

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

PrPEDIAZOLE®

Éthylsuccinate d'érythromycine et sulfisoxazole acétyle

pour suspension orale USP

Érythromycine 200 mg et sulfisoxazole 600 mg
pour 5 mL

Antibiotique

Amdipharm Limited,
Temple Chamber, 3 Burlington Road,
Dublin, Dublin 4, Irlande

DATE DE PRÉPARATION :
3 juin 2009

Distribué par : Methapharm Inc.
Brantford, Ontario, N3S 7X6

DATE DE RÉVISION :

Numéro de contrôle de soumission : 130056

Table des matières

PREMIÈRE PARTIE : INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RÉSUMÉ DE L'INFORMATION SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS D'EMPLOI ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE.....	18
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	21
PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ÉTUDES CLINIQUES	24
MICROBIOLOGIE.....	25
TOXICOLOGIE	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR	30

PEDIAZOLE®

(éthylsuccinate d'érythromycine et sulfisoxazole acétyle
pour suspension orale USP)

PREMIÈRE PARTIE : INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DE L'INFORMATION SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/Concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents
Voie orale	Granules pour suspension orale/érythromycine 200 mg sulfisoxazole 600 mg pour 5 mL	Acide citrique, silicate d'aluminium magnésium, poloxamer, carboxyméthylcellulose sodique, citrate de sodium, saccharose, arôme artificiel et autres ingrédients. <i>Se reporter à la section PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour voir la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS D'EMPLOI ET USAGE CLINIQUE

PEDIAZOLE® (éthylsuccinate d'érythromycine et sulfisoxazole acétyle pour suspension orale USP) est indiqué dans les cas suivants :

- Traitement des enfants souffrant d'une otite moyenne aiguë causée par des souches de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* ou *Branhamella catarrhali* sensibles à cette association.

Les procédures chirurgicales doivent être réalisées quand elles sont indiquées.

Pédiatrie (âge > 2 mois) : Voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour plus de détails.

CONTRE-INDICATIONS

PEDIAZOLE® (éthylsuccinate d'érythromycine et sulfisoxazole acétyle pour suspension orale USP) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation, ou à un composant du contenant. Se reporter à la section **PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie du produit pour une liste complète.
- Patients ayant une hypersensibilité connue à l'érythromycine, la clarithromycine, ou à un autre agent antibactérien de la famille des macrolides ou des sulfamides.
- Patients ayant des antécédents de troubles hématologiques, rénaux ou hépatiques, de fièvre allergique au médicament, ou d'éruptions cutanées liées aux dérivés des sulfamides, des hypoglycémiantes oraux et des thiazides.
- Nourrissons âgés de moins de 2 mois.
- Grossesse à terme et pendant la durée de l'allaitement, car les sulfamides passent dans la circulation placentaire et sont excrétés dans le lait maternel humain, pouvant provoquer un kernictère chez le nourrisson.
- Patients urémiques et patients ayant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) érythrocytaire.
- Les patients atteints de porphyrie ne doivent pas prendre de sulfamides car ces médicaments peuvent déclencher une crise aiguë.
- Traitement concomitant avec astémizole, terféndine, cisapride, pimozide et ergotamine ou dihydroergotamine (voir la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Des décès associés à l'administration de sulfamides, bien que rares, sont survenus à la suite de réactions sévères incluant le syndrome de Stevens-Johnson, l'épidermolyse bulleuse toxique, la nécrose hépatique fulminante, des réactions d'hypersensibilité, une agranulocytose, une anémie aplasique et d'autres dyscrasies sanguines. (Voir les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie; Troubles hépatiques/biliaires/pancréatique et Peau pour plus d'information).**
- Pediazole doit être interrompu dès les premiers signes d'une éruption cutanée ou dès l'apparition de tout signe d'une réaction indésirable liée à la peau. (Voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, pour plus d'information).

Généralités

L'innocuité de l'utilisation de l'érythromycine ou des sulfamides n'a pas été établie au cours de la grossesse (voir les rubriques **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**).

Produits contenant de l'érythromycine

L'érythromycine doit être administrée avec prudence à tout patient ayant présenté une forme quelconque d'allergie aux médicaments. En cas de survenue d'une réaction allergique à l'érythromycine, l'administration du médicament doit être interrompue. Des réactions graves d'hypersensibilité peuvent nécessiter de l'épinéphrine, des antihistaminiques ou des corticostéroïdes.

Selon des rapports de pharmacovigilance, une toxicité de la colchicine a été constatée lors de l'utilisation concomitante d'érythromycine et de colchicine.

Sulfamides

Les sulfamides ne doivent être utilisés qu'après une évaluation rigoureuse chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, d'une lésion hépatique ou rénale, d'une obstruction urinaire, de dyscrasie sanguine, d'allergies ou d'asthme bronchique.

Des décès ont été décrits à la suite de réactions d'hypersensibilité, d'agranulocytose, d'anémie aplasique et d'autres dyscrasies sanguines associées à l'administration de sulfamides.

Une possible prolifération de germes non sensibles, y compris de champignons, doit être recherchée, quand un sulfamide est administré. En cas de surinfection, le traitement doit être interrompu et un traitement adapté doit être instauré.

Si des signes d'hypersensibilité apparaissent (urticaire, éruption cutanée, dyscrasie sanguine), le traitement doit être interrompu.

Du point de vue chimique, les sulfamides sont semblables à certains goitrogènes, à certains diurétiques (acétazolamide et thiazidiques) et à certains hypoglycémiant oraux. Un goitre, une diurèse et une hypoglycémie peuvent se produire occasionnellement. Une hypersensibilité croisée peut exister avec ces médicaments.

Carcinogénèse et mutagenèse

Sulfamides

Les rats semblent être particulièrement sensibles aux effets goitrogènes des sulfamides et leur administration prolongée a provoqué des tumeurs malignes de la thyroïde dans cette espèce. Voir la rubrique **TOXICOLOGIE, Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité**.

Produits contenant de l'érythromycine

Des études à long terme (deux ans) de l'administration de stéarate d'érythromycine par voie orale chez des rats à des doses maximums d'environ 400 mg/kg/jour et sur des souris à des doses maximums d'environ 500 mg/kg/jour n'ont pas mis en évidence d'effet oncogène. Les études de mutagénicité réalisées n'ont pas fait apparaître de risque génotoxique et il n'y a eu aucun effet apparent sur la fertilité des rats mâles ou femelles traités avec de l'érythromycine base par gavage à la dose de 700 mg/kg/jour.

Troubles digestifs

Produits contenant de l'érythromycine

La survenue d'une colite pseudomembraneuse a été occasionnellement signalée en association avec le traitement par l'érythromycine. Il est donc important d'envisager ce diagnostic si une diarrhée apparaît chez les patients qui reçoivent de l'érythromycine. Des cas peu sévères de colite peuvent répondre à la seule interruption de la prise du médicament. Les cas sévères à modérés doivent être pris en charge avec une supplémentation en liquides, électrolytes et protéines, selon les indications. Si la colite n'est pas soulagée par l'arrêt de l'administration d'érythromycine ou quand la colite est sévère, il faut envisager l'administration de vancomycine ou d'un autre traitement adapté. Les autres causes possibles de colite doivent également être recherchées.

Il y a eu des rapports signalant la survenue d'une sténose hypertrophique du pylore infantile chez des nourrissons après traitement avec de l'érythromycine. Dans une cohorte de 157 nouveau-nés qui avaient reçu de l'érythromycine pour la prophylaxie de la coqueluche, sept nouveau-nés (5 %) ont développé des symptômes de vomissements non bilieux ou d'irritabilité liée à l'alimentation; ils ont ultérieurement reçu un diagnostic de sténose hypertrophique du pylore infantile qui a nécessité une pylorotomie chirurgicale. Dans la mesure où l'érythromycine peut être utilisée pour le traitement de maladies des nourrissons qui sont associées à une morbi-mortalité significative (tels que la coqueluche ou les infections à chlamydia), le bénéfice du traitement par l'érythromycine doit être évalué par rapport au risque de développement d'une sténose hypertrophique du pylore infantile. Les parents doivent être avisés de communiquer avec leur médecin si des vomissements ou une irritabilité liée à l'alimentation surviennent.

Hématologie

Sulfamides

Des décès associés à l'administration de sulfamides, bien que rares, sont survenus à cause de réactions graves incluant l'agranulocytose, l'anémie aplasique et d'autres dyscrasies sanguines.

Des signes cliniques tels qu'un mal de gorge, une fièvre, une décoloration de la peau, une éruption cutanée ou un ictère peuvent constituer l'indication précoce de réactions graves.

Au cours du traitement, les patients doivent aussi faire l'objet d'une évaluation soigneuse à la recherche de données probantes signalant des troubles sanguins graves. Si des signes tels qu'une infection inexplicée, de la fièvre, une décoloration de la peau, un saignement ou un ictère apparaissent, arrêter immédiatement le traitement et procéder à un bilan hématologique adapté.

Une hémolyse peut survenir chez les personnes ayant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Une granulocytopenie peut survenir dans de rares cas après traitement prolongé par sulfamides. Des numérations sanguines répétées doivent être effectuées chez tous les patients recevant des sulfamides pendant plus de 2 semaines.

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques

Produits contenant de l'érythromycine

Une altération de la fonction hépatique, incluant une augmentation des enzymes hépatiques, une hépatite hépatocellulaire et/ou cholestatique avec ou sans ictère, a été rarement rapportée avec l'érythromycine. Si des constatations sont faites suggérant la survenue d'un trouble significatif de la fonction hépatique, le traitement avec des produits contenant de l'érythromycine doit être interrompu.

Dans la mesure où l'érythromycine est principalement excrétée par le foie, il y a lieu de faire preuve de prudence lorsque l'érythromycine est administrée à des patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Sulfamides

Des décès associés à l'administration de sulfamides, bien que rares, sont survenus à la suite de réactions graves, dont la nécrose hépatique fulminante.

Système immunitaire

Produits contenant de l'érythromycine

Il y a eu des rapports indiquant que l'érythromycine peut aggraver la faiblesse de patients atteints de myasthénie.

Troubles rénaux

Produits contenant de l'érythromycine

Une rhabdomyolyse avec ou sans anomalie de la fonction rénale a été décrite chez des patients gravement malades recevant de l'érythromycine en même temps que de la lovastatine.

Sulfamides

La fréquence des complications rénales est considérablement plus basse chez les patients recevant les formes les plus solubles de sulfamides, telles que le sulfisoxazole. Une analyse d'urine avec examen microscopique soigneux doit être faite fréquemment chez les patients recevant des sulfamides.

Même si les complications rénales sont rares avec les sulfamides modernes, une analyse d'urine avec examen microscopique soigneux doit être réalisée chaque semaine.

Une prise appropriée de liquides doit être maintenue afin d'éviter une cristallurie et la formation de calculs. Insister sur la prise de liquides pour assurer une diurèse d'au minimum 1500 mL/jour doit être la norme au cours d'un traitement par sulfamide. L'alcalinisation de l'urine diminue ce risque mais entraîne également une baisse de la concentration sanguine du sulfamide. Une cristallurie, hématurie et oligurie marquées sont des indications de l'administration d'un agent alcalin et de l'arrêt du traitement par sulfamide.

Système respiratoire

Sulfamides

Une toux, un essoufflement et des infiltrats pulmonaires sont des signes de réactions d'hypersensibilité des voies aériennes qui ont été décrites en association avec un traitement par sulfamide.

Sensibilité/Résistance

Produits contenant de l'érythromycine

L'utilisation prolongée ou répétée d'érythromycine peut entraîner la prolifération de bactéries ou de mycoses et de germes résistants qui étaient initialement sensibles à l'érythromycine. En cas de survenue d'une surinfection, l'érythromycine doit être interrompue et un traitement adapté instauré.

Sulfamides

Les sulfamides sont bactériostatiques. La résistance est fréquente parmi les germes responsables d'infections courantes.

Peau

Sulfamides

PEDIAZOLE® doit être interrompu dès les premiers signes d'une éruption cutanée ou dès l'apparition de tout signe d'une réaction indésirable liée à la peau. Dans quelques cas, une éruption cutanée peut être suivie d'une réaction plus grave, telle qu'un syndrome de Stevens-

Johnson, une épidermolyse bulleuse toxique, une nécrose hépatique et de graves troubles sanguins.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Produits contenant de l'érythromycine : Il n'y a pas d'études appropriées et bien contrôlées chez des femmes enceintes. Cependant, les études observationnelles chez les humains ont signalé des malformations cardiovasculaires après une exposition à des médicaments contenant de l'érythromycine au cours de la phase précoce de la grossesse.

L'érythromycine ne doit pas être utilisée chez les femmes enceintes, sauf en cas de nécessité évidente.

L'érythromycine traverse la barrière placentaire chez les femmes, mais les concentrations plasmatiques fœtales sont habituellement faibles.

Aucune donnée probante indiquant une tératogénicité ou une embryotoxicité n'a été observée avec l'érythromycine au cours d'études de la toxicité pour la reproduction sur des rongeurs (voir la rubrique **TOXICOLOGIE, Tératologie**).

Sulfamides : Les sulfamides sont contre-indiqués en cas de grossesse à terme et pendant la durée de l'allaitement, car les sulfamides passent dans la circulation placentaire et sont excrétés dans le lait maternel humain, pouvant provoquer un kernictère chez le nourrisson.

Travail et accouchement :

L'effet de l'érythromycine sur le travail et l'accouchement est inconnu.

Allaitement :

L'érythromycine et les sulfamides sont excrétés dans le lait maternel. Les sulfamides sont contre-indiqués pendant la durée de l'allaitement. Il y a lieu de faire preuve de prudence quand de l'érythromycine est administrée à une femme qui allaite.

Pédiatrie (âge > 2 mois) :

Nouveau-nés : L'innocuité de l'utilisation de l'érythromycine chez les nouveau-nés n'a pas été établie. Les sulfamides sont contre-indiqués chez les nourrissons âgés de moins de 2 mois.

Utilisation en pédiatre : Voir la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

EFFETS INDÉSIRABLES

Produits contenant de l'érythromycine

Réactions allergiques Urticaire, éruption cutanée légère et anaphylaxie. Des réactions cutanées allant d'éruptions légères à un érythème multiforme, un syndrome de Stevens-Johnson et une épidermolyse bulleuse toxique ont été rarement rapportés.

Troubles cardiovasculaires Des rapports occasionnels de cas d'arythmie cardiaque, telle qu'une tachycardie ventriculaire, ont été documentés chez des patients recevant un traitement par érythromycine. L'érythromycine a été associée à la production d'arythmies ventriculaires mettant potentiellement la vie en danger, telles que tachycardie ventriculaire et torsades de pointes, chez des individus prenant des médicaments pouvant interagir avec l'érythromycine (voir la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Il y a eu des rapports isolés d'autres symptômes cardiovasculaires, tels que douleur thoracique, vertiges et palpitations; toutefois, aucun lien de causalité n'a pu être établi.

Troubles digestifs Les effets indésirables les plus fréquents des préparations d'érythromycine par voie orale sont digestifs et fonction de la dose. Ils incluent des crampes abdominales et une gêne abdominale. Des nausées, vomissements et diarrhées sont également observés, mais avec une fréquence moindre. L'anorexie a également été rapportée. La survenue d'une colite pseudomembraneuse a été parfois signalée en association avec un traitement par l'érythromycine (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles hépatiques Des symptômes de dysfonctionnement hépatique et/ou des résultats anormaux des tests de la fonction hépatique peuvent survenir (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles neurologiques Les effets indésirables sur le système nerveux central incluant des crises convulsives, des hallucinations, des états confusionnels et des vertiges ont été décrits de façon occasionnelle chez des patients; toutefois, aucun lien de causalité n'a pu être établi.

De façon occasionnelle, certains rapports ont décrit une perte réversible de l'audition survenant principalement chez les patients insuffisants rénaux et chez des patients recevant de fortes doses d'érythromycine.

Troubles pancréatiques Un cas de pancréatite induite par l'érythromycine après surdosage a été rapporté.

Troubles rénaux Néphrite interstitielle.

Divers Pendant un traitement prolongé ou répété, il existe un risque de prolifération de bactéries non sensibles ou de mycoses et germes qui étaient initialement sensibles à l'érythromycine (par exemple *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*). En cas de survenue de telles infections, l'érythromycine doit être arrêtée et un traitement adapté doit être instauré.

Sulfamides

Les effets nocifs suivants ont été associés à l'utilisation de sulfamides :

Réactions allergiques Anaphylaxie, érythème multiforme (syndrome de Stevens-Johnson), éruptions cutanées généralisées, épidermolyse bulleuse toxique (syndrome de Lyell), angioœdème, artérite, vascularite, urticaire, éruption cutanée, maladie sérique, prurit, dermatite exfoliatrice, réactions anaphylactoïdes, œdème périorbitaire, conjonctive et sclérotique injectées, photosensibilisation, arthralgies et myocardite allergique.

De plus, des cas de périartérite noueuse et de lupus érythémateux disséminé ont été rapportés.

Troubles cardiovasculaires Tachycardie, palpitations, syncope, et cyanose.

Troubles endocriniens Les sulfamides comportent certaines similitudes chimiques avec des produits goitrogènes, des diurétiques (acétazolamide et thiazidiques) et des hypoglycémiant oraux. La production d'un goitre, une diurèse et une hypoglycémie n'a été que rarement observée chez les patients recevant des sulfamides. Une sensibilité croisée peut exister avec ces médicaments.

Troubles digestifs Colite pseudomembraneuse, nausées, vomissement, anorexie., douleurs abdominales, diarrhée, hémorragie digestive, mélæna, flatulences, glossite, stomatite, augmentation de taille des glandes salivaires et pancréatite. L'apparition de symptômes d'entérocolite pseudomembraneuse peut avoir lieu pendant ou après un traitement par sulfisoxazole, l'un des composants de PEDIAZOLE® (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles génito-urinaires Cristallurie, hématurie, augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine, néphrite et néphropathie toxique avec oligurie et/ou anurie. Insuffisance rénale aiguë et rétention urinaire ont également été rapportées.

La fréquence des complications rénales, fréquemment associées à certains

sulfamides, est plus basse chez les patients recevant les sulfamides les plus solubles comme le sulfisoxazole.

Troubles hématologiques Agranulocytose, anémie, anémie aplasique, troubles de la coagulation, thrombocytopénie, leucopénie, anémie hémolytique, purpura, hypoprothrombinémie, méthémoglobinémie, hypofibrinogénémie, sulfhémoglobinémie et éosinophilie.

Troubles hépatiques Hépatite, nécrose hépatocellulaire, ictère.

Le composant sulfisoxazole acétylé du PEDIAZOLE® a été décrit comme cause d'une augmentation des enzymes hépatiques chez les patients ayant une hépatite.

Troubles neurologiques Céphalées, étourdissements, névrite périphérique, paresthésies, convulsions, ataxie, acouphènes, vertiges, insomnie et hypertension intracrânienne.

Troubles psychiatriques Psychose, hallucinations, désorientation, dépression et anxiété.

Troubles respiratoires Toux, essoufflement et infiltrats pulmonaires (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles vasculaires Angioœdème, artérite, et vascularite.

Troubles divers Œdème (y compris périorbitaire), fièvre, somnolence, faiblesse, fatigue, lassitude, raideurs, bouffées vasomotrices (rougissements), perte de l'audition, insomnie et pneumopathie inflammatoire.

Pétéchies, hématurie, fièvre médicamenteuse, frissons. Périartérite noueuse et phénomène de type lupus érythémateux sont survenus.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

L'érythromycine perturbe significativement le métabolisme de la terfénadine quand les deux médicaments sont pris de façon concomitante. De rares cas d'événements indésirables cardiovasculaires graves, incluant le décès, l'arrêt cardiaque, la torsade de pointe et d'autres arythmies ventriculaires, ont été observés (voir les rubriques **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions intermédicamenteuses**, Terfénadine et **CONTRE-INDICATIONS**).

Présentation générale

Des rapports indiquent que l'administration concomitante d'érythromycine et de médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P450, tels que carbamazépine, cyclosporine, hexobarbital, phénytoïne, alfentanil, disopyramide, bromocriptine, valproate, tacrolimus, quinidine, méthylprednisolone, cilostazole, vinblastine, sildénafil, terfénadine et astémizole, aboutit à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces molécules, entraînant une toxicité chez certains patients.

Les concentrations sériques des médicaments métabolisés par le système du cytochrome P450 doivent être étroitement contrôlées chez les patients recevant en même temps de l'érythromycine.

Interactions intermédicamenteuses

Produits contenant de l'érythromycine

Théophylline

Les données récentes issues d'études de l'érythromycine chez des patients révèlent que son utilisation chez les patients recevant de la théophylline peut-être associée à une augmentation de la concentration sérique de théophylline et une possible toxicité de cette dernière. En cas de toxicité de la théophylline et/ou de concentrations sériques élevées de théophylline, la posologie de la théophylline doit être réduite aussi longtemps que le patient reçoit un traitement concomitant par érythromycine.

Des rapports ont été publiés suggérant que lorsque l'érythromycine par voie orale était administrée en même temps que la théophylline, les concentrations sériques d'érythromycine étaient significativement abaissées. Cette diminution pourrait aboutir à des concentrations infrathérapeutiques d'érythromycine.

Lincomycine/clindamycine/chloramphénicol

Des expérimentations *in vitro* ont montré que les sites de liaison de l'érythromycine, de la lincomycine, de la clindamycine et du chloramphénicol se recourent et il peut en résulter une inhibition compétitive.

Anticoagulants oraux

Les rapports publiés indiquent qu'il y a lieu de faire preuve de prudence quand certains antibiotiques, dont l'érythromycine, et les anticoagulants oraux sont utilisés de façon concomitante car il pourrait y avoir un allongement du temps de prothrombine.

Triazolobenzodiazépines (telles que triazolam et alprazolam) et benzodiazépines apparentées

Il a été rapporté que l'érythromycine abaisse l'élimination du triazolam et du midazolam, ainsi que des benzodiazépines apparentées, risquant ainsi d'augmenter les effets pharmacologiques de ces benzodiazépines.

Alfentanil

L'utilisation concomitante d'érythromycine et d'alfentanil peut inhiber de façon significative l'élimination de l'alfentanil et augmenter le risque de dépression respiratoire prolongée ou retardée.

Ergotamine/Dihydroergotamine

Des rapports indiquent que des réactions ischémiques peuvent survenir lorsque de l'érythromycine est administrée en même temps que des médicaments contenant de l'ergotamine.

Les rapports de pharmacovigilance indiquent que la coadministration d'érythromycine et de dihydroergotamine a été associée à de l'ergotisme, une toxicité aiguë caractérisée par un vasospasme et une ischémie des extrémités et d'autres tissus, dont le système nerveux central (voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS**).

Digoxine

Des rapports ont indiqué une augmentation de la concentration plasmatique de digoxine en cas d'administration concomitante avec l'érythromycine.

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase

Des rapports ont indiqué que l'érythromycine augmente les concentrations d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (par exemple, lovastatine et simvastatine). Il y a eu de rares rapports de rhabdomyolyse chez des patients recevant de l'érythromycine en même temps que des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Colchicine

La colchicine est un substrat à la fois du cytochrome CYP3A et du transporteur d'efflux, la glycoprotéine P (PGP). L'érythromycine et les autres macrolides sont connus pour inhiber le CYP3A et la PGP. Quand l'érythromycine et la colchicine sont administrées ensemble, l'inhibition de la PGP et/ou du CYP3A par l'érythromycine peut entraîner une augmentation de l'exposition à la colchicine. Les patients doivent être surveillés à la recherche de symptômes cliniques de toxicité de la colchicine.

Terfénadine

La terfenadine est métabolisée dans le foie par un isoenzyme spécifique du cytochrome P450. Cette voie métabolique peut être perturbée chez les patients recevant de l'érythromycine, un inhibiteur de cet isoenzyme. Les interférences avec cet enzyme peuvent conduire à des augmentations des taux plasmatiques de terfenadine qui peuvent être associées à un allongement de l'intervalle QT et à une augmentation du risque de tachyarythmies ventriculaires (telles que torsades de pointes, tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire). L'érythromycine perturbe significativement le métabolisme de la terfenadine quand les deux médicaments sont pris de façon concomitante. De rares cas d'événements indésirables cardiovasculaires graves incluant décès, arrêt cardiaque, torsade de pointes et autres arythmies ventriculaires ont été observés (voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS**).

Astémizole

L'administration concomitante d'astémizole et d'érythromycine est contre-indiquée parce que l'érythromycine est connue pour perturber le système enzymatique du cytochrome P450 qui joue aussi un rôle dans le métabolisme de l'astémizole. L'érythromycine perturbe significativement le métabolisme de l'astémizole quand les deux médicaments sont pris de façon concomitante. De rares cas d'événements indésirables cardiovasculaires graves incluant arrêt cardiaque, torsade de pointes et autres arythmies ventriculaires ont été observés. (voir les rubriques **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Cisapride/Pimozide

Des concentrations élevées de cisapride ont été signalées chez des patients recevant en même temps de l'érythromycine et du cisapride. Cela peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, y compris une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et une torsade de pointes. Des effets similaires ont été observés chez des patients recevant du pimozide et de la clarithromycine, un autre antibiotique de la famille des macrolides.

Zopiclone

Une baisse de l'élimination de la zopiclone a été décrite avec l'érythromycine, ce qui risque d'augmenter les effets pharmacodynamiques de ce médicament.

Sulfamides

Les plus importantes interactions des sulfamides sont celles qui impliquent les anticoagulants oraux, les sulfamides hypoglycémisants (sulfonylurée) et les anticonvulsivants à base d'hydantoïne. Dans chaque cas, les sulfamides peuvent potentialiser les effets de l'autre médicament par des mécanismes qui semblent faire principalement appel à l'inhibition de leur métabolisme et possiblement à un déplacement de la liaison à l'albumine. Une adaptation de la posologie peut être nécessaire quand un sulfamide est administré en même temps.

Il a été rapporté que le sulfisoxazole peut allonger le temps de prothrombine chez des patients recevant l'anticoagulant warfarine.

Il a été suggéré que le sulfisoxazole entre en compétition avec le thiopental pour la liaison aux protéines plasmatiques. On ignore si des prises répétées de sulfisoxazole par voie orale ont un effet semblable. Jusqu'à ce que l'on en sache plus sur cette interaction, les médecins doivent être avisés que les patients recevant du sulfisoxazole pourraient nécessiter moins de thiopental pour une anesthésie.

Les sulfamides peuvent déplacer méthotrexate de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi les concentrations de méthotrexate libre.

Le sulfisoxazole peut également potentialiser l'action hypoglycémisante des sulfonylurées.

Interactions du médicament avec les aliments

Les interactions du médicament avec les aliments n'ont pas été déterminées.

Interactions du médicament avec les produits à base de plantes

Les interactions du médicament avec les produits de phytothérapie n'ont pas été déterminées.

Interactions du médicament avec les tests de laboratoire

L'érythromycine perturbe le dosage fluométrique des catécholamines urinaires.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations générales concernant l'administration

PEDIAZOLE[®] (Éthylsuccinate d'érythromycine et sulfisoxazole acétyle pour suspension orale USP) ne doit pas être administré aux nourrissons âgés de moins de 2 mois, car les sulfamides systémiques sont contre-indiqués dans ce groupe d'âge (voir la rubrique **CONTRE-INDICATIONS**).

Dose recommandée et adaptation de la posologie

La dose de PEDIAZOLE[®] peut être calculée en fonction du composant érythromycine (50 mg/kg/jour) ou du composant sulfisoxazole (150 mg/kg/jour jusqu'à un maximum de 6 g/jour).

PEDIAZOLE[®] Granules pour suspension orale doit être administré en plusieurs prises égales, trois ou quatre fois par jour pendant 10 jours. Il peut être administré indépendamment de la nourriture, mais est administré de préférence immédiatement après les repas.

Se référer au **Tableau 1** pour l'horaire approximatif recommandé de l'administration de PEDIAZOLE[®] à des enfants âgés de deux mois ou plus.

Tableau 1	
Horaire recommandé des prises	
Poids	Dose – toutes les 6 heures
Moins de 8 kg (18 lb)	Adapter la posologie en fonction du poids corporel
8 kg (18 lb)	½ cuiller à thé (2,5 mL)
16 kg (35 lb)	1 cuiller à thé (5 mL)
24 kg (53 lb)	1½ cuiller à thé (7,5 mL)
Plus de 45 kg (100 lb)	2½ cuillers à thé (10 mL)

Dose oubliée

Si une dose de ce médicament est oubliée, le patient doit être avisé de la prendre dès que possible. Cependant, si c'est presque l'heure de la dose suivante, le patient doit sauter la dose oubliée et reprendre l'horaire régulier des prises. Le patient ne doit pas doubler les doses.

Administration

Reconstitution : Reconstituer PEDIAZOLE[®] en ajoutant lentement la quantité d'eau requise (voir le **Tableau 2**) dans le flacon et en le secouant modérément jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène. Une fois reconstitués, les granules forment une suspension blanche à l'arôme fraise-banane.

Tableau 2 Reconstitution de PEDIAZOLE®			
Taille du flacon (mL)	Volume d'eau à ajouter	Concentration (mg/5 mL)	
		Érythromycine	Sulfisoxazole
105	55 mL	200	600
150	75 mL	200	600
200	100 mL	200	600

SURDOSAGE

Éthylsuccinate d'érythromycine

Semblables à ceux de l'érythromycine.

Symptômes : Une gêne abdominale, des nausées ou de la diarrhée peuvent survenir avec des doses supérieures à 2 g/jour. Un cas de pancréatite induite par l'érythromycine après surdosage a été rapporté.

Traitement : Il n'y a pas de traitement spécifique du surdosage. Le médicament doit être interrompu immédiatement et un lavage gastrique doit être envisagé; le traitement doit, par ailleurs, être symptomatique.

L'érythromycine n'est pas éliminée par dialyse péritonéale ou hémodialyse.

Sulfisoxazole

Semblables à ceux de tout sulfamide.

Symptômes : Les symptômes les plus probables seraient les suivants : troubles digestifs, anorexie, étourdissements, céphalée, somnolence, perte de connaissance, fièvre, hématurie, cristallurie ou anurie. Des dyscrasies sanguines et un ictère sont des manifestations potentielles tardives du surdosage.

Traitement : Si un empoisonnement survient à la suite de l'ingestion d'une surdose, éliminer l'agent de l'estomac par lavage et/ou vomissement. Si la fonction rénale est normale, administrer en abondance des liquides par voie orale ou parentérale pour promouvoir l'excrétion de l'agent. En cas de surdosage extrême avec arrêt de la fonction rénale, il faut envisager une dialyse à la fois comme moyen d'élimination du sulfonamide et aussi pour réduire le risque d'urémie. Il n'existe pas d'antidote connu à l'empoisonnement aux sulfamides et le patient doit recevoir un traitement symptomatique.

La dialyse péritonéale n'est pas efficace et l'hémodialyse n'a qu'une efficacité modérée pour l'élimination des sulfamides.

Remarque : La numération sanguine et les tests de chimie sanguine (incluant les électrolytes)

du patient doivent être surveillés. Si une dyscrasie sanguine significative ou un ictère apparaît, un traitement spécifique de ces complications doit être instauré.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'érythromycine exerce son activité antibactérienne en se liant à la sous-unité ribosomale 50 S des bactéries sensibles et en bloquant la synthèse protéique. L'érythromycine est habituellement bactériostatique mais elle peut être bactéricide à des concentrations élevées ou contre des germes très sensibles.

Le sulfisoxazole est un sulfamide à courte durée d'action. Les sulfamides ont habituellement un effet bactériostatique. Ils interfèrent avec l'utilisation de l'acide para-aminobenzoïque (PABA) par les bactéries sensibles, inhibant la biosynthèse de l'acide folique qui est essentiel pour la croissance des germes sensibles. Les sulfamides sont des analogues structuraux du PABA et inhibent de façon compétitive l'acide dihydrofolique synthétase qui est nécessaire à la conversion du PABA en acide folique.

Une combinaison d'érythromycine et d'un sulfamide, comme dans PEDIAZOLE[®], a pour conséquence une baisse de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de chaque antibiotique, comparé aux CMI constatées quand ils sont utilisés séparément. Cette combinaison est donc synergique. En conséquence, l'activité contre *Haemophilus influenzae* est augmentée (voir la rubrique **MICROBIOLOGIE**).

Pharmacocinétique

Les concentrations sériques d'érythromycine et de sulfisoxazole ont été mesurées chez 18 adultes après administration de PEDIAZOLE[®] maintenus à jeun ou non à jeun. Les volontaires ont reçu 400 mg d'érythromycine sous forme d'éthylsuccinate d'érythromycine et 1200 mg de sulfisoxazole sous forme de sulfisoxazole acétylé.

Les pics de concentration sérique, la C_{max} et l'ASC chez les sujets à jeun et non à jeun sont présentés dans le **Tableau 3**.

Tableau 3
Paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm É.T.) pour PEDIAZOLE®
(Éthylsuccinate d'érythromycine et sulfisoxazole acétyle)
en prise unique à jeun et non à jeun
(18 hommes adultes)

	Érythromycine		Sulfisoxazole	
	À jeun	Non à jeun	À jeun	Non à jeun
Dose (mg)	400	400	1200	1200
Pic de concentration (mg/L)	0,95 \pm 0,56 à 0,5 h	1,2 \pm 1,09 à 0,5 h	80,2 \pm 20,7 à 2 h	98,1 \pm 12,1 à 4,5 h
C _{max} (mg/L)	1,07 \pm 0,51	1,31 \pm 1,04	84,6 \pm 14,7	107,3 \pm 11,3
ASC (mg·h/L) 0-6 h	2,38 \pm 1,13	2,76 \pm 1,69	383,8 \pm 65,6	531,6 \pm 55,3

Érythromycine

Absorption : La suspension d'éthylsuccinate d'érythromycine administrée par voie orale est absorbée aisément et de façon fiable. Les taux sériques sont comparables quand ils sont administrés aux patients, que ces derniers soient à jeun ou non. Cependant, des concentrations sériques plus élevées sont obtenues quand ces produits sont administrés avec de la nourriture.

Distribution : L'érythromycine diffuse facilement dans la plupart des fluides corporels. Seules de faibles concentrations sont normalement atteintes dans le liquide céphalorachidien, mais le passage du médicament à travers la barrière hématoencéphalique augmente en cas de méningite.

L'érythromycine traverse la barrière placentaire, mais les concentrations plasmatiques fœtales sont habituellement faibles.

L'érythromycine est largement liée aux protéines plasmatiques (à plus de 70 %). La demi-vie sérique de l'érythromycine est d'environ 2 heures.

Métabolisme : En présence d'une fonction hépatique normale, l'érythromycine est concentrée dans le foie et est excrétée dans la bile.

Excrétion : Après administration par voie orale, moins de 5 % de l'activité de la dose administrée peut être récupérée dans l'urine.

Sulfisoxazole

Absorption : Le sulfisoxazole acétyle est rapidement et totalement absorbé dans le tube digestif après administration par voie orale.

Distribution : Le sulfisoxazole est retrouvé dans le sang principalement lié aux protéines plasmatiques (90 %) ainsi que sous forme conjuguée et sous forme active (libre).

Métabolisme : Environ 70 % de la dose administrée est déacétylée par hydrolyse enzymatique dans l'intestin et les deux formes de la molécule (forme libre et forme acétylée) sont rapidement éliminées par les reins : environ 80 % en 24 heures.

Les voies métaboliques incluent la N⁴-acétylation et l'oxydation.

Excrétion : La demi-vie sérique du sulfisoxazole est de 6 heures.

Populations particulières et cas particuliers

Personnes âgées : L'élimination du sulfisoxazole est plus lente chez les personnes âgées (63 à 75 ans) avec une fonction rénale diminuée (clairance de la créatinine entre 37 et 68 mL/min).

Insuffisance hépatique : L'effet du dysfonctionnement hépatique sur l'excrétion de l'érythromycine par le foie dans la bile est inconnu.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les granules pour suspension doivent être conservés entre 15 °C et 25 °C.

Des suspensions reconstituées doivent être réfrigérées et utilisées dans les 14 jours. La partie non utilisée doit être éliminée après 14 jours. **Bien secouer avant utilisation.**

PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

PEDIAZOLE[®] (Éthylsuccinate d'érythromycine et sulfisoxazole acétylé pour suspension orale USP) contient de l'éthylsuccinate d'érythromycine (exprimé sous forme de base libre) et du sulfisoxazole acétylé (exprimé sous forme de sulfisoxazole). Les ingrédients non médicamenteux sont les suivants : acide citrique, silicate d'aluminium et de magnésium, carboxyméthylcellulose sodique, citrate de sodium, saccharose, eau et arôme artificiel.

Disponibilité des présentations

PEDIAZOLE[®] est en flacons de 105 mL, 150 mL et 200 mL sous forme de granules à reconstituer avec de l'eau et à administrer à la cuiller à thé. La suspension procure de l'éthylsuccinate d'érythromycine équivalant à une activité de 200 mg d'érythromycine et de 600 mg de sulfisoxazole par cuiller à thé (5 mL).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

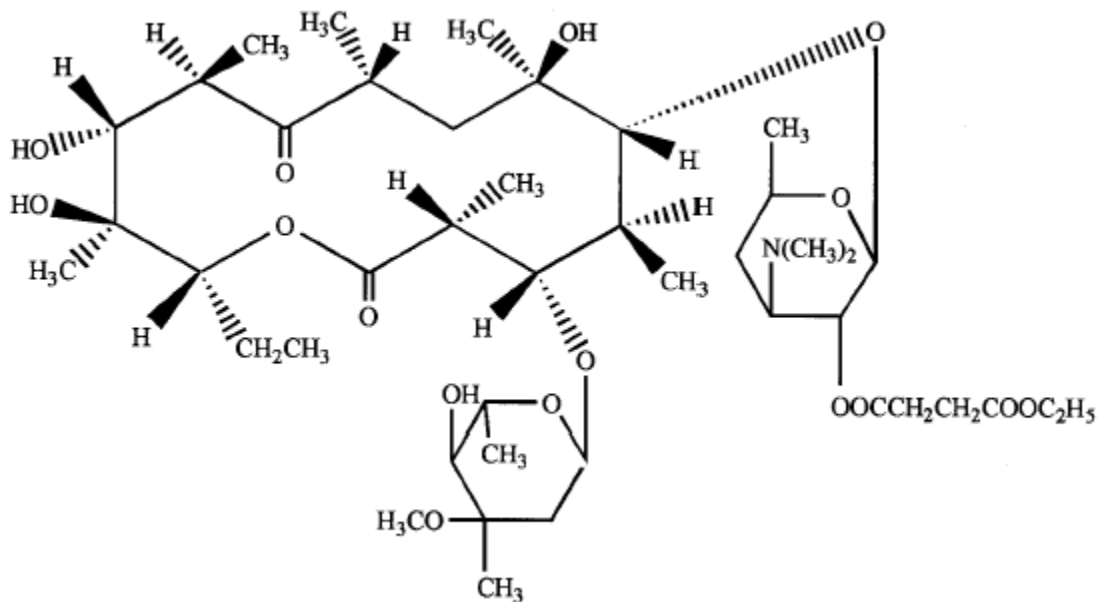
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Éthylsuccinate d'érythromycine

Nom chimique : Érythromycine 2-éthylsuccinate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{43}H_{73}NO_{16}$ 862,06

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'éthylsuccinate d'érythromycine est un ester d'érythromycine, faiblement soluble dans l'eau.

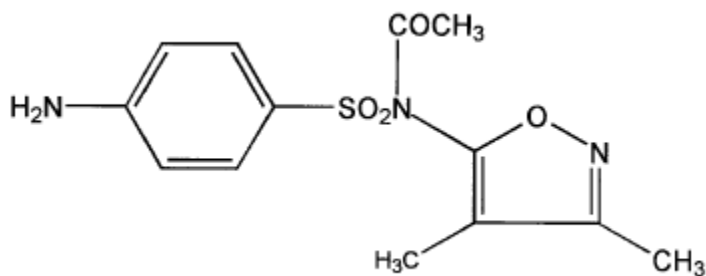
Dénomination commune : Sulfisoxazole acétyle

Nom chimique :

N-[4-(aminophényl)sulfonyl]-N-(3,4-diméthyl-5-isoxazolyl)-acétamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{15}N_3O_4S$ 309,34

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le sulfisoxazole acétyle est disponible sous forme de cristaux insipides, ayant un point de fusion à 192-195 °C. Il est soluble dans le méthanol et l'éthanol, mais faiblement soluble dans l'eau.

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 4 Résumé des données démographiques des patients pour les études cliniques sur le Traitement de l'otite moyenne aiguë causée par <i>Hemophilus Influenzae</i> chez des enfants					
Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie (dose moyenne en mg/kg/jour), voie d'administration et durée de traitement	Patients de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (écart)	Sexe
1	Comparaison parallèle, randomisée, multicentrique de trois médicaments actifs.	Ampicilline (74,6 mg/kg/jour) contre érythromycine (60,3 mg/kg/jour) contre Érythromycine sulfisoxazole (58,7 [éry]/143,3 [sulfa] mg/kg/jour) Voie orale 10 jours	90	2,51 (0,50 - 7,25)	42 M, 48 F

Résultats de l'étude

L'étude 1 a été entreprise dans le but de déterminer l'efficacité clinique de l'éthylsuccinate d'érythromycine comparativement au trihydrate d'ampicilline ou à l'association d'éthylsuccinate d'érythromycine et de triples sulfamides pour le traitement de l'otite moyenne causée par *H. influenzae* chez des enfants.

Trois catégories ont été utilisées pour classer la réponse des patients au traitement :

Guérison : La réponse au traitement a été classée comme une « guérison » si le patient était devenu apyrétique et que ses deux tympans sont apparus normaux à l'otoscopie. La perte du réflexe à la lumière ou une faible mobilité sans autre constatation positive d'infection active était considérée dans les limites de la normale.

Indéterminé : La réponse au traitement a été classée comme « indéterminée » si le patient était apyrétique et si la seule constatation positive d'infection active ou en voie de guérison à l'examen otoscopique était l'aspect injecté de l'un ou des deux tympans.

Non amélioré : La réponse au traitement a été classée comme « non amélioré » si le patient était fébrile et/ou si l'aspect de l'un ou des deux tympans était compatible avec une infection active en cours (c'est-à-dire, aspect injecté avec disparition des repères, tympan bombé ou écoulement persistant).

Groupe de traitement	Guérison	Indéterminé	Non amélioré	Signification statistique entre traitements
Ampicilline contre Érythromycine	23 (79,3 %) 13 (50,0 %)	2 (6,9 %) 4 (13,4 %)	4 (13,8 %) 9 (34,6 %)	Non significatif
Ampicilline contre Érythromycine-triple sulfa	23 (79,3 %) 20 (76,9 %)	2 (6,9 %) 6 (23,1 %)	4 (13,8 %) 0 (0,0 %)	Non significatif
Érythromycine contre Érythromycine-triple sulfa	13 (50,0 %) 20 (76,9 %)	4 (13,4 %) 6 (23,1 %)	9 (34,6 %) 0 (0,0 %)	Significatif

MICROBIOLOGIE

L'érythromycine est active contre de nombreux germes Gram positif et un certain nombre de germes Gram négatif. Elle est très active contre *Streptococcus pneumoniae* et *Streptococcus pyogenes*, la CMI étant comprise entre 0,001 et 0,2 µg/mL. Elle est modérément active contre *Haemophilus influenzae* avec une CMI entre 0,4 et 3,1 µg/mL. Son activité peut être bactériostatique ou bactéricide en fonction du germe et de la concentration du médicament.

Les sulfamides sont actifs contre un large spectre de germes Gram positif et Gram négatif, dont *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* et *Haemophilus influenzae*. La CMI contre ce dernier germe augmente avec la taille de l'inoculum et est comprise entre 1,0 et 16,0 µg/mL. L'effet antibactérien des sulfamides est bactériostatique.

Combinés, ces deux antibactériens se potentialisent mutuellement. Contre *Haemophilus influenzae*, la concentration bactéricide minimum de l'éthylsuccinate d'érythromycine est tombée d'une valeur de 6 à 15 µg/mL, lorsqu'elle est testée isolément, à 1,57 µg/mL quand il est associé à un sulfamide. De même, la concentration bactéricide minimum du sulfamide a baissé, passant de plus de 12,5 µg/mL testé isolément à 3,9 µg/mL, lorsqu'il est combiné à l'éthylsuccinate d'érythromycine. Dans un test bidimensionnel de dilutions en série par un facteur deux de la culture, l'activité des deux antimicrobiens pris isolément en et en combinaison a été obtenue en déterminant la concentration inhibitrice fractionnaire (CIF). Cette valeur a été obtenue en divisant la CMI d'un antimicrobien donné en association par sa CMI quand il agit seul. (Un indice de CIF inférieur à 1 indique une synergie). Contre 13 souches de *Haemophilus influenzae*, la CIF était en moyenne inférieure à 0,4. Avec les mêmes germes, chaque antimicrobien utilisé séparément à une concentration égale à la moitié de la CMI était incapable d'inhiber leur croissance. Utilisés ensemble aux mêmes concentrations, les germes étaient éliminés. Ces résultats indiquent une véritable synergie.

Test de sensibilité

La sensibilité des germes à cette association doit préférablement être déterminée en utilisant un mélange érythromycine-sulfisoxazole de 1 pour 3 parties.

La sensibilité *in vitro* de l'érythromycine-sulfisoxazole (1/100) contre *H. influenzae* et les autres germes pathogènes les plus fréquents isolés de ponctions d'oreille moyenne dans le traitement de l'otite moyenne aiguë, est présentée dans le **Tableau 6**.

Tableau 6															
Sensibilité à l'érythromycine-sulfisoxazole* <i>in vitro</i> de 144 souches de germes Gram positif et Gram négatif															
	Nb. de Souches	% cumulé de souches inhibées à la CMI (mg/L)													
		0,015	0,030	0,060	0,10	0,12	0,20	0,25	0,40	0,50	0,80	1,0	1,6	2,0	3,2
<i>S. pneumoniae</i>	75	35	78	95		99		100	-	-	-	-	-	-	-
<i>H. influenzae</i>	48	-	-	-	2		17		50		79		96		100
<i>B. catarrhalis</i>	12	-	-	-	-	-	-	42		75		100	-	-	-
<i>S. pyogenes</i>	9	-	-	44		89								100	-

* les CMI de l'érythromycine sont présentées pour l'association érythromycine-sulfisoxazole (1/100).

Test de sensibilité

Le test de sensibilité standard à disque unique (utilisant un disque d'érythromycine de 15 µg et le disque de sulfisoxazole de 250 µg) doit être interprété en fonction des critères du **Tableau 7**.

Tableau 7				
Critères Interprétation du test de sensibilité standard à disque unique				
	Diamètre de la zone (mm)		Corrélat approximatif de la CMI (mg/L)	
	Érythromycine	Sulfisoxazole	Érythromycine	Sulfisoxazole
Sensible	≥ 23	≥ 17	≤ 0,5	≤ 100
Intermédiaire*	14-22	13-16	1-4	--
Résistant	≤ 13	≤ 12	≥ 8	≥ 350

* Indique que les résultats du test sont douteux; de ce fait, un test de dilution peut être indiqué.

N.B. Ces critères et la définition sont conformes à l'Order Code M2T4 du NCCLS (ou CLSI).

Les limites de contrôle pour le suivi des tests de sensibilité à l'érythromycine et au sulfisoxazole sont fournies dans le **Tableau 8**.

Tableau 8		
Limites de contrôle pour le suivi des tests de sensibilité à l'érythromycine et au sulfisoxazole		
	Diamètre de la zone (mm)	CMI (mg/L)
Érythromycine		
<i>S. aureus</i> ATCC 29213 [β-lact(-)]	22-30	0,12 - 0,50
<i>S. aureus</i> ATCC 29213 [β-lact(+)]		0,12 - 0,50
<i>S. faecalis</i> ATCC 29212		1,0 - 4,0
Sulfisoxazole		
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	22-34	32 - 128
<i>S. aureus</i> ATCC 25923		32 - 128
<i>S. faecalis</i> ATCC 29212		32 - 128

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de PEDIAZOLE[®], administré en prise unique par voie orale a été étudiée chez les souris, les rats et les chiens (**Tableau 9**). PEDIAZOLE[®] s'est avéré non toxique par voie orale.

Tableau 9			
Toxicité aiguë de PEDIAZOLE[®]			
Voie d'administration	Dose (g/kg)		
	Souris	Rats	Chiens
per os	12,48	12,48	7,49

Aucune mort ou aucun signe de toxicité n'a été observé pendant la période d'observation de 14 jours aux doses étudiées.

Les valeurs de la DL₅₀ n'ont pas été déterminées puisqu'aucune toxicité n'est apparue aux doses maximums, possibles.

Toxicité subaiguë

Rats

Des rats (10/sexe/dose) ont reçu PEDIAZOLE[®] par voie orale aux doses de 0, 2,5, 5,6, 12,5 g/kg/jour pendant 32 à 33 jours consécutifs. La dose de 12,5 g/kg/jour a entraîné une diminution de la consommation de nourriture et une prise de poids de tous les animaux, ainsi que la présence de sang dans l'urine, un pelage rugueux, une perte de poils, des râles et des selles molles. Chez les rats recevant 12,5 g/kg/jour, les taux d'hémoglobine et d'hématocrite ont diminué. L'urée sanguine (femelles) et le cholestérol ont augmenté; une hématurie et une protéinurie ont été observées. Une hyperplasie de la thyroïde et la formation de cellules de castration ont été observées dans les hypophyses de rats recevant 5,6 et 12,5 g/kg/jour. Les rats recevant 12,5 g/kg/jour ont aussi eu des microcalculs rénaux pelviens. Des augmentations statistiquement significatives du poids absolu et relatif moyen des reins et du cœur des rats recevant 12,5 g/kg/jour ont été observées; une diminution du poids absolu et relatif moyen des reins a été également observée chez des rats mâles recevant 5,6 g/kg/jour. Dans cette étude, il a été jugé que la dose non toxique était inférieure à 5,6 g/kg/jour.

Chiens

Des chiens (3/sexe/dose) ont reçu chaque jour du PEDIAZOLE[®] à la dose de 0, 1,9, 3,8 et 7,4 g/kg/jour pendant 30 à 31 jours consécutifs. Il n'y a pas eu de décès. La consommation alimentaire moyenne et le poids corporel ont diminué chez les chiens recevant 3,8 et 7,4 g/kg/jour. La salivation, des vomissements, des selles molles, de la diarrhée et une baisse de l'activité ont été les observations les plus fréquentes dans ces deux groupes d'animaux. À tous les niveaux de doses, les chiens ont présenté une baisse de la SGPT et de la phosphatase alcaline,

ainsi qu'une protéinurie liée au traitement. Des secousses de la tête, des tremblements et un larmolement ont été observés chez les animaux recevant la plus forte dose.

Une hyperplasie de la thyroïde et la survenue d'histiocytes en « ciel étoilé » dans les tissus lymphatiques ont été observées à tous les niveaux de doses. Une atrophie précoce du thymus et une fibrose intrahépatique péricanalaire, ainsi qu'une inflammation sont apparues chez les chiens recevant 3,8 et 7,4 g/kg/jour.

Tératologie

L'érythromycine a été largement utilisée depuis 1952 et aucun effet tératogène n'a été observé ou rapporté depuis que le médicament a été mis en marché. Cependant, l'utilisation sans danger de l'érythromycine ou des sulfamides n'a pas été établie au cours de la grossesse.

Aucune donnée probante de tératogénicité ou d'embryotoxicité n'a été observée au cours des études suivantes chez des animaux :

Toxicité pour la reproduction de l'érythromycine base chez le rat à la dose de 350 mg/kg/jour (7 fois la dose humaine) et de 700 mg/kg/jour (14 fois la dose humaine) avant et pendant l'accouplement, pendant la gestation et durant le sevrage.

Toxicité pour la reproduction de l'érythromycine base chez des souris Swiss-Webster à une dose de 700 mg/kg/jour (14 fois la dose humaine) au cours de la période d'organogenèse embryofœtale (6 à 15 jours d'âge gestationnel).

Le potentiel tératogène de la plupart des sulfamides n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez les animaux ou chez les hommes. Cependant, une augmentation significative de l'incidence des fentes palatines et d'autres anomalies osseuses dans la descendance a été observée quand certains sulfamides à durée d'action courte, intermédiaire et longue ont été administrés à des rates et des souris gestantes à des doses élevées par voie orale (7 à 25 fois la dose thérapeutique humaine).

Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Des études d'administration prolongée (2 ans) par voie orale de l'érythromycine base à des rats n'ont pas permis de mettre en évidence de pouvoir oncogène. Le sulfisoxazole n'a pas été carcinogène pour l'un ou l'autre sexe quand il a été administré en gavage à des souris pendant 103 semaines à des doses allant jusqu'à environ 18 fois la dose humaine recommandée ou à des rats à 4 fois la dose humaine. Les rats semblent être particulièrement sensibles aux effets goitrogènes des sulfamides et leur administration prolongée a provoqué des tumeurs malignes de la thyroïde dans cette espèce. Les études de mutagénicité menées avec l'érythromycine n'ont montré aucun potentiel génotoxique. Aucune étude de mutagénicité n'a été effectuée avec le sulfisoxazole. Il n'y a pas d'effets apparents sur la fertilité des rats mâles ou femelles nourris avec de l'érythromycine base par gavage oral à la dose de 700 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

1. Bergeron MC, Ahronheim G, Richard JE, Riding K, Cron C, Bryer D, Macdonal N, Bouchard M, Young J, Dempsey EE. Comparative efficacies of erythromycin-sulfisoxazole and cefaclor in acute otitis media: a double blind randomized trial. *Pediatr Infect Dis J.* 1987; 6 : 654-660.
2. Howard JE, Nelson JD, Clashen J, Jackson LH. Otitis media of infancy and early childhood. *Am J Dis Child.* 1976; 130 : 965-970.
3. Howie VM, Ploussard JH. The “*in vivo* sensitivity test” – bacteriology of middle ear exudates during antimicrobial therapy in otitis media. *Pediatrics.* 1996; 44 : 940-944.
4. Howie VM, Ploussard JH. Efficacy of fixed combination antibiotics versus separate components in otitis media. *Clin Pediatr.* 1972; 11 : 205-214.
5. Kovatch AL, Wald ER, Michaels RH. Beta-lactamase-producing *Branhamella catarrhalis* causing otitis media in children. *J Pediatr.* 1983; 120 : 261-264.
6. Rodriguez WJ, Schwartz RH, Khan WN, Gold AJ. Erythromycin-sulfisoxazole for persistent acute otitis media due to ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Pediatr Infect Dis.* 1983; 29 : 27-29.
7. Rodriguez WJ, Schwartz RH, Sait T, Khan WN, Chhabra OP, Chang MJ, Reddy S, Lloyd AM, Gold AJ. Erythromycin-sulfisoxazole vs. amoxicillin in the treatment of acute otitis media in children: A double-blind, multiple-dose comparative study. *Am J Dis Child.* 1985; 139 : 766-770.
8. Schwartz R, Rodriguez W, Khan W, Ross S. The increasing incidence of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *JAMA.* 1978; 239 : 320-323.
9. Schloss MD, Dempsey EE, Sorger S. Clinical evaluation of erythromycin sulfisoxazole (PEDIAZOLE*) t.i.d. in the treatment of “resistant” acute otitis media. *Today’s Therapeutic Trends.* 1987; 5(1) : 31-41.
10. Schloss MD, Sorger S, Dempsey EE, Grace M. A double-blind study comparing erythromycin-sulfisoxazole (PEDIAZOLE*) t.i.d. with placebo in chronic otitis media with effusion. *Today’s Therapeutic Trends.* 1987; 5(4) : 43-56.
11. Sell SH, Wilson DA, Stamm JM. Treatment of otitis media caused by *Haemophilus influenzae*: Evaluation of three antimicrobial regimens. *South Med J.* 1978; 71 : 1493-1497.
12. Shurin PA, Marchant CD, Kim CH, Van Hare GF, Johnson CE, Tutihasi MA. Emergence of beta-lactamase-producing strains of *Branhamella catarrhalis* as important agents of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis.* 1983; 2 : 34-38.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

Pr **PEDIAZOLE**[®]

Éthylsuccinate d'érythromycine et sulfisoxazole acétyle pour suspension orale USP

Cette notice est la partie III de la « Monographie de produit » en trois parties publiée quand PEDIAZOLE[®] a été approuvé pour la vente au Canada et est spécifiquement conçue pour els consommateurs. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur PEDIAZOLE[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les cas dans lesquels ce médicament est utilisé :

PEDIAZOLE[®] est utilisé pour le traitement d'une infection de l'oreille de votre enfant.

Effets de ce médicament :

PEDIAZOLE[®] traite l'infection en empêchant les bactéries de se multiplier.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

PEDIAZOLE[®] ne doit pas être pris par des patients qui sont :

- allergiques à l'un quelconque des ingrédients contenus dans le médicament (voir la rubrique **Quels sont les ingrédients non médicinaux importants**).
- Allergiques aux sulfamides (les « sulfa »)
- allergiques à l'érythromycine ou aux autres macrolides
- âgés de moins de 2 mois
- prennent les médicaments suivants : astémizole*, terféndine*, cisapride*, pimozide et ergotamine ou dihydroergotamine.
- Enceintes ou qui allaitent, car les sulfamides sont transmis à travers le placenta au fœtus en développement et au nourrisson par le biais du lait maternel.
- Des patients atteints de certains troubles métaboliques parmi lesquels la porphyrie, l'urémie (des constituants urinaires présents dans le sang)
- des patients ayant des antécédents de troubles sanguins, rénaux ou hépatiques.

* N'est plus commercialisé au Canada.

Quels sont les ingrédients médicinaux :

Éthylsuccinate d'érythromycine et sulfisoxazole acétyle.

Quels sont les ingrédients non médicinaux importants :

Ammonium glycerrhinate, acide citrique, silicate de magnésium et d'aluminium, poloxamer, carboxyméthylcellulose sodique, citrate de sodium, saccharose et arôme artificiel.

Comment ce médicament est-il présenté :

PEDIAZOLE[®] est disponible en flacons de 105 mL, 150 mL et 200 mL sous forme de granules à reconstituer avec de l'eau. La suspension fournit 200 mg d'érythromycine (sous forme

d'éthylsuccinate d'érythromycine) et 600 mg de sulfisoxazole (sous forme de sulfisoxazole acétyle) par cuiller à thé (5 mL).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Des réactions allergiques sévères, y compris des décès, sont survenues avec les sulfamides, avec des atteintes hépatiques, des problèmes sanguins et des réactions cutanées graves (voir la rubrique **EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE**)
- PEDIAZOLE[®] doit être interrompu dès les premiers signes d'une éruption cutanée ou dès l'apparition de tout signe d'une réaction touchant la peau.

AVANT d'utiliser PEDIAZOLE[®], parlez à votre médecin ou pharmacien si le patient présente :

- une quelconque allergie à ce médicament ou à ses ingrédients ou aux composants du contenant.
- un trouble métabolique, quel qu'il soit (par exemple la porphyrie)
- un trouble sanguin, quel qu'il soit (par exemple, déficit en G6P DH)
- une altération (insuffisance) de la fonction rénale ou hépatique
- de l'asthme bronchique
- un diabète (interactions médicamenteuses avec les médicaments hypoglycémifiants)
- des convulsions (interactions médicamenteuses avec les médicaments anticonvulsifs)
- une myasthénie (faiblesse musculaire)

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments pouvant interagir avec PEDIAZOLE[®] incluent :

- théophylline;
- lincomycine, clindamycine, chloramphénicol;
- carbamazépine, cyclosporine, hexobarbital, phénytoïne, alfentanil, disopyramide, bromocriptine, valproate, tacrolimus, quinidine, méthylprednisolone, cilostazole, vinblastine, sildénafil, terféndine, astémizole;
- Anticoagulants oraux;
- triazolobenzodiazépines (telles que triazolam et alprazolam) et benzodiazépines apparentées;
- ergotamine, dihydroergotamine;
- digoxine;
- inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (par exemple : lovastatine et simvastatine);
- colchicine;
- terféndine;
- astémizole;
- cisapride, pimozide;

- zopiclone.

Les plus importantes interactions des sulfamides sont celles qui impliquent les anticoagulants oraux (par exemple la warfarine), les sulfamides hypoglycémiant (sulfonylurée) et les anticonvulsivants à base d'hydantoïne. Il y a également des interactions avec le thiopental et le méthotrexate.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Il est important que votre enfant prenne PEDIAZOLE® en respectant exactement les consignes de son médecin. Le médicament peut être pris avec ou sans nourriture, mais il vaut mieux prendre une dose immédiatement après un repas.

Surdosage :

En cas de surdosage, votre enfant doit cesser de prendre PEDIAZOLE® et vous devez communiquer avec votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche. Les symptômes de surdosage sont, notamment : une gêne abdominale, des nausées, une diarrhée, une perte d'appétit, des étourdissements, des maux de tête, une somnolence, une perte de connaissance, de la fièvre.

Dose oubliée :

Si une dose de ce médicament a été oubliée, elle doit être prise dès que possible. Cela aidera à maintenir une quantité constante du médicament dans le sang. Cependant, si c'est presque l'heure de la dose suivante, sautez la dose oubliée et reprenez l'horaire régulier des prises. Ne doublez pas de doses.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Les effets indésirables fréquents sont, notamment, des maux de tête, une fatigue et des nausées.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE

Effet	Symptômes	Contactez votre médecin ou pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et contactez votre médecin ou pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Des réactions allergiques	Un mal de gorge.	√		
	Fièvre	√		
	Enflure		√	√
	Éruption cutanée		√	√
	Démangeaisons		√	√
	Difficulté à		√	√

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE				
Effet	Symptômes	Contactez votre médecin ou pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et contactez votre médecin ou pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
	respirer			
	Étourdissements	√		√
Lésion du foie ou problèmes hépatiques	Douleur abdominale	√		
	Nausées	√		√
	Vomissements	√		√
	Perte de l'appétit	√		√
	Ictère (jaunissement de la peau et des yeux)		√	√
	Urine décolorée		√	√
	Démangeaisons	√		√
Troubles sanguins	Infection inexpliquée		√	√
	Saignement		√	√
	Ictère (jaunissement de la peau et des yeux)		√	√
	Fièvre	√		
	Diarrhée	√		√
	Décoloration de la peau		√	√
	Fatigue	√		
	Étourdissements/Vertiges	√		√
	Essoufflement		√	√
	Généralités	Battements cardiaques rapides ou irréguliers		√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effets inattendus pendant la prise de PEDIAZOLE[®], communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

PEDIAZOLE[®] doit être conservé entre 15 et 25 °C.

Une fois reconstituée avec de l'eau, la suspension doit être conservée au réfrigérateur et utilisée dans les 14 jours suivants. La partie non utilisée doit être éliminée après 14 jours. **Bien secouer avant utilisation.**

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer Santé Canada :

numéro sans frais : 866-234-2345

fax sans frais : 866-678-6789

Par courriel : cadrmpp@hc-sc.gc.ca

Par courrier régulier :

Centre national des effets indésirables

Innocuité et efficacité des produits de santé commercialisés

Division de l'information

Direction des produits de santé commercialisés

Pré Tunney, IA 0701C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Avant d'aviser Santé Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin ou pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document ainsi que la monographie de produit complète, préparés pour les professionnels de la santé, peut être trouvée à l'adresse : www.methapharm.com ou en communiquant avec le distributeur au Canada, Methapharm Inc., au : 1-800-287-7686

Cette notice a été préparée par Amdipharm Limited.

Dernière révision : 3 juin 2009