

# Table of Contents

Pristine PM-French.....	1
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	47

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Azithromycine pour injection, USP**

500 mg d'azithromycine (sous forme d'azithromycine monohydratée) par fiole

100 mg/mL après reconstitution (sous forme d'azithromycine monohydratée)

Antibiotique

#### **Auro Pharma Inc.**

3700, avenue Steeles Ouest, Suite # 402

Woodbridge, ON L4L 8K8

CANADA

Date de révision :

Le 11 décembre 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 222060

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	16
SURDOSAGE.....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	20
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	21
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>22</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	22
ESSAIS CLINIQUES .....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	23
MICROBIOLOGIE.....	24
TOXICOLOGIE.....	26
RÉFÉRENCES.....	44
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....</b>	<b>47</b>

## **Azithromycine pour injection, USP**

500 mg d'azithromycine (sous forme d'azithromycine monohydratée) par fiole

### **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique / teneur</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Intraveineuse	Injectable / Fiole de 500 mg (100 mg/mL après reconstitution)	Acide citrique anhydre, hydroxyde de sodium, azote.

#### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

##### **Azithromycine pour injection, USP**

L'azithromycine pour injection, USP (azithromycine sous forme monohydratée) est indiquée pour le traitement des infections attribuables aux souches sensibles des micro-organismes énumérés ci-dessous.

Le traitement par l'azithromycine pour injection, USP doit être suivi par l'administration orale d'azithromycine, au besoin (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

##### **Adultes**

##### **Infections des voies respiratoires inférieures :**

Les pneumonies extrahospitalières causées par *Chlamydia pneumoniae*, *Hæmophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ou *Streptococcus pneumoniae*, dans les cas où un traitement initial par voie intraveineuse est approprié.

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

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

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

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

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

## **CONTRE-INDICATIONS**

L'azithromycine pour injection, USP (azithromycine sous forme monohydratée) est contre-indiquée chez les patients qui ont des antécédents d'ictère cholestatique ou de dysfonctionnement hépatique lié à l'utilisation d'azithromycine et ceux qui sont hypersensibles à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout antibiotique de la famille des macrolides, dont les kétolides, ou à toute substance entrant dans la composition du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

On a rapporté, quoique très peu souvent, des réactions allergiques graves, y compris des cas (rarement mortels) d'œdème angioneurotique, d'anaphylaxie et de réactions dermatologiques, notamment la pustulose exanthématique aiguë généralisée, le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell (épidermolyse toxique ou érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) chez des patients traités par l'azithromycine (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Des réactions allergiques peuvent survenir pendant ou peu après un traitement par l'azithromycine pour injection, USP. Malgré un traitement initial efficace des symptômes d'allergie, ces derniers sont réapparus dès l'abandon du traitement symptomatique chez certains patients, même s'ils ne prenaient plus d'azithromycine; leur état a requis de longues périodes de surveillance et un traitement symptomatique. En cas de réaction allergique, on devrait donc interrompre l'administration de l'antibiotique et établir un traitement approprié. Les médecins doivent tenir compte du fait que les symptômes d'allergie peuvent réapparaître lorsqu'on interrompt le traitement symptomatique.

L'emploi d'azithromycine avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicament-médicament. Veuillez consulter la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** pour plus de précisions sur les interactions médicamenteuses possibles ou confirmées.

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

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 angospasmes périphériques importants, une ischémie des membres, une

dysesthésie et de possibles effets sur le système nerveux central.

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.

#### Administration par voie intraveineuse

On recommande de reconstituer et de diluer l'azithromycine pour injection, USP selon les directives et de l'administrer par perfusion intraveineuse en l'espace d'au moins 60 minutes. Ne pas administrer sous forme de bolus intraveineux ni par voie intramusculaire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

On a rapporté des réactions au point d'injection après l'administration intraveineuse d'azithromycine. La fréquence et la gravité de ces réactions n'ont pas varié quand on a administré 500 mg d'azithromycine en 1 heure (250 mL de solution à 2 mg/mL) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Tous les volontaires ayant reçu le médicament à une concentration supérieure à 2,0 mg/mL ont fait une réaction au point d'injection; par conséquent, il est recommandé d'éviter de telles concentrations.

#### Carcinogénèse et mutagénèse

On n'a pas mené d'essais à long terme chez l'animal, afin d'évaluer les effets cancérigènes possibles de l'azithromycine. On n'a observé aucun signe d'activité génotoxique ou mutagène à l'issue des analyses de laboratoire standards (voir **TOXICOLOGIE**).

#### 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 **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 hépatobiliaire).

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

### **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 peut se manifester jusqu'à 2 mois ou plus après 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 morbidité. Elle peut être réfractaire au traitement antimicrobien.

Les mesures thérapeutiques appropriées doivent être instaurées si on confirme ou soupçonne une infection à *Clostridium difficile*. Les formes légères cèdent généralement à l'interruption du traitement antibiotique inactif contre *Clostridium difficile*. Pour les formes modérées ou graves, diverses mesures peuvent être envisagées : administration de liquides et d'électrolytes, suppléments de protéines, traitement par un antibiotique efficace contre *Clostridium difficile*. Si la situation clinique l'indique, une évaluation chirurgicale peut être entreprise, car certains cas graves peuvent commander une intervention chirurgicale (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Système hématopoïétique**

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

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

L'azithromycine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

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

### **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. Le traitement par l'azithromycine doit être arrêté immédiatement en présence de signes et de symptômes d'hépatite (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif**

#### **Myasthénie grave**

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

### **Fonction rénale**

Comme on dispose de peu de données sur l'administration de l'azithromycine pour injection, USP aux patients atteints d'insuffisance rénale (y compris ceux sous dialyse), il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de ce médicament à ces patients.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

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

### **Sensibilité/résistance**

#### **Émergence de bactéries résistantes**

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

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte. Il ne faut administrer l'azithromycine pour injection, USP à la femme enceinte que si les bienfaits escomptés pour cette dernière l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus. 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  $C_{\max}$  plasmatique de la mère, qui est de 2 mcg/mL (voir **TOXICOLOGIE**).

### **Femmes qui allaitent :**

Certaines données publiées indiquent que l'azithromycine est présente dans le lait maternel; selon les estimations, la plus forte dose médiane quotidienne se situait entre 0,1 et 0,7 mg/kg/jour. L'azithromycine n'a été associée à aucun effet indésirable grave chez le nourrisson allaité. Cependant, on n'a pas étudié l'innocuité de l'azithromycine chez des nourrissons de moins de 6 mois. En conséquence, il ne faut administrer l'azithromycine pour injection, USP à la femme qui allaite que si les bienfaits escomptés pour cette dernière l'emportent sur les risques pour le nourrisson. Il faut donc choisir entre l'allaitement et le traitement par l'azithromycine, en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et des effets bénéfiques du traitement par l'azithromycine pour la mère. Comme l'azithromycine peut s'accumuler dans le lait maternel durant son emploi continu, la mère qui allaite doit exprimer et jeter son lait durant le traitement par l'azithromycine pour injection, USP.

### **Enfants :**

L'innocuité et l'efficacité de l'azithromycine n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans.

### **Personnes âgées :**

On n'a pas encore mené d'études pharmacocinétiques de l'azithromycine administrée par voie intraveineuse chez les personnes âgées. 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 chez les personnes âgées ( $\geq 65$  ans) comparativement aux sujets plus jeunes (de 16 à  $\leq 64$  ans).

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

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

Parmi les adultes ayant reçu l'azithromycine par la voie intraveineuse, 1,2 % des sujets atteints d'une pneumonie extrahospitalière 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 %.

Pour les deux voies d'administration (orale et intraveineuse), la plupart des effets indésirables ayant entraîné l'abandon étaient de nature digestive, tels que nausées, vomissements, diarrhée associée à des douleurs abdominales; on a observé aussi des cas d'éruption cutanée et de hausse

des taux des transaminases ou de la phosphatase alcaline chez des patients adultes qui recevaient de l'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.

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

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

### **Traitement par les voies orale et intraveineuse 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 l'**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 l'azithromycine au cours d'essais cliniques sur les **maladies pelviennes inflammatoires**, les effets indésirables les plus fréquents (> 1 %) ont été de nature digestive. La diarrhée (8,5 %) et les nausées (6,6 %) ont été les plus fréquentes, suivies de la vaginite (2,8 %), des douleurs abdominales (1,9 %), de l'anorexie (1,9 %), des éruptions cutanées et du prurit (1,9 %). Au cours des mêmes essais, quand l'azithromycine a été administrée en concomitance avec du métronidazole, une proportion plus élevée de femmes ont subi les effets indésirables suivants : nausées (10,3 %), douleurs abdominales (3,7 %), vomissements (2,8 %) et enfin, réaction au point d'injection, stomatite, étourdissements ou dyspnée (1,9 % chacun).

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

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

### **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

#### **Traitement par voie intraveineuse**

##### **Adultes :**

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

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

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

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

Selon les résultats de suivi qui ont été obtenus, les variations des résultats d'analyse seraient réversibles avec les deux voies d'administration (i.v. et orale).

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation**

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

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

*Allergies :* Arthralgie, œdème, anaphylaxie (y compris de rares cas mortels) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), maladie sérique, urticaire, vascularite, œdème angioneurotique et prurit;

*Affections hématologiques et du système lymphatique :* Agranulocytose, anémie hémolytique, thrombopénie;

*Appareil cardiovasculaire :* Arythmie (y compris tachycardie ventriculaire), palpitations et hypotension. On a signalé de rares cas de prolongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe chez des patients recevant des doses thérapeutiques d'azithromycine, notamment un prolongement de l'intervalle QT qui est revenu à la normale après l'arrêt du traitement, chez un enfant (voir **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/sténose hypertrophique du pylore infantile;

*D'ordre général :* 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 signalées; on a également signalé de rares cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique, qui ont entraîné la mort (voir **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 et syndrome de Lyell (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);

*Organes sensoriels :* Troubles de l'audition, y compris surdité partielle, baisse de l'acuité auditive, surdité et acouphènes, vertiges, altération ou perte du goût et/ou de l'odorat et vision anormale.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

La prudence s'impose lors de l'administration d'azithromycine à un patient qui présente des antécédents d'un trouble important de la repolarisation cardiaque ou qui prend d'autres médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire et EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables signalés après la commercialisation**).

L'azithromycine n'interagit pas de manière notable avec le système hépatique du cytochrome P<sub>450</sub>. 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 P<sub>450</sub> ou une inactivation par un complexe cytochrome-métabolite n'a pas lieu avec l'azithromycine.

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

## Interactions médicament-médicament

### Interactions médicamenteuses possibles ou confirmées

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaires
<b>Antiacides</b> Antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium (Maalox®)	EC	Ces médicaments diminuent la concentration plasmatique maximale de l'azithromycine, mais n'en modifient pas le taux d'absorption.	On déconseille d'administrer ces médicaments et l'azithromycine pour injection, USP 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 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) 2 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.	Le médecin doit 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 $C_{max}$ et de l'ASC <sub>0-5</sub> de la cyclosporine.	Il faut faire preuve de prudence si on songe à administrer ces deux médicaments en concomitance. Le cas échéant, la concentration plasmatique de la cyclosporine doit être surveillée, et la dose ajustée au besoin.
<b>Didanosine</b>	EC	Des doses quotidiennes de 1200 mg d'azithromycine n'ont pas modifié la pharmacocinétique de la didanosine.	
<b>Éfavirenz</b>	EC	L'éfavirenz (400 mg pendant 7 jours) a entraîné une augmentation de 22 % de la $C_{max}$ de l'azithromycine (dose unique de 600 mg). L'ASC de l'azithromycine n'a pas été affectée.	

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaires
		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).	
<b>Fluconazole</b>	EC	L'administration d'une dose unique de 1200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'a pas modifié la pharmacocinétique du fluconazole (dose unique de 800 mg).  Après l'administration concomitante d'une dose de 800 mg de fluconazole, l'exposition totale à l'azithromycine (1200 mg) et sa demi-vie sont demeurées inchangées, et la C <sub>max</sub> de l'azithromycine a subi une baisse négligeable sur le plan clinique (18 %).	
<b>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</b>	EC	Chez des volontaires en santé, l'administration concomitante d'atorvastatine (10 mg/jour) et d'azithromycine à libération immédiate (500 mg/jour) n'a eu aucun effet sur la concentration plasmatique de l'atorvastatine (d'après des mesures de l'inhibition de l'HMG-CoA-réductase).  Cependant, depuis la commercialisation du médicament, des cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients qui recevaient de l'azithromycine et des statines en concomitance.	
<b>Indinavir</b>	EC	L'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1200 mg) n'a eu aucun effet notable sur la pharmacocinétique de l'indinavir (800 mg 3 f.p.j. pendant 5 jours).	
<b>Midazolam</b>	EC	Chez des volontaires en bonne santé (n = 12), l'administration concomitante d'une dose unique de 15 mg de midazolam et d'un traitement de 3 jours par l'azithromycine à libération immédiate (500 mg/jour) n'a entraîné aucune variation cliniquement significative de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie du midazolam.	
<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 l'azithromycine pour injection, USP est administrée conjointement avec du nelfinavir, on ne recommande pas d'ajuster la dose d'azithromycine; cependant, on conseille de surveiller étroitement les patients pour déceler, le cas échéant, les effets indésirables connus de l'azithromycine.
<b>Inhibiteurs de la glycoprotéine P</b>	EC	L'administration concomitante d'inhibiteurs de la glycoprotéine P (vitamine E, poloxamère 407 et poloxamère 124) et d'azithromycine à libération prolongée (dose de 1 g) n'a eu qu'un effet minime sur la pharmacocinétique de l'azithromycine.	

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaires
<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 (voir <b>EFFETS INDÉSIRABLES</b> ).
<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 h). Après la commercialisation de l'azithromycine, on a rapporté un cas de tachycardie supraventriculaire associée à une hausse de la concentration plasmatique de théophylline, survenue peu après l'amorce d'un traitement par l'azithromycine.	D'ici à ce que l'on dispose de données plus exhaustives, la prudence dicte une surveillance attentive de la concentration plasmatique de la théophylline chez les patients qui reçoivent l'azithromycine pour injection, USP et de la théophylline en concomitance.
<b>Association triméthoprime/sulfaméthoxazole</b>	EC	Le 7 <sup>e</sup> et dernier jour d'administration d'une association triméthoprime-sulfaméthoxazole (160 mg/800 mg), l'administration concomitante de 1200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'a eu aucun effet notable sur la concentration maximale du triméthoprime et du sulfaméthoxazole, ni sur leur excrétion urinaire et l'exposition totale à ces deux substances. Les concentrations plasmatiques de l'azithromycine ont été semblables à celles obtenues dans d'autres essais.	
<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 de l'azithromycine a augmenté la concentration de la zidovudine phosphorylée (le métabolite responsable de l'action clinique) dans les mononucléaires du sang circulant.	

EC = essai clinique

### **Traitements concomitants**

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

l'azithromycine pour injection, USP, en cas de traitement concomitant, on recommande de garder le patient sous étroite surveillance pendant le traitement et durant une courte période par la suite.

### **Antihistaminiques**

Des cas de prolongation de l'intervalle QT, des palpitations ou des arythmies cardiaques ont été observés par suite de l'administration concomitante d'azithromycine et d'astémizole ou de terfénaire.

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

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

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

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

**Disopyramide** : L'azithromycine peut faire augmenter les 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 par 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.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

On n'a pas encore établi d'interactions de l'azithromycine avec les produits à base d'herbes médicinales.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

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

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Généralités

#### **Atteinte hépatique :**

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

#### **Atteinte rénale :**

Comme on dispose de peu de données sur l'administration de l'azithromycine pour injection, USP aux patients atteints d'insuffisance rénale (y compris ceux sous dialyse), il faut faire preuve de prudence lors de l'administration du médicament à ces patients.

### Dose recommandée et ajustement posologique

#### CHEZ L'ADULTE

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

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

**PNEUMONIE EXTRAHOSPITALIÈRE : Chez les patients nécessitant un traitement initial par la voie intraveineuse :** On recommande une perfusion i.v. quotidienne unique de 500 mg durant 2 jours au moins, suivie d'un traitement par la voie orale à raison de 500 mg par jour pour une durée totale de traitement de 7 à 10 jours.

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

### Mode d'administration

#### **Reconstitution :**

#### **Azithromycine pour injection, USP :**

Reconstitution de l'azithromycine pour injection, USP				
Teneur	Solution de reconstitution	Volume à ajouter	Volume approximatif obtenu	Concentration nominale
500 mg	Eau stérile pour injection	4,8 mL	5 mL	100 mg/mL

Préparer la solution initiale d'azithromycine pour injection, USP en ajoutant 4,8 mL d'eau stérile pour injection au flacon contenant 500 mg d'azithromycine. Bien agiter la fiole jusqu'à dissolution complète du médicament. Puisque le contenu de la fiole est sous vide, il est recommandé d'utiliser une seringue standard de 5 mL (non automatisée) pour s'assurer qu'un volume exact de 4,8 mL est ajouté. Chaque mL de solution reconstituée renferme du monohydrate d'azithromycine équivalant 100 mg d'azithromycine. La solution reconstituée demeure stable durant 24 heures à une température inférieure à 30 °C. **Avant d'administrer le médicament, il faut diluer la solution reconstituée.**

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

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

Une fois préparées selon les directives ci-dessus, les solutions diluées demeurent stables durant 24 heures à la température de 30 °C ou moins; réfrigérées (5 °C), les solutions se conservent durant 72 heures. Avant d'administrer tout médicament par voie parentérale, on doit examiner la solution reconstituée afin de vérifier sa limpidité et de déceler la présence de toute particule, d'un précipité, d'une altération de la coloration ou d'une fuite quand la solution et le contenant le permettent. On doit jeter les solutions troubles et les solutions dans lesquelles on constate la présence de particules, d'un précipité, d'une altération de la coloration ou d'une fuite.

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

## **SURDOSAGE**

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

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

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

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

Pour le traitement d'un surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

L'azithromycine pour injection, USP, 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.

### **Pharmacodynamie**

#### **Électrophysiologie cardiaque :**

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

## 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.

### **Administration intraveineuse :**

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

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

### **Concentrations plasmatiques (mcg/mL) après la dernière perfusion intraveineuse de 500 mg d'azithromycine par jour [médiane (écart)]**

Concentration + durée	Temps écoulé après le début de la perfusion (h)								
	0,5	1	2	3	4	6	8	12	24
2 mg/mL, 1 h <sup>a</sup>	2,42 (1,71 - 5,12)	2,65 (1,94 - 6,03)	0,63 (0,21 - 1,07)	0,34 (0,18 - 0,87)	0,32 (0,16 - 0,69)	0,19 (0,12 - 0,58)	0,22 (0,10 - 0,61)	0,16 (0,09 - 0,46)	0,18 (0,07 - 0,60)
1 mg/mL, 3 h <sup>b</sup>	0,87 (0,76 - 1,16)	1,03 (0,83 - 1,19)	1,16 (0,87 - 1,36)	1,17 (0,86 - 1,35)	0,32 (0,26 - 0,47)	0,29 (0,23 - 0,35)	0,27 (0,23 - 0,34)	0,22 (0,17 - 0,26)	0,18 (0,15 - 0,21)

a : 500 mg (2 mg/mL) durant 2 à 5 jours chez des patients atteints d'une pneumonie extrahospitalière

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

La Cl<sub>t</sub> et le Vd moyens ont été de 10,18 mL/min/kg et de 33,3 L/kg respectivement, chez 18 volontaires sains ayant reçu des doses de 1000 à 4000 mg à raison de 1 mg/mL en l'espace de 2 heures.

Quand on compare les paramètres pharmacocinétiques du médicament dans le plasma après les 1<sup>re</sup> et 5<sup>e</sup> doses quotidiennes de 500 mg d'azithromycine administrées par la voie intraveineuse, on constate une hausse de 8 % seulement de la  $C_{max}$ , mais une hausse de 61 % de l'ASC<sub>0-24</sub>, qui reflète la hausse par un multiple de 3 de la concentration minimale par 24 heures ( $C_{24}$ ).

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

**Distribution :**

La fixation de l'azithromycine aux protéines sériques est en fonction inverse de la concentration : de 51 % à 0,02 mcg/mL, elle passe à 7 % à 2,0 mcg/mL.

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; voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

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.

**Biotransformation :**

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 (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

**Excrétion :**

L'excrétion biliaire de l'azithromycine, majoritairement 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 (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

**Populations spéciales et conditions particulières****Personnes âgées :**

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

**Sexe :**

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

**Insuffisance hépatique :**

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

**ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

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

La solution reconstituée (100 mg/mL) demeure stable pendant 24 heures à une température de 20 °C à 30 °C. La solution diluée (1 mg/mL et 2 mg/mL) à partir de la solution reconstituée demeure stable pendant 24 heures à température ambiante (20-25 °C) ou pendant 72 heures si réfrigérée (2-8 °C). Pour usage unique seulement. Jeter toute portion inutilisée après l'emploi.

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

<b>Forme posologique</b>	<b>Solution</b>
<b>Teneur</b>	<b>500 mg par fiole (100 mg/mL après reconstitution)</b>
<b>Description</b>	<b>Avant reconstitution :</b> Pain lyophilisé de couleur blanche dans une fiole tubulaire de verre clair muni d'un bouchon en caoutchouc gris et scellé par une capsule en aluminium avec rondelle PP de couleur bleu ciel. <b>Après reconstitution :</b> solution transparente et incolore libre de particules visibles
<b>Composition</b>	<b>Les ingrédients non médicinaux :</b> 413,60 mg d'acide citrique anhydre, 160,59 mg d'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH, et azote.
<b>Conditionnement</b>	Fioles tubulaires de 10 mL USP en verre clair de type-I, munis d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle gris et scellés par une capsule en aluminium avec rondelle PP de couleur bleu ciel. Boite de 10 fioles de 10 mL

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination courante : monohydrate d'azithromycine

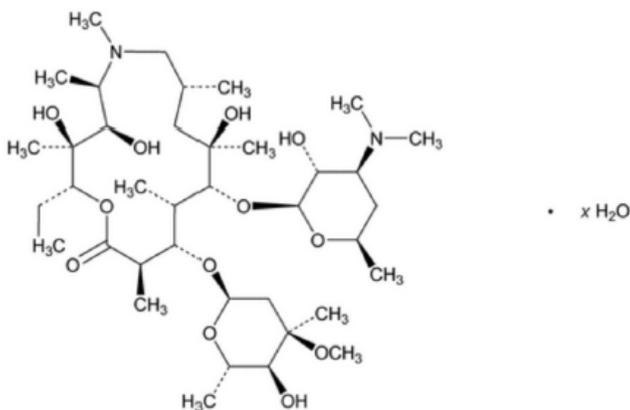
Dénomination systématique : Monohydrate de 9-désoxo-9-aza-9-méthyl-homoérythromycine

Ou

1-Oxa-6-azacyclopentadecan-15-one, 13-(2,6-dideoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl) oxy-2-éthyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,6,8,10,12,14-heptaméthyl-11-[3,4,6-trideoxy-3-(diméthylamino) $\beta$ -D-xylo-hexopyranosyl]oxy-[2R(2R\*,3S\*,4R\*,5R\*,8R\*,10R\*,11R\*,12S\*,13S\*,14R\*)].

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$  et 767,02 g/mole.

Formule développée :



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

pKa : 8,74

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

## ESSAIS CLINIQUES

### PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

#### Adultes :

Après l'administration orale de 500 mg, la concentration plasmatique maximale ( $C_{\max}$ ), soit 0,4 mcg/mL, est atteinte en l'espace de 2 à 3 heures, l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique est de 2,6 mcg•h/mL ( $ASC_{0-24}$ ) et de 3,7 mcg•h/mL ( $ASC_{0-48}$ ) et la concentration plasmatique minimale ( $C_{\min}$ ) est de 0,05 mcg/mL. Ces concentrations, propres à l'administration orale d'azithromycine, correspondent à environ 38 %, 83 % et 52 % des concentrations observées à la suite d'une perfusion intraveineuse de 500 mg d'azithromycine sur une période de 3 heures ( $C_{\max}$  : 1,08 mcg/mL,  $C_{\min}$  : 0,06 mcg/mL et  $ASC_{0-24}$  : 5,0 mcg•h/mL). La concentration plasmatique de l'azithromycine sur 24 heures est donc plus élevée à la suite de son administration intraveineuse. 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.

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

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

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

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

## 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 **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**.

#### Bactéries à Gram positif

*Staphylococcus aureus*  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

#### Bactéries à Gram négatif

*Haemophilus ducreyi*  
*Haemophilus influenzae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Neisseria gonorrhoeae*

#### « Autres » bactéries

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

#### Bactéries à Gram positif

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

#### Bactérie à Gram négatif

*Bordetella pertussis*

#### Bactéries anaérobies

Espèces de *Peptostreptococcus*  
*Prevotella bivia*

## « Autres » bactéries

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

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>38, 40</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. On imprègne des disques de papier de 15 mcg d'azithromycine pour évaluer la sensibilité des micro-organismes à cet agent. Les critères d'interprétation de ce type d'antibiogramme sont également présentés dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Critères d'interprétation de la sensibilité à l'azithromycine**

Pathogène	Concentrations minimales inhibitrices (mcg/mL)			Diamètre de la zone (en mm) par la méthode des disques		
	S	I	R	S	I	R
<i>Haimophilus influenzae</i> <sup>a</sup>	< 4	-	-	> 12	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	< 2	4	> 8	> 18	14-17	< 13
Streptococci 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 « susceptible » 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 » 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 » indique que l'agent pathogène ne sera probablement pas inhibé si les concentrations de l'antimicrobien atteignent les valeurs habituelles et qu'un autre traitement doit être choisi.

### Contrôle de la qualité

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

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

Souche servant au contrôle de la qualité	Concentration minimale inhibitrice (mcg/mL)	Diffusion sur le disque (diamètre de la zone en mm)
<i>Haemophilus 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	0,5 – 2,0	19 - 25

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

\*ATCC = American Type Culture Collection

## TOXICOLOGIE

**Toxicité aiguë** : souris et rats

**Études sur la toxicité de l'azithromycine administrée par voie orale et intrapéritonéale à des souris et à des rats**

Voie d'administration	Espèce	Sexe	DL <sub>50</sub> (mg de base libre/kg)
Orale	souris	M	3 000
Orale	souris	F	4 000
Orale	rats	M	> 2 000
Orale	rats	F	> 2 000
Orale	rats nouveau-nés	M	> 1 000
Orale	rats nouveau-nés	F	> 1 000
I.P.	souris	M	> 400

Voie d'administration	Espèce	Sexe	DL <sub>50</sub> (mg de base libre/kg)
			< 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 décès se sont produits 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 cloniques, 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 5 000 mg/g. On a également observé une hausse minimale des taux sériques des transaminases chez les rats et les chiens ayant reçu une dose de 20 mg/kg/jour ou plus; ces observations concordent d'ailleurs avec celles rapportées au sujet de l'érythromycine. On a accordé une attention particulière aux effets de la phospholipidose sur la rétine, entre autres, au cours d'études menées chez le chien à raison de 30 et de 100 mg/kg/jour d'azithromycine, administrés durant 6 et 2 mois respectivement. Par ailleurs, on n'a décelé aucun signe d'effets nocifs de l'azithromycine sur la vue, le réflexe pupillaire et le réseau vasculaire de la rétine. La présence d'une phospholipidose dans les plexus choroïdes et les ganglions spinaux n'a pas été 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)	NBRE 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	<p>La dilatation du cæcum était fonction de la dose. Aux doses moyennes et fortes, la hausse des taux sériques des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, SDH et 5'NU) était fonction de la dose et du temps; à faibles doses, on n'a observé qu'une légère hausse de l'ALAT chez 2 rats.</p> <p>L'examen histologique des tissus provenant de 6 rats/sexe des groupes à doses moyennes et fortes et de 10 rats/sexe à faibles doses a révélé des signes de phospholipidose dans les canaux biliaires (8 rats/20 à faibles doses, 12 rats/12 à doses moyennes et 12 rats/12 à fortes doses) et dans les hépatocytes (10 rats/12 à fortes doses), une infiltration graisseuse (4 rats/20 à faibles doses, 10 rats/12 à doses moyennes et 11 rats/20,12 à fortes doses) et la nécrose d'hépatocytes isolés (6 rats/12 à doses moyennes et 11 rats/12 à fortes doses). À fortes doses, on a également décelé une phospholipidose dans les cellules tubulaires de la partie médullaire du rein chez 12 rats/12, dans la rate chez 2 rats/12, dans le thymus, chez 2 rats/12 et dans les plexus choroïdes chez 10 rats/12. Chez 3 rats/12 à 100 mg/kg et chez 10 rats/12 à 200 mg/kg, on a noté une phospholipidose dans les ganglions lymphatiques mésentériques à sinusoides.</p> <p>La phospholipidose se caractérise par l'accumulation de complexes médicament-lipides dans les lysosomes où ils forment des structures lamellaires ultramicroscopiques caractérisées par des macrophages ou des cellules tissulaires vacuolaires visibles au microscope.</p> <p>Vingt jours après le traitement, on a sacrifié les animaux survivants (4 rats/sexe des groupes témoins, à fortes doses et à doses moyennes). On a décelé là aussi une phospholipidose des tubules rénaux chez 7 rats/8 à fortes doses et chez 1 rat/8 à doses moyennes et des canaux biliaires chez 1 rat/8 à fortes doses. On a décelé aussi une infiltration graisseuse dans le foie de 5 rats/8 à doses moyennes et de 6 rats/8 à fortes doses. Le mégacæcum a régressé après l'arrêt du traitement.</p>
chien (adulte)	orale (gavage)	25 50 100	3/sexe	36 jours	Aux 2 doses supérieures, on a observé une hausse du taux des transaminases (ALAT et ASAT) proportionnelle à la dose. On a observé une hausse des taux de phosphatase alcaline, de $\gamma$ -GT et de SDH à la dose la plus forte seulement.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					L'examen histologique des tissus a révélé la présence d'une phospholipidose chez tous les animaux traités. On l'a observée dans 6 organes ou plus chez tous les chiens ayant reçu 100 mg/kg/jour, soit les reins, le foie, la rate, la vésicule biliaire, le thymus, les ganglions lymphatiques mésentériques, l'œsophage, l'utérus et le col ainsi que les ganglions lymphatiques de l'appareil digestif. À faibles doses (25 mg/kg), la phospholipidose se limitait aux organes suivants : rate, vésicule biliaire, thymus, ganglions lymphatiques mésentériques ainsi que ceux de l'iléon et du côlon.
rat (adulte)	orale (gavage)	40 (10 jours de traitement – 10 jours de repos)  0 (en mode continu) 10 (en mode continu) 20 (en mode continu)	15/sexe  25/sexe	190 -193 jours + réversibilité	À toutes les doses, on a observé une légère hausse sporadique de l'ASAT et de l'ALAT durant et après le traitement. On n'a décelé aucun signe de phospholipidose.
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	Hausses sporadiques de l'ALAT aux doses de 20 et 40 mg/kg seulement.  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; une phospholipidose résiduelle minime a été observée dans la vésicule biliaire et l'œsophage.
Chien (adulte)	orale (gavage)	30 100	6/sexe	6 mois  2 mois + réversibilité	À la fin du traitement, on a sacrifié un certain nombre d'animaux. On en a sacrifié d'autres (1 chien/sexe/dose), 1 mois (100 mg/kg), 2 mois (30 mg/kg) et 4 mois (100 mg/kg) après le traitement. On a fait l'autopsie des autres animaux 7 mois (30 mg/kg) et 11 mois (100 mg/kg) après le traitement.  On a mis fin à l'administration de la forte dose après 2 mois (61 doses) pour cause d'intolérance. Les modifications du chimisme sanguin, incluant une hausse notable du taux des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LAP, SDH $\gamma$ -GT) et de l'azote uréique sanguin, de même qu'une légère baisse des paramètres érythrocytaires (globules rouges, hémogloblinémie et hématocrite) et

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>la présence de granulocytes éosinophiles atypiques et de lymphocytes vacuolaires, sont revenues à la normale moins de 2 mois après l'arrêt du traitement. La faible dose a été bien tolérée.</p> <p>Parmi les effets proportionnels à la dose sur le pouvoir réfléchissant du <i>tapetum lucidum</i>, on a observé une décoloration dont l'intensité a varié d'à peine perceptible (à faibles doses) à modérée (à fortes doses), une baisse du pouvoir réfléchissant et la disparition de la jonction entre le <i>tapetum lucidum</i> et la choroïde. Après l'arrêt du traitement, la plupart des animaux ont montré une amélioration de ces altérations oculaires; 4 mois après le traitement, on pouvait observer un tissu jonctionnel normal chez les animaux traités à fortes doses. À aucun moment n'a-t-on observé de signe ophtalmoscopique d'altération de la vue.</p> <p>L'examen histologique à la fin du traitement a révélé une phospholipidose qui, au niveau de l'œil, touchait le <i>tapetum</i>, les neurones ganglionnaires de la rétine, la granuleuse interne, les plexiformes interne et externe et les péricytes des vaisseaux superficiels rétinien. Généralement, la couche des cônes et bâtonnets et l'épithélium pigmentaire de la rétine ont été épargnés. On a également observé cette anomalie dans les ganglions spinaux, le foie, la vésicule biliaire, les reins, la rate et le pancréas et à fortes doses seulement, dans le tube digestif, les ganglions lymphatiques mésentériques, le thymus, l'aorte, le cœur, les glandes salivaires et les poumons. On a observé une dégénérescence proportionnelle à la dose dans le foie (nécrose focale des hépatocytes et de l'épithélium des voies biliaires), dans la vésicule biliaire (hyperplasie) et dans les reins (glomérulonéphrose). Tous les effets ci-dessus, à l'exception des effets sur la rétine, les ganglions spinaux et la vésicule biliaire, dont l'intensité s'est atténuée, se sont totalement résorbés avec l'arrêt du traitement à faibles et à fortes doses. Généralement, ces altérations étaient proportionnelles aux concentrations tissulaires du médicament et à la baisse de celles-ci après l'arrêt du traitement. L'analyse biochimique des phospholipides de la rate, du foie, des reins et de la rétine provenant des animaux ayant reçu 30 mg/kg durant 6 mois a révélé une différence par rapport aux animaux témoins uniquement dans la rate, où l'azithromycine a atteint la concentration la plus élevée.</p> <p>Cette analyse démontre que même si la phospholipidose d'origine médicamenteuse est proportionnelle à la dose sur le plan de la distribution tissulaire et de l'intensité, elle n'est pas toxique en soi, mais elle est à l'origine de l'accumulation tissulaire de l'azithromycine.</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
chien (adulte)	orale (gavage)	30 100	6/sexe	6 mois + réversibilité	Administration intermittente : (10 jours de traitement, 10 jours de repos) durant 5 mois (100 mg), 6 mois (30 mg). Cette expérience démontre qu'une administration intermittente (pour reproduire un traitement réel possible) entraîne moins de phospholipidose qu'une administration continue d'azithromycine.
<b>Administration par voie ORALE — animaux nouveau-nés</b>					
Toxicité subaiguë — RATS nouveau-nés					
rat (nouveau-nés de 4 jours)	orale (gavage)	10 20 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.
rat (nouveau-nés de 4 jours)	orale (gavage)	40 60 80	10/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas)	Cette étude avait pour but de déterminer à quelle dose on pouvait déceler des signes de phospholipidose. On n'a observé aucun signe de toxicité et le traitement n'a pas eu de répercussions sur le poids corporel.  À l'issue du traitement, on a décelé des signes évidents de phospholipidose proportionnelle à la dose dans l'épithélium des canaux biliaires des mâles et des femelles, à toutes les doses. Chez la plupart des mâles traités par l'azithromycine, mais non chez les mâles témoins, qui avaient reçu l'excipient, on a pu observer une vacuolisation hépatocytaire, autre signe possible de phospholipidose. Cependant, comme on a noté le même phénomène tant chez les femelles traitées par l'azithromycine que chez celles des groupes témoins, il semblerait que dans cet essai, la vacuolisation hépatocytaire ne soit pas liée à la phospholipidose.
rat (nouveau-nés de 4 jours)	orale (gavage)	100 120 140	10/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas)	Au cours de l'étude précédente, on avait décelé des signes de phospholipidose proportionnelle à la dose uniquement dans l'épithélium des canaux biliaires des mâles et des femelles, à toutes les doses. La présente étude visait à déterminer à quelles doses des signes de phospholipidose pouvaient se manifester dans plus d'un organe ou d'un tissu.  On n'a observé aucun signe clinique de toxicité.  Le traitement a entraîné des signes évidents de phospholipidose dans l'épithélium des canaux biliaires de tous les mâles et de toutes les femelles, à toutes les doses. On a noté une vacuolisation hépatocytaire chez certains animaux, à chacune des

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					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-nés de 4 jours)	orale (gavage)	30 70 140	20/sexe 10/sexe 10/sexe 20/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas) et période de réversibilité de 30 jours pour 10 rats /sexe des groupes ayant reçu 0 ou 140 mg/kg	<p>Cette étude avait pour but de déterminer s'il était possible de confirmer, par des analyses biochimiques (détermination de la concentration des phospholipides dans les tissus), la phospholipidose diagnostiquée antérieurement par microscopie électronique ou photonique, chez les animaux nouveau-nés traités par l'azithromycine.</p> <p>On a sacrifié tous les animaux des groupes à dose faible ou moyenne et la moitié des animaux du groupe à dose forte et de ceux du groupe témoin, à l'âge de 22 jours. On a sacrifié le reste des animaux à l'âge de 52 jours, soit au terme d'une période de réversibilité de 30 jours.</p> <p>Chez les jeunes rats, sacrifiés 24 heures après l'administration de la dernière dose d'azithromycine, la concentration du produit dans le plasma, le foie et le cerveau était proportionnelle à la dose; c'est dans le foie qu'elle était le plus élevée, suivie 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 fût élevée, la concentration de phospholipides dans ces mêmes tissus n'était pas plus élevée que chez les rats des groupes témoins, tant à la fin de la période de traitement qu'à la fin de la période de réversibilité d'un mois.</p> <p>L'administration d'azithromycine durant 18 jours à des rats Long-Evans nouveau-nés a produit des signes visibles, au microscope photonique, de phospholipidose (vacuolisation) dans le cytoplasme des hépatocytes et dans les tissus suivants : l'épithélium des canaux biliaires, le myocarde, les muscles lisses du duodénum et de l'utérus et les plexus choroïdes. Ces changements, observés chez les rats sacrifiés un jour après l'administration de la dernière dose (c'est-à-dire à l'âge de 22 jours) étaient surtout évidents chez ceux qui avaient reçu la dose la plus forte et, dans une moindre mesure, sauf en ce qui concerne</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					<p>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	<p>On a séparé les chiots de leur mère 2 heures avant l'administration du traitement et on les a replacés dans la litière immédiatement après. On les a pesés tous les jours, et on a noté les paramètres de leur développement (ouverture des yeux, percée des canines de la mâchoire supérieure, redressement des oreilles et moment où le chiot s'écarte des autres). Avant l'étude, puis aux 14<sup>e</sup> et 28<sup>e</sup> ou 30<sup>e</sup> jours de celle-ci, on a prélevé des échantillons de sang, afin de dresser un portrait clinico-pathologique de chaque animal. On en a prélevé également pour déterminer la concentration plasmatique de l'azithromycine, les 2<sup>e</sup> et 22<sup>e</sup> ou 24<sup>e</sup> jours. À la fin du traitement, on a procédé à un examen ophtalmologique. Le 35<sup>e</sup> ou 37<sup>e</sup> jour, on a anesthésié, saigné, et autopsié tous les chiens. On a pesé les organes sélectionnés et prélevé certains tissus pour y déterminer la concentration du médicament et en faire l'examen histopathologique.</p> <p>À l'exception d'un retard possible du gain de poids des femelles, on n'a observé aucun effet du traitement sur les paramètres du développement, sur les résultats des analyses sanguines et biochimiques, des examens ophtalmologiques ni sur le poids des organes. En général, la concentration moyenne d'azithromycine dans le sang était fonction de la dose, en particulier aux doses de 10 et de 30 mg/kg, et elle était un peu plus élevée le 24<sup>e</sup> jour que le 2<sup>e</sup> jour. Comme dans le cas des études précédentes chez d'autres animaux, la microscopie a permis de déceler des signes de phospholipidose, soit la présence de cellules gonflées par des vacuoles composées d'éléments myéliniques, c'est-à-dire de gros lysosomes contenant des agrégats de membranes non digérées. Comme chez les chiens adultes, la phospholipidose observée dans certains tissus était proportionnelle à la dose. À 10 mg/kg, les effets étaient minimes ou modérés. On n'a pas observé de phospholipidose dans le foie, ni dans le cerveau. On a noté d'autres lésions proportionnelles à la dose : un gonflement des cellules du <i>tapetum lucidum</i> de l'œil et une vacuolisation de leur cytoplasme, par suite d'un gonflement des</p>

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					bâtonnets du <i>tapetum</i> et d'une dissolution de ceux-ci, ainsi qu'une dégénérescence et une nécrose des cellules épithéliales tapissant la vésicule biliaire. Ce dernier phénomène s'est produit seulement aux doses moyenne et forte. Vingt-quatre (24) heures après la dernière dose, la concentration d'azithromycine dans les tissus était beaucoup plus élevée que dans le plasma, l'ordre d'importance des concentrations moyennes étant : plasma = cerveau < yeux < reins < foie = rate.
chien (nouveaux-nés de 3 à 5 jours)	orale (gavage)	10 30 60	4/sexe	11 jours	<p>À la fin de la période de traitement, on a autopsié deux chiots/sexe/ groupe. On a gardé le reste des animaux en vie un mois de plus, sans leur administrer de médicament, avant de les autopsier.</p> <p>On n'a observé aucun effet du traitement sur les paramètres du développement, le poids des animaux ou des organes, ni sur les résultats des analyses sanguines et biochimiques. À la fin du traitement, l'examen au microscope a révélé des signes de phospholipidose dans la rate des chiots ayant reçu des doses de 30 ou de 60 mg/kg/jour et, à toutes les doses, dans les neurones de la rétine et dans les ganglions sympathiques. En général, la fréquence et l'intensité du phénomène étaient proportionnelles à la dose. On n'a décelé aucun signe de phospholipidose dans le foie, non plus que dans le cerveau. À l'issue de la période de repos d'un mois, on n'a décelé aucun signe de phospholipidose dans les cellules ganglionnaires de la rétine ni dans les ganglions sympathiques chez les chiots ayant reçu des doses de 10 mg/kg/jour. Les chiots ayant reçu des doses de 30 ou de 60 mg/kg/jour présentaient toujours des signes de phospholipidose, quoique à une fréquence et à un degré moindres.</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 dans la rétine.</p>
chien (nouveaux-nés de 3 à 5 jours) et 25 jours	orale (gavage)	10 60	4/sexe (3 à 5 jours)  2/sexe (25 jours)	11 jours  et 30 jours (période de rétablissement)	Cette étude avait pour but de préciser les caractéristiques de l'absorption et de l'élimination de l'azithromycine dans la choroïde et la rétine des beagles nouveaux-nés. À la fin de la période de traitement, on a sacrifié 2 chiens de chaque sexe, parmi les chiens âgés de 3 à 5 jours, et tous les chiens plus âgés. On a gardé le reste des chiens un mois de plus, sans traitement, pour vérifier l'élimination de l'azithromycine de la rétine.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
					On n'a observé aucun effet du traitement sur les paramètres du développement, sur le poids des animaux ni sur les résultats des analyses sanguines et biochimiques. La concentration moyenne d'azithromycine dans le sang complet 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.
<b>Administration INTRA VEINEUSE — animaux adultes</b>					
rat (adulte)	i.v.	10 20 20 (tous les 2 jours)	10/sexe	14 jours	Absence d'effet indésirable.
chien (adulte)	i.v.	10 20 10 (tous les 2 jours)	3/sexe	14 jours	Aucun effet indésirable, à trois exceptions près dans les 2 premiers groupes.  À fortes doses, on a observé une hausse sporadique des taux sériques des enzymes hépatiques chez 2 femelles/3; le taux sérique de la phosphatase alcaline a augmenté graduellement chez une femelle recevant 10 mg/kg/jour.  On a décelé une phospholipidose se traduisant par une accumulation de macrophages vacuolaires dans le chorion de la vésicule biliaire et dans le centre germinal des ganglions lymphatiques mésentériques des chiens recevant 20 mg/kg/jour.
rat (adulte)	i.v.	5 10 20	10/sexe	1 mois (36 à 39 jours)	Chez tous les rats ayant reçu de fortes doses et chez 13 rats/20 du groupe à moyennes doses, on a observé une phospholipidose minimale dans l'épithélium des gros canaux biliaires ainsi qu'au point d'injection dans la queue chez un rat ayant reçu de fortes doses.
chien (adulte)	i.v.	5 10 20	3/sexe	1 mois (36 jours)	On a observé une légère élévation de l'ALAT chez 4 chiens/6 ayant reçu de fortes doses, ainsi qu'une légère hausse de l'activité de la phosphatase alcaline sérique. On a décelé également une légère hausse de l'ALAT chez un animal traité à faibles doses et chez un témoin. À fortes doses, les altérations histologiques se limitaient à la présence d'une phospholipidose. Un chien ayant reçu 10 mg/kg a également présenté une phospholipidose minimale dans les gros canaux biliaires. À la dose de 5 mg/kg/jour, on n'a décelé aucun signe de phospholipidose.

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>TOXICOLOGIE EXPLORATOIRE SPÉCIFIQUE</b>					
rat	orale (gavage)	10 0 40 200 chloroquine : 25	5/sexe 10/sexe  10/sexe	5 jours	Afin d'évaluer la réversibilité, on a interrompu durant 23 jours le traitement des rats (5/sexe/groupe) recevant 40 ou 200 mg/kg d'azithromycine ou 25 mg/kg de chloroquine. On n'a observé aucune élévation des taux tissulaires de phospholipides ni de nécrose hépatique. On a observé des éléments myéliniques dans le foie, les canaux biliaires et l'épithélium pigmentaire de la rétine. Chez un animal du groupe sous 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 ( $p < 0,05$ ) des animaux traités.
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 ( $> 4000$ mcg/g) dans le foie des animaux ayant reçu 200 mg/kg du médicament. Cette observation s'associait à une hausse de 38 % du taux de phospholipides hépatiques, à une nécrose hépatique multifocale et à une accumulation marquée d'éléments myéliniques dans les hépatocytes et l'épithélium des voies biliaires. On a également décelé des éléments myéliniques dans le foie chez les chiens ayant reçu 40 mg/kg d'azithromycine (concentration du médicament : 817 mcg/g) ou de la chloroquine, mais pas chez ceux ayant reçu 10 mg/kg d'azithromycine. L'azithromycine a entraîné la formation d'éléments myéliniques dans les cellules ganglionnaires de la rétine à un degré variant d'infime, à la dose de 10 mg/kg, à modéré à la dose de 200 mg/kg. Cet effet a été moins marqué qu'avec la dose de 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 sous azithromycine et dans le foie des chiens du groupe sous érythromycine. À la fin des périodes de rétablissement, on a constaté une nette réduction de la concentration du médicament et la disparition des éléments myéliniques dans le foie ou les plexus choroïdes.
chien	orale (gavage)	érythromycine : 400	2/sexe	5 jours	On a sacrifié les chiens immédiatement après la dernière dose. À l'autopsie, on a observé quelques éléments myéliniques dans les cellules ganglionnaires de la rétine chez un animal.
chien	orale	azithromycine :		35 à 36 jours	L'examen ophtalmologique n'a révélé aucune altération chez les chiens sans <i>tapetum lucidum</i> alors que chez les chiens avec <i>tapetum lucidum</i> , on a noté une

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Sans <i>tapetum lucidum</i>		0 100	3 (2 m., 1 f.) 3 (2 f., 1 m.)		décoloration de celui-ci, une baisse de son pouvoir réfléchissant et la disparition de la différence de coloration de la zone jonctionnelle. L'examen de la rétine au microscope photonique ou électronique chez les deux groupes a révélé des signes de phospholipidose dans les cellules ganglionnaires, dans la granuleuse interne et dans les plexiformes interne et externe.
Avec <i>tapetum lucidum</i>		0 100	3 (2 m., 1 f.) 3 (2 f., 1 m.)		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 sur la procréation

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
<b>FÉCONDITÉ ET CAPACITÉ DE PROCRÉATION</b>					
rat	orale (gavage)	0 10 20	15 m./dose 30 f./dose	64 à 66 jours	On a administré le médicament aux femelles 14 jours avant et durant la cohabitation (1 m. - 2 f.), ainsi que durant la gestation, la parturition et la lactation jusqu'à 21 jours après la mise bas. Le traitement s'est soldé par une baisse du taux de gestation, lequel s'est chiffré à 63 % dans le groupe à fortes doses, comparativement à 83 % dans le groupe à faibles doses et à 87 % dans le groupe témoin.
rat	orale (gavage)	30	15 m./dose 15 f./dose	64 à 66 jours	On a administré le médicament aux femelles 15 jours avant l'accouplement et de façon continue durant les 3 semaines du rut. On a également constaté une baisse du taux de gestation dans le groupe traité (67 % comparativement à 100 % dans le groupe témoin).
<b>EFFET SUR LA FÉCONDITÉ DES MÂLES ET SUR CELLE DES FEMELLES</b>					
rat	orale	0 30	40 m./dose 80 f./dose (animaux féconds)	64 jours (mâles)  voir ci-contre (femelles)	<p>On a administré le médicament aux femelles 15 jours avant l'accouplement et de façon continue durant les 3 semaines du rut. On a accouplé les animaux comme suit :</p> <p>Groupe 1 : On a accouplé les mâles traités avec les femelles traitées.            Groupe 2 : On a accouplé les mâles traités avec les femelles témoins.            Groupe 3 : On a accouplé les mâles témoins avec les femelles traitées.            Groupe 4 : On a accouplé les mâles témoins avec les femelles témoins.</p> <p>On a obtenu les taux de gestation suivants : groupe 1 : 84 %; groupe 2 : 89 %; groupe 3 : 90 %; groupe 4 : 96 %. Dans le groupe où mâles et femelles ont reçu de l'azithromycine (groupe 1), le taux de gestation a été significativement inférieur sur le plan statistique à celui du groupe témoin. Le taux de gestation de 84 % de ce groupe était toutefois supérieur à celui des deux études précédentes et il se situait dans les limites observées à long terme chez les témoins. Les taux presque identiques des groupes 2 et 3 (89 % et 90 %) ne plaident pas en faveur d'un effet exclusif sur l'un ou l'autre sexe comme étant la cause de la baisse apparente du taux de gestation.</p>

## Tératologie et toxicité chez le fœtus

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
souris	orale (gavage)	0 10 20 40	20	du 6 <sup>e</sup> au 13 <sup>e</sup> jour de gestation	L'azithromycine n'a pas eu d'effet toxique sur les mères ni sur les fœtus et l'on n'a décelé aucun signe de 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 n'est pas s'est révélé ni tératogène ni toxique pour l'embryon aux 3 paliers posologiques. On peut considérer la dose de 50 mg/kg comme étant la dose limite sans effets observables.
<b>EFFETS PÉRINATAUX ET POSTNATAUX</b>					
rat	orale (gavage)	10 20 40	15	voir ci-contre	L'azithromycine administrée du 15 <sup>e</sup> jour p.i. <sup>†</sup> jusqu'à la fin de la gestation et tout au long de la lactation n'a pas eu d'effet toxique sur les mères. Elle n'a pas affecté non plus le développement prénatal et postnatal des 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. <sup>†</sup> jusqu'à la fin de la gestation et tout au long de la lactation n'a pas eu d'effet toxique sur les mères. On a observé une légère baisse du gain de poids et du développement postnatal des rats, réduction que l'on a associée à la taille de la portée et non au médicament. On n'a observé aucune anomalie viscérale ou externe associée au médicament. † p.i. : post-insémination

## Études néonatales

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
rat	orale	0 10 20 40	10/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas) 10 jours (du 4 <sup>e</sup> au 13 <sup>e</sup> jour après la mise bas)	On n'a décelé aucun signe de toxicité ni de phospholipidose.
rat	orale (gavage)	0 40 60 80	5/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas)	L'azithromycine a entraîné une phospholipidose visible au microscope et proportionnelle à la dose, uniquement dans l'épithélium des voies biliaires chez les mâles et les femelles.
rat	orale (gavage)	0 100 120 140	5/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas)	En plus d'affecter l'épithélium de la vésicule biliaire chez tous les animaux, l'azithromycine a entraîné une phospholipidose dans le myocarde visible au microscope chez la plupart des rats des groupes à doses élevées et moyennes, ainsi que chez un seul mâle du groupe à faibles doses. On a observé chez quelques animaux de chaque groupe de traitement une vacuolisation hépatocytaire plus importante que chez les rats n'ayant reçu que les excipients; il s'agirait d'une manifestation de la phospholipidose causée par le médicament.
rat	orale (gavage)	30 70 140	10/sexe  20/sexe	18 jours (du 4 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas) + réversibilité	La croissance et le développement de tous les animaux (traités et témoins) se sont révélés normaux. Comme le démontre la concentration du médicament mesurée dans le plasma, le foie et le cerveau des rats 24 heures après la dernière dose, l'administration d'azithromycine a produit une exposition générale chez tous les animaux de chaque groupe posologique. À ce moment précis, la concentration d'azithromycine dans le cerveau et, particulièrement, dans le foie dépassait largement la concentration plasmatique. Trente et un jours après la dernière dose, on pouvait encore déceler de l'azithromycine dans le foie et le cerveau de tous les rats traités à fortes doses (140 mg/kg/jour) du groupe d'étude sur la réversibilité, mais la concentration plasmatique était généralement sous la limite de détection (< 0,01 mcg/mL). En outre, la concentration d'azithromycine dans le foie, le cerveau et le plasma était nettement inférieure à celle mesurée 1 jour après la dernière dose. Malgré la concentration élevée d'azithromycine mesurée dans le foie et le cerveau, 24 heures après la dernière dose, le taux de phospholipides mesuré dans ces tissus chez les rats traités était généralement similaire à celui des rats témoins ayant reçu les excipients, à la fin de la période de traitement ainsi qu'après 1 mois de rétablissement.

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>

### **Pouvoir carcinogène**

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

### **Toxicologie génétique**

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

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

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

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

**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 ou 48 heures après le traitement.

### **Études du pouvoir antigénique**

On a vérifié si l'azithromycine était capable d'induire une réaction anaphylactique générale chez les cobayes et chez les lapins. Dans les conditions de ces études, l'azithromycine n'a présenté aucun pouvoir antigénique.

## RÉFÉRENCES

1. Blondeau JM, Suter M, Borsos S et al. Determination of the antimicrobial susceptibilities of Canadian isolates of *haemophilus influenzae*, *streptococcus pneumoniae* and *moraxella catarrhalis*. J Antimicrob Chemother 1999;43:25-30
2. Bright GM, Nagel AA, Bordner J, Desai KA, Dibrino JN, Nowakowska J, Vincent L, Watrous RM, Sciavolino FC, English AR, et al. Synthesis, *in vitro* and *in vivo* activity of novel 9-deoxy-9a-AZA-9a-homoerythromycin A derivatives; a new class of macrolide antibiotics, the azalides. J Antibiot (Tokyo) 1988;41(8):1029-47.
3. Davies BI, Maesen FP, Gubbelmans R. Azithromycin (CP-62,993) in acute exacerbations of chronic bronchitis: an open clinical, microbiological and pharmacokinetic study. J Antimicrob Chemother 1989;23(5):743-51.
4. Dunkin KT, Jones S, Howard AJ. The *in-vitro* activity of CP-62,993 against *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *staphylococci* and *streptococci*. J Antimicrob Chemother 1988;21(4):405-11.
5. Edelstein PH, Edelstein MAC. *In vitro* activity of azithromycin against clinical isolates of *Legionella* species. Antimicrob Agents Chemother 1991;35(1):180-1.
6. Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. J Antimicrob Chemother 1990;25(Suppl A):73-82.
7. Gary KW, Amsden GW. Intravenous azithromycin. Ann Pharmacotherapy 1999;33:218-228
8. Girard AE, Girard D, English AR, Gootz TD, Cimochofski CR, Faiella JA, Haskell SL, Retsema JA. Pharmacokinetic and *in vivo* studies with azithromycin (CP-62,993), a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution. Antimicrob Agents Chemother 1987;31 (12):1948-54.
9. Girard AE, Girard D, Retsema JA. Correlation of the extravascular pharmacokinetics of azithromycin with *in-vivo* efficacy in models of localized infection. J Antimicrob Chemother 1990;25 (Suppl A):61-71.
10. Gladue RP, Bright GM, Isaacson RE, Newborg MF. *In vitro* and *in vivo* uptake of azithromycin (CP- 62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. Antimicrob Agents Chemother 1989;33 (3):277-82.
11. Gladue RP, Snider ME. Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts. Antimicrob Agents Chemother 1990;34 (6):1056-60.
12. Goldstein FW, Emirian MF, Coutrot A, Acar JF. Bacteriostatic and bactericidal activity of azithromycin against *Haemophilus influenzae*. J Antimicrob Chemother 1990;25(Suppl A):25-8.

13. Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH, Douglas JM, McCarty JM, Schlossberg D, and the azithromycin gonorrhea study group. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. *Sex Transm Dis* 1994;21(2):107-11.
14. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin. *Am J Med* 1991;91(Suppl 3A):40S-45S.
15. Hopkins S. Clinical safety and tolerance of azithromycin in children. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):111-7.
16. Isoire C, Casin I, Perenet F, Brunat N, Janier M, Perol Y, Morel P. Pilot study of azithromycin in the treatment of chancroid caused by *Haemophilus ducreyi*. In: Abstracts of the International Congress for Infectious Diseases. 15-19 July 1990:90. (Abstract #152).
17. Johnson RC, Kodner C, Russell M, Girard D. In-vitro and in-vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi* to azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):33-8.
18. Jones K, Felmingham D, Ridgway G. *In vitro* activity of azithromycin (CP-62,993), a novel macrolide, against enteric pathogens. *Drugs Exp Clin Res* 1988;14(10):613-5.
19. Kitzis MD, Goldstein FW, Mieg M, Acar JF. In-vitro activity of azithromycin against various gram- negative bacilli and anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):15-8.
20. Martin DH, Sargent S, Wendel GD, Armentor BA, Cammarata CL, Hopkins SJ, Johnson RB. Azithromycin (A) versus ceftriaxone (C) for the treatment of chancroid. In: Program and Abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1992 Oct 11-14; Anaheim. American Society for Microbiology, 1992:265. (Abstract #931)
21. Maskell JP, Sefton AM, Williams JD. Comparative *in vitro* activity of azithromycin and erythromycin against Gram-positive cocci, *Haemophilus influenzae* and anaerobes. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):19-24.
22. Neu HC, Chin NX, Saha G, Labthavikul P. Comparative *in vitro* activity of the new oral macrolide azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;7(4):541-4.
23. Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(7):1796-1802.
24. Rapp R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azithromycin: enhanced tissue activity and minimal drug interactions. *Ann Pharmacotherapy* 1998;32:785-793.
25. Retsema JA, Girard AE, Girard D, Milisen WB. Relationship of high tissue concentrations of azithromycin to bactericidal activity and efficacy *in vivo*. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):83-9.

26. Retsema J, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennan L, Mason R. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(12):1939- 47.
27. Rylander M, Hallander HO. *In vitro* comparison of the activity of doxycycline, tetracycline, erythromycin and a new macrolide, CP-62,993, against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Scand J Infect Dis Suppl* 1988;53:12-7.
28. Schonwald S, Gunjaca M, Kolacny-Babic L, Car V, Gosev M. Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of atypical pneumonias. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):123-6.
29. Shepard RM, Falkner FC. Pharmacokinetics of azithromycin in rats and dogs. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):49-60.
30. Steingrimsson O, Olafsson JH, Thorarinsson H, Ryan RW, Johnson RB, Tilton RC. Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):109-14.
31. Steingrimsson O, Olafsson JH, Thorarinsson H, Ryan RW, Johnson RB, Tilton RC. Single dose azithromycin treatment of gonorrhea and infections caused by *C. trachomatis* and *U. urealyticum* in men. *Sex Transm Dis* 1994;21(1):43-6.
32. Vergis EN, Indorf A, File TM Jr, et al. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1294- 1300.
33. Wildfeuer A, Laufen H, Muller-Wening D, Haferkamp O. Interaction of azithromycin and human phagocytic cells. Uptake of the antibiotic and the effect on the survival of ingested bacteria in phagocytes. *Arzneimittelforschung* 1989;39(7):755-8.
34. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently isolated or Fastidious bacteria*, 3rd ed. CLSI guideline M45. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
35. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard - Eleventh Edition. CLSI document M02-A11. CLSI, Wayne, PA 19087, 2012.
36. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard – Ninth Edition*. CLSI document M07-A9. CLSI 950 West Valley Rd, Suite 250, Wayne, PA 19087, 2012.
37. Monographie de Produit- ZITHROMAX, Pfizer Canada Inc., Date de révision : 11 septembre 2018, .no de contrôle : 218645.

## VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

### RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

#### **Azithromycine pour injection, USP**

500 mg d'azithromycine (sous forme d'azithromycine monohydratée) par fiole

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

#### **Pourquoi utilise-t-on l'azithromycine pour injection, USP?**

**L'azithromycine pour injection, USP** 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** : infections génito-urinaires et pneumonie.

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

#### **Comment l'azithromycine pour injection, USP agit-il?**

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

#### **Quels sont les ingrédients de l'azithromycine pour injection, USP?**

Ingrédient médicinal : azithromycine monohydratée

Ingrédients non médicinaux : acide citrique anhydre; hydroxyde de sodium, azote.

#### **Sous quelles formes se présente l'azithromycine pour injection, USP?**

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

#### **Ne prenez pas l'azithromycine pour injection, USP si :**

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

**Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre l'azithromycine pour injection, USP.**

**Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous souffrez d'une anomalie du rythme cardiaque appelée (allongement de l'intervalle QT)
- vous prenez des médicaments qui prolongent l'intervalle QT (prolongation du cycle cardiaque), comme des antiarythmiques (médicaments qui régularisent le rythme cardiaque) de classe IA, p. ex. : quinidine et procainamide, ou de classe III, p. ex. : dofétilide, amiodarone, sotalol, ou encore des antipsychotiques, des antidépresseurs ou des fluoroquinolones (une classe d'antibiotiques)
- vous avez des antécédents d'arythmie (rythme cardiaque irrégulier), une affection susceptible de mettre votre vie en danger

- votre taux sanguin de potassium ou de magnésium est toujours bas
- vous avez, ou avez déjà eu, des problèmes cardiaques, comme un rythme cardiaque lent, des battements du cœur irréguliers ou une insuffisance cardiaque (le cœur a de la difficulté à pomper le sang pour le faire circuler dans l'organisme)
- vous êtes enceinte ou pensez l'être
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On a observé que l'azithromycine est excrétée dans le lait maternel. On ne sait pas si l'**azithromycine pour injection, USP** pourrait être dommageable pour le bébé. Parlez-en à votre médecin
- vous avez déjà eu des problèmes de foie ou de reins
- vous avez un système immunitaire faible
- vous avez déjà fait une réaction allergique à des médicaments, y compris des antibiotiques tels que l'érythromycine
- vous souffrez de myasthénie grave (une maladie neuromusculaire auto-immune d'évolution chronique qui entraîne une faiblesse musculaire).

#### **Autres mises en garde que vous devriez connaître :**

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

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

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.**

#### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec l'azithromycine pour injection, USP :**

- Warfarine (ou tout autre médicament anticoagulant)
- Cyclosporine (utilisée pour diminuer la réponse immunitaire, afin de prévenir ou de traiter le rejet après une greffe d'organe ou de moelle osseuse)
- Digoxine (utilisée contre les 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 de **l'azithromycine pour injection, USP**.

Certains médicaments peuvent influencer sur le mode d'action de **l'azithromycine pour injection, USP**. Avant de prendre un nouveau médicament sur ordonnance ou en vente libre, y compris des médicaments à base de plantes médicinales ou des antiacides, pendant votre traitement par **l'azithromycine pour injection, USP**, parlez-en à votre médecin.

#### **Comment prendre l'azithromycine pour injection, USP?**

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

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

#### **Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité de **l'azithromycine pour injection, USP**, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à l'azithromycine pour injection, USP?**

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

Effets secondaires possibles :

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

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme et effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b> <b>Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation de l'intestin) :</b> diarrhée grave (selles très liquides ou qui contiennent du sang), accompagnée ou non de fièvre ou de douleur ou sensibilité abdominale			√
<b>Vaginite (inflammation du vagin) :</b> changement dans la couleur, l'odeur ou la quantité des pertes vaginales, démangeaisons ou irritation, douleur pendant les relations sexuelles, douleur au moment d'uriner, saignements vaginaux légers ou saignements ( <i>spotting</i> )	√		
<b>Réaction au point d'injection :</b> douleur, rougeur et/ou enflure au point d'injection		√	
<b>PEU FRÉQUENT</b> <b>Battements cardiaques anormaux :</b> cœur qui bat fort dans la poitrine, battements cardiaques anormaux, étourdissements ou sensation de faiblesse			√
<b>Réaction allergique grave :</b> difficulté à respirer, enflure du visage, de la bouche, de la gorge et du cou, éruption cutanée importante ou ampoules			√
<b>Trouble du foie :</b> douleurs à l'abdomen, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée			√
<b>Myasthénie grave :</b> faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer ou à avaler, respiration difficile			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou en
- Téléphonant sans frais le 1-866-234-2345

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

#### Conservation :

Poudre sèche : Entreposer à température ambiante contrôlée (15 °C – 30 °C).

La solution reconstituée (100 mg/mL) demeure stable pendant 24 heures si entreposée entre 20 °C et 30 °C.

La solution diluée (1 mg/mL et 2 mg/mL) à partir de la solution reconstituée : Stable pendant 24 heures à une température de 20-30 °C, ou pendant 72 heures si réfrigérée (2-8 °C).

Pour usage unique seulement. Jeter toute portion inutilisée après l'emploi.

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

Garder hors de la portée des enfants.

**Pour en savoir plus sur l'azithromycine pour injection, USP :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et renfermant également les Renseignements sur le médicament pour le patient en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); ou le site du fabricant <http://www.auropharma.ca>, ou en téléphonant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été rédigé par :

**Auro Pharma Inc.**

3700, avenue Steeles Ouest, Suite # 402  
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,  
Canada.

Date de révision : Le 11 décembre 2018