme étant la cause de la baisse apparente du taux de gestation.</p>
-----	-------	---------	--------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Tératologie et toxicité chez le fœtus

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
souris	orale (gavage)	0 10 20 40	20	du 6 <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 tératogénèse.
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 tératogénèse.
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 tératogénèse.
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.
<b>EFFETS PÉRINATALS</b>					
rat	orale (gavage)	0 10 20 40	15	voir ci-contre	L'azithromycine administrée du 15 <sup>e</sup> jour p.i.† jusqu'à la fin de la gestation et tout au long de la lactation n'a pas eu d'effet toxique sur les mères. Elle n'a pas affecté non plus le développement prénatal et postnatal des rats.  † p.i. : post-insémination

rat	orale (gavage)	0 50 100 200	20	voir ci-contre	L'azithromycine administrée du 15 <sup>e</sup> jour p.i.† jusqu'à la fin de la gestation et tout au long de la lactation n'a pas eu d'effet toxique sur les mères. On a observé une légère baisse du gain de poids et du développement postnatal des 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.
-----	-------------------	-----------------------	----	----------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Études néonatales

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

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

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
rat	orale (gavage)	30	10/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 se sont révélés normaux. Tous les animaux de chaque groupe ont été exposés de façon systématique à l'azithromycine comme le démontre la concentration du médicament mesurée dans le plasma, le foie et le cerveau des rats, 24 heures après la dernière dose. À ce moment précis, la concentration d'azithromycine dans le cerveau et, particulièrement, dans le foie dépassait largement la concentration plasmatique. Trente et un jours après la dernière dose, on pouvait encore déceler de l'azithromycine dans le foie et le cerveau de tous les rats traités à fortes doses (140 mg/kg/jour) du groupe d'étude sur la réversibilité, mais la concentration plasmatique était généralement sous la limite du taux décelable (< 0,01 µg/mL). En outre, la concentration d'azithromycine dans le foie, le cerveau et le plasma était nettement inférieure à celle mesurée 1 jour après la dernière dose. Malgré la concentration élevée d'azithromycine mesurée dans le foie et le cerveau, 24 heures après la dernière dose, le taux de phospholipides mesuré dans ces tissus chez les rats traités était généralement semblable à celui des rats témoins ayant reçu les excipients, à la fin de la période de traitement ainsi qu'après 1 mois de rétablissement.
		70 0 140	20/sexe		

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>Chez les animaux sacrifiés le lendemain de la dernière dose, soit 22 jours après la mise bas, l'examen au microscope photonique a révélé une phospholipidose dans les tissus suivants : épithélium des voies biliaires, cytoplasme des hépatocytes, myocarde, muscle lisse du duodénum et de l'utérus ainsi que plexus choroïdes. Dans le groupe à faibles doses, on a observé une phospholipidose dans les voies biliaires chez un seul mâle.</p> <p>Après une période de rétablissement de 30 jours, l'examen au microscope photonique ne révélait plus aucun signe de phospholipidose chez les animaux ayant reçu de fortes doses.</p>

### **Cancérogénicité :**

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

### **Génotoxicité :**

L'azithromycine a fait l'objet de plusieurs analyses de toxicologie génétique afin d'évaluer son pouvoir mutagène sur les gènes et les chromosomes de cellules bactériennes et mammaliennes *in vivo* et *in vitro*. On n'a observé aucun signe d'activité génotoxique à l'issue des analyses suivantes :

**Analyse bactérienne :** Les analyses ont porté sur les souches TA 1535, TA 1537, TA 98 et TA 100 de *Salmonella typhimurium* à des concentrations d'azithromycine atteignant 2 µg/boîte de Petri (des concentrations supérieures inhibent la croissance bactérienne) en présence et en l'absence d'enzymes microsomiques hépatiques provenant de rats ou de souris traités par une substance inductrice, l'aroclor. On a effectué d'autres études au moyen des mêmes souches de *Salmonella* et d'urine de souris ayant reçu de l'azithromycine par voie orale à des doses atteignant 200 mg/kg.

**Analyse de mutagenèse sur des cellules mammaliennes :** On a analysé la capacité de l'azithromycine d'induire des mutations génétiques au niveau du locus porteur du code pour la thymidine kinase sur des cellules de lymphome de souris de la lignée L5178Y, à des concentrations variant entre 36 et 360 µg/mL jusqu'au seuil de cytotoxicité, avec et sans enzymes microsomiques hépatiques prélevées chez le rat.

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

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

### **Études d'antigénicité**

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

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

- 1- ZITHROMAX® (comprimés, 250 mg et à 600 mg; poudre pour suspension orale, 100 mg/5 mL et à 200 mg/5 mL; Poudre pour solution, 500 mg/fiole (100 mg/mL après reconstitution), numéro de contrôle : 270217, monographie de produit, Pfizer Canada SRI. (27 avril 2023).



## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### **PrAG-Azithromycin**

#### **Comprimés de dihydrate d'azithromycine**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre AG-Azithromycin et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre problème de santé et de son traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur AG-Azithromycin.

#### **Pourquoi utilise-t-on AG-Azithromycin?**

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

Les antibiotiques comme AG-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 AG-Azithromycin en suivant les instructions à la lettre. L'utilisation abusive ou inappropriée d'AG-Azithromycin peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par AG-Azithromycin (résistance), ce qui signifie qu'AG-Azithromycin pourrait ne pas fonctionner pour vous lors d'une utilisation ultérieure. Ne partagez jamais vos médicaments avec qui que ce soit.

#### **Comment AG-Azithromycin agit-il?**

AG-Azithromycin aide à freiner la multiplication des bactéries qui causent l'infection. Il pénètre dans les tissus infectés, d'où il est lentement libéré. Le médicament continue donc à lutter contre les bactéries pendant plusieurs jours après la prise de la dernière dose. Voici pourquoi AG-Azithromycin peut être pris pour une période aussi courte qu'un seul jour.

#### **Quels sont les ingrédients d'AG-Azithromycin?**

Ingrédient médicamenteux : dihydrate d'azithromycine

Ingrédients non médicinaux : amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, eau purifiée, laurylsulfate de sodium, phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium. Enrobage : hypromellose, lactose, dioxyde de titane et triacétine. Les comprimés de 250 mg contiennent également de la laque d'aluminium rouge D&C n° 30 dans l'enrobage.

#### **AG-Azithromycin est offert sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés : 250 mg, 600 mg.

**N'utilisez pas AG-Azithromycin si vous :**

- avez des antécédents de troubles hépatiques lors de l'utilisation antérieure d'azithromycine.
- êtes hypersensible (allergique) à l'azithromycine, ou à tout antibiotique macrolide ou kétolide (y compris l'érythromycine) ou à tout ingrédient entrant dans la composition d'AG-Azithromycin (Voir « **Quels sont les ingrédients d'AG-Azithromycin?** »)

**Afin d'aider à prévenir l'apparition d'effets secondaires et d'assurer l'emploi approprié du médicament, parlez avec votre professionnel de la santé avant de prendre AG-Azithromycin. Parlez-lui de toute pathologie ou de tout problème de santé dont vous êtes atteint, y compris si vous:**

- souffrez d'une anomalie du rythme cardiaque appelée « allongement de l'intervalle QT »;
- 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);
- des antécédents d'arythmie (rythme cardiaque irrégulier), une affection susceptible de mettre votre vie en danger;
- avez un taux sanguin de potassium ou de magnésium qui est toujours bas;
- avez, ou avez déjà eu, des problèmes cardiaques (rythme cardiaque lent), (battements de cœur irréguliers), ou une insuffisance cardiaque (le cœur a de la difficulté à pomper le sang pour le faire circuler dans l'organisme);
- êtes enceinte ou pensez l'être;
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter. L'azithromycine est excrétée dans le lait maternel. On ne sait pas si AG-Azithromycin pourrait être dommageable pour le bébé. Parlez-en à votre médecin;
- avez déjà eu des problèmes de foie ou de reins;
- avez un système immunitaire faible;
- avez déjà fait une réaction allergique à des médicaments, y compris des antibiotiques tels que l'érythromycine;
- souffrez de myasthénie grave (une maladie neuromusculaire auto-immune d'évolution chronique qui entraîne une faiblesse musculaire);
- souffrez d'un problème de santé héréditaire tel qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, car ce produit contient du lactose

**Autres mises en garde que vous devez connaître :**

Vous devriez commencer à vous sentir mieux dès les premiers jours du traitement, mais il est important que vous preniez AG-Azithromycin pendant toute la durée prescrite par votre médecin. Même si la durée du traitement par AG-Azithromycin est courte, vous ne devez pas

vous attendre à ce qu'AG-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 prendre AG-Azithromycin, 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 AG-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 produits de santé que vous prenez, y compris tout médicament, vitamine, minéral, supplément naturel ou médicament alternatif.**

**Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec AG-Azithromycin:**

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

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

**Comment prendre AG-Azithromycin:**

Prenez toujours AG-Azithromycin comme votre médecin vous l'a prescrit, selon l'infection spécifique dont vous êtes affligée.

AG-Azithromycin peut être pris avec ou sans aliments.

**Posologie habituelle pour adultes:**

Si votre médecin vous prescrit **AG-Azithromycin en comprimés de 250 mg** pendant 3 jours pour le traitement d'une bronchite :

Jours 1 à 3 : Prenez deux comprimés tous les jours.

Si votre médecin vous prescrit **AG-Azithromycin en comprimés de 250 mg** pendant 5 jours pour le traitement d'infections des voies respiratoires ou pour certains types d'infections de la peau :

Jour 1 : Prenez 2 comprimés en une seule prise.

Jours 2 à 5 : Prenez 1 comprimé par jour.

Si votre médecin vous prescrit **AG-Azithromycin en comprimés de 250 mg** pendant 1 journée

pour le traitement d'ulcères génitaux ou d'urétrite non-gonococcique et de cervicite :

Jour 1 : Prenez quatre comprimés en une seule prise.

Si votre médecin vous prescrit **AG-Azithromycin en comprimés de 250 mg** pendant 1 journée pour le traitement d'urétrite non-gonococcique et de cervicite :

Jour 1 : Prenez huit comprimés en une seule prise.

Si votre médecin vous prescrit **AG-Azithromycin en comprimés de 600 mg** pour la prévention d'une infection à MAI (*Mycobacterium avium-intracellulare*) :

Prenez deux comprimés une fois par semaine.

**Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous prenez soin avez pris trop d'AG-Azithromycin, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, 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.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AG-Azithromycin?**

La liste suivante ne comprend pas tous les effets secondaires possibles associés avec le traitement par AG-Azithromycin. Si vous présentez d'autres effets indésirables que ceux énumérés dans le présent feuillet, veuillez en informer votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Diarrhée / selles molles
- Douleur abdominale
- Nausée et vomissements
- Mal de tête

Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation intestinale) :</b> grave diarrhée (sanguinolente ou aqueuse) avec ou sans fièvre, douleur abdominale, ou sensibilité au toucher			<b>v</b>
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Rythme cardiaque anormal :</b> vous sentez votre cœur battre dans votre poitrine, battements de cœur anormaux, étourdissements ou sensation de faiblesse			<b>v</b>
<b>Grave réaction allergique:</b> difficulté à respirer, enflure du visage, de la bouche et du cou, éruption cutanée grave ou ampoules			<b>v</b>
<b>Trouble du foie :</b> douleurs à l'abdomen, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée			<b>v</b>
<b>Myasthénie grave :</b> faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer et à avaler, respiration difficile		<b>v</b>	

Si vous présentez un symptôme ou un effet indésirable gênant qui ne figure pas parmi les effets précités ou qui s'aggrave suffisamment pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

Conserver AG-Azithromycin à la température ambiante contrôlée, 15-30 °C.

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

### **Pour en savoir plus au sujet d'AG-Azithromycin:**

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements sur le médicament pour le patient 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 en appelant au 450-449-9272.

Ce feuillet a été préparé par :

Angita Pharma Inc.  
1310 rue Nobel  
Boucherville, Québec  
J4B 5H3, Canada

Dernière révision : 7 mai 2024