

Zmax SR^{MC}
azithromycine, dihydrate d'
Antibactérien

Pfizer

Date de préparation : 31 juillet 2009

Date de révision : 14 juillet 2010

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT :

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale—2 g d'azithromycine (sous forme anhydre)	Saccharose et sodium Voir Présentation, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE : Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) est indiqué pour le traitement des infections des voies respiratoires énumérées ci-dessous, attribuables aux souches sensibles des micro-organismes spécifiés.

Les exacerbations bactériennes de bronchite chronique dues à *H. influenzae*, à *M. catarrhalis* ou à *S. pneumoniae*.
 Les sinusites bactériennes aiguës dues à *H. influenzae*, à *M. catarrhalis* ou à *S. pneumoniae*.
 Les pneumonies extra-hospitalières d'intensité légère causées par *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae* ou *S. pneumoniae*.

Il est déconseillé d'administrer de l'azithromycine aux patients souffrant de pneumonie chez qui on juge qu'ils ne peuvent recevoir d'antibiothérapie sans être hospitalisés, en raison du caractère modéré ou grave de leur infection ou de la présence de l'un ou l'autre des facteurs de risque suivants : fibrose kystique, infection nosocomiale, bactériémie confirmée ou soupçonnée, affections nécessitant une hospitalisation et affections sous-jacentes notables pouvant compromettre la capacité de lutter contre l'infection (notamment, chez les patients immunodéprimés ou atteints d'asplénie fonctionnelle).

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de Zmax SR et des autres antibactériens, il convient d'utiliser Zmax SR 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 antibactérien. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

Comme certaines souches de micro-organismes sont résistantes à l'azithromycine, il convient, lorsque c'est possible et avant même d'administrer le traitement par Zmax SR, d'effectuer les prélèvements appropriés, puis les cultures, les antibiogrammes et les analyses sérologiques nécessaires, afin de déterminer le micro-organisme en cause et sa sensibilité à l'azithromycine. On peut toutefois amorcer le traitement par Zmax SR avant de connaître les résultats des épreuves. On modifiera le traitement antibactérien au besoin, en fonction des résultats obtenus.

Personnes âgées (>65 ans) : Au cours des essais cliniques sur Zmax SR, 17 % des patients étaient âgés d'au moins 65 ans, et 5 % de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, on n'a noté aucune différence aux chapitres de l'innocuité et de l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes.

Enfants (<18 ans) : Il est déconseillé d'utiliser Zmax SR chez des personnes de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS : Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout antibiotique de la famille des macrolides, dont le kétilolide, ou à toute substance entrant dans la composition du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique Présentation, 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 angio-neurotique, d'anaphylaxie et de réactions dermatologiques, notamment le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse), chez des patients traités par l'azithromycine (voir Contre-indications). Des réactions allergiques peuvent survenir pendant ou peu après un traitement par l'azithromycine. Malgré un traitement initial efficace des symptômes d'allergie, ces derniers sont réapparus dès l'abandon du traitement symptomatique chez certains patients, même s'ils ne prenaient plus d'azithromycine; leur état a requis de longues périodes de surveillance et un traitement symptomatique. En cas de réaction allergique, on devrait donc interrompre l'administration de l'antibiotique et établir un traitement approprié. Les médecins doivent tenir compte du fait que les symptômes d'allergie peuvent réapparaître lorsqu'on interrompt le traitement symptomatique.

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 Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) chez les patients souffrant de dyslipidoses (p. ex., maladies de Tay-Sachs et de Niemann-Pick), on déconseille l'emploi de Zmax SR 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 spasmes périphériques importants, une ischémie des membres, une dysesthésie et de possibles effets sur le système nerveux central.

Une neutropénie marquée (nombre de globules blancs <1 000/mm³) pourrait avoir un effet défavorable sur la distribution de l'azithromycine et sur son transport au siège de l'infection. Il faut utiliser des antibactériens dont l'efficacité a été prouvée dans de telles circonstances, conformément aux lignes directrices pour le traitement des patients ayant une neutropénie marquée. Aucune des études sur Zmax SR n'a porté sur des patients présentant une neutropénie marquée; l'efficacité et l'innocuité du produit n'ont donc pas été établies pour cette population particulière.

On a rapporté une sténose hypertrophique du pylore chez deux bébés prématurés de la même fratrie qui avaient reçu un traitement postnatal par l'azithromycine; bien qu'on n'ait pu mettre en évidence de lien causal entre l'affection et le médicament, il est possible en théorie qu'une corrélation existe.

Comme lors de tout traitement antibactérien, 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.

Un flacon de Zmax SR renferme 19,36 g de saccharose. L'emploi du médicament n'est donc pas recommandé pour les patients présentant les rares problèmes héréditaires que sont l'intolérance au fructose, la malabsorption du glucose-galactose et le déficit en sucrase-isomaltase. Par ailleurs, les patients diabétiques doivent se préoccuper de la teneur en sucre de Zmax SR.

Un flacon de Zmax SR renferme 148 mg de sodium.

Carcinogénèse et mutagénèse : On n'a pas mené d'essais à long terme chez l'animal, afin d'évaluer les effets cancérogènes possibles de l'azithromycine. On n'a observé aucun signe d'activité génotoxique ou mutagène à l'issue des analyses de laboratoire standard.

Appareil cardiovasculaire : Durant le traitement par d'autres macrolides, il peut survenir un prolongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT, ce qui entraîne un risque d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes. Comme un effet similaire a déjà été signalé avec l'azithromycine, on ne peut pas l'écarter complètement. Des manifestations indésirables associées à l'intervalle QT peuvent se produire chez certains patients prenant de l'azithromycine. Depuis 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 du médicament signalés après la commercialisation du produit). On a rapporté entre autres les cas suivants : un prolongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes chez un sidéen qui avait reçu de 750 mg à 1 g d'azithromycine par jour; des torsades de pointes suivies d'un infarctus du myocarde après un traitement par l'azithromycine chez un patient ayant des antécédents d'arythmies; un prolongement de l'intervalle QT, suivi d'un retour à la normale après l'arrêt du traitement, chez un enfant prenant une dose thérapeutique d'azithromycine. Faute d'étude pharmacodynamique portant expressément sur l'intervalle QTc, on n'a pu déterminer l'effet de l'azithromycine sur la repolarisation 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 un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 10 mL/min qui ont reçu l'azithromycine (voir Mises en garde et précautions, Fonction rénale).

Infection à *C. difficile* : On a signalé des cas d'infection à *C. 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 mégacolon toxique ou en présence d'une perforation du côlon consécutive à l'administration d'un antibactérien. On a observé que cette affection se manifestait dans les 2 mois suivant l'administration des antibactériens.

Le traitement par un antibiotique peut perturber la flore normale du côlon et favoriser ainsi la prolifération de *C. difficile*. *C. 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 *C. difficile*. Les formes légères cèdent généralement à l'interruption du traitement antibactérien inactif contre *C. difficile*. Pour les formes modérées ou graves, diverses mesures peuvent être envisagées : administration de liquides et d'électrolytes, suppléments de protéines, traitement par un antibactérien efficace contre *C. 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).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique : On n'a ni établi l'innocuité et l'efficacité de Zmax SR ni déterminé sa pharmacocinétique en présence de dysfonction hépatique. D'après les études qui ont porté sur les préparations à libération immédiate, il n'est pas nécessaire de régler la posologie de Zmax SR chez les patients souffrant d'une dysfonction hépatique légère ou modérée.

Néanmoins, le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prudence s'impose lorsqu'il s'agit de prescrire Zmax SR à des patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir Mode d'action et pharmacologie clinique, Pharmacocinétique).

On a rapporté des cas de nécrose hépatique aiguë ayant nécessité une transplantation hépatique ou ayant causé la mort chez des patients qui suivaient un traitement à l'azithromycine par voie orale (voir Effets indésirables, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Système nerveux : On a signalé une exacerbation des symptômes de myasthénie grave et l'apparition d'un syndrome myasthénique chez des patients sous azithromycine.

Fonction rénale : On n'a pas déterminé l'innocuité, l'efficacité ni la pharmacocinétique de Zmax SR en présence de dysfonction rénale. Aucun réglage posologique n'est recommandé pour les patients dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) se situe entre 10 et 80 mL/min. Par contre, la prudence est de mise chez les patients dont le DFG est inférieur à 10 mL/min. Cette précaution découle des résultats d'une étude clinique sur les comprimés d'azithromycine à libération immédiate, au cours de laquelle, chez les patients ayant un DFG <10 mL/min, la moyenne de la C_{max} et l'exposition générale à l'azithromycine avaient augmenté considérablement (de 61 % et 35 %, respectivement), tout comme l'incidence d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal (8 des 19 sujets concernés). Chez les patients dont le DFG se situait entre 10 et 80 mL/min, la concentration sérique d'azithromycine n'était que légèrement supérieure à celle des patients ayant une fonction rénale normale (voir Mode d'action et pharmacologie clinique, Pharmacocinétique et Mises en garde et précautions, Appareil digestif).

Sensibilité/résistance : Prescrire Zmax SR 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.

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.

Populations et cas particuliers : Grossesse : Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte. Il ne faut administrer Zmax SR à la femme enceinte que si les bienfaits escomptés pour cette dernière l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus. Les études de reproduction menées chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réponse de l'humain. Durant des essais menés 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 la période 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/m². 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 5 à 9 fois la C_{max} plasmatique de la mère, qui est de 2 µg/mL.

Allaitement : On a observé que l'azithromycine était excrétée dans le lait maternel; cependant, aucune étude clinique comparative rigoureuse n'a été réalisée chez des femmes qui allaient pour décrire la pharmacocinétique de ce phénomène. Par ailleurs, on n'a pas étudié l'innocuité de l'azithromycine chez des nourrissons de moins de 6 mois. En conséquence, il ne faut administrer Zmax SR à la femme qui allaite que si les bienfaits escomptés pour cette dernière l'emportent sur les risques éventuels pour le nourrisson. Même si le traitement par Zmax SR ne comporte qu'une seule dose, l'azithromycine peut s'accumuler dans le lait maternel durant un certain temps.

Enfants (<18 ans) : L'emploi de Zmax SR n'est pas recommandé chez des personnes de moins de 18 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES : Aperçu des effets indésirables du médicament : Durant les études cliniques déterminantes de phase III, 23 % des patients traités par Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) ont subi des effets indésirables qui, de l'avis du chercheur, avaient un lien possible, probable ou certain avec Zmax SR. Les plus fréquents, chez les adultes ayant reçu une dose unique de 2 g de Zmax SR, ont été la diarrhée ou les selles molles, les nausées, la douleur abdominale, les céphalées et les vomissements. Dans la plupart des cas, les réactions digestives, d'intensité légère à modérée, se sont produites le jour de la prise du médicament et se sont résorbées en 1 ou 2 jours. Dans les résultats regroupés des études sur Zmax SR, les abandons d'étude en raison d'effets indésirables liés au traitement étaient comparables entre les sujets traités par Zmax SR (0,2 %, 3/1 292) et ceux des groupes de comparaison (0,5 %, 6/1 304).

Effets indésirables du médicament 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 d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Les réactions indésirables médicamenteuses (effets indésirables) sont des manifestations qui surviennent ou qui s'aggravent et qui, de l'avis du chercheur, ont un lien possible, probable ou certain avec le médicament à l'étude. Les effets indésirables possibles de Zmax SR ont été relevés de diverses sources; il s'agit de réactions indésirables : i) observées au cours des essais cliniques déterminants portant sur l'emploi de Zmax SR; ii) observées au cours d'autres essais sur Zmax SR, y compris pour d'autres indications et au sein d'autres populations; ou iii) survenues lors de l'emploi de préparations d'azithromycine à libération immédiate, mais non observées au cours des essais cliniques sur Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale).

Le Tableau 1 présente les effets indésirables médicamenteux observés le plus souvent au cours des 5 essais cliniques comparatifs déterminants de phase III, menés à double insu sur Zmax SR.

Tableau 1 : Zmax SR

Effets indésirables éprouvés par 1 % ou plus des adultes traités par Zmax SR au cours des essais cliniques déterminants (résultats regroupés de 5 études)

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Zmax SR (%) (n=1 292)	Tous les agents de comparaison ^a (%) (n=1 304)
Patients pour qui la fréquence ≥1 %		22,8	17,6
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	10,9	4,8
	Nausée	3,9	2,1
	Douleur abdominale	2,7	2,1
	Vomissements	1,1	0,7
Affections du système nerveux	Céphalées	1,3	0,6

^a Les agents de comparaison étaient la lévofloxacine, la clarithromycine à libération prolongée et l'azithromycine (traitement de 3 jours).

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (fréquence <1 %) : Les effets indésirables ci-dessous se sont manifestés au cours des essais cliniques déterminants sur Zmax SR chez moins de 1 % des adultes traités par ce médicament. Voir Tableau 2.

Tableau 2 : Zmax SR

Effets indésirables éprouvés par moins de 1 % des adultes traités par Zmax SR au cours des essais cliniques déterminants (résultats regroupés de 5 études)

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, éosinophilie
Affections cardiaques	Palpitations
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Trouble auditif, vertige
Affections oculaires	Altération de la vue
Affections gastro-intestinales	Selles molles, flatulence, dyspepsie, gastrite, constipation, sécheresse de la bouche, éructation, dysphagie, sialorrhée, ulcères buccaux, dysgueusie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur, douleur thoracique, oedème périphérique, oedème du visage, malaise, oedème, pyrexie
Infections et infestations	Mycose, vaginite, candidose buccale, pneumonie, rhinite, infection bactérienne, gastro-entérite, pharyngite
Investigations	Hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux sanguin de phosphatases alcalines
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleur dorsale, douleur cervicale, myalgie, arthrose
Affections du système nerveux	Paresthésie, étourdissements
Affections psychiatriques	Insomnie
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie, douleur aux reins
Affections des organes de reproduction et du sein	Métrorragie, trouble testiculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Trouble respiratoire, épistaxis, dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruptions, prurit, hyperhidrose, dermatite, érythrodermie exfoliative, sécheresse de la peau, urticaire
Affections vasculaires	Bouffée de chaleur

Autres effets indésirables médicamenteux survenus au cours d'essais non déterminants sur Zmax SR : Voir Tableau 3.

Tableau 3 : Zmax SR

Effets indésirables survenus chez au moins un patient sous Zmax SR au cours des essais non déterminants sur Zmax SR, mais non durant les essais déterminants

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections cardiaques	Tachycardie, syncope
Affections oculaires	Conjonctivite, cataracte
Affections gastro-intestinales	Distension abdominale, selles anormales, chéilite, stomatite, crampes abdominales, troubles dentaires, colite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, frissons, fatigue, irritabilité, soif
Affections hépatobiliaires	Hépatite
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité
Infections et infestations	Mycose cutanée, grippe, bronchite, zona, otite moyenne
Investigations	Hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux de gamma-glutamyltransférase
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation de l'appétit
Affections du système nerveux	Somnolence, hyperkinésie
Affections psychiatriques	Agitation, instabilité émotionnelle, hostilité, nervosité
Affections du rein et des voies urinaires	Anomalies urinaires
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux, douleur oropharyngienne
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythème polymorphe
Affections vasculaires	Hémorragie

Effets indésirables survenus durant le traitement par l'azithromycine à libération immédiate, mais non durant le programme d'essais cliniques sur Zmax SR : Le Tableau 4 énumère les effets indésirables signalés chez des patients ayant reçu d'autres formes d'azithromycine (comprimés à libération immédiate, solution orale, solution pour perfusion intraveineuse) mais non au cours des essais cliniques sur Zmax SR (déterminants ou non).

Tableau 4 : Zmax SR

Effets indésirables signalés lors des essais cliniques déterminants sur l'azithromycine à libération immédiate, mais non dans le cas de Zmax SR

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène ^a , perte d'acuité auditive ^a
Affections gastro-intestinales	Entérite, oesophagite, selles molles, inflammation des muqueuses, rectorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation locale au point de perfusion, douleur au point de perfusion
Affections hépatobiliaires	Anomalie de la fonction hépatique, ictère, ictère cholestatique
Affections du système immunitaire	Oedème angioneurotique
Infections et infestations	Mycose
Investigations	Résultats anormaux à l'exploration hépatique, hausse du taux d'aminotransférase
Affections du rein et des voies urinaires	Néphrite, fréquence mictionnelle accrue
Affections des organes de reproduction et du sein	Ménorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme, épanchement pleural
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eczéma, photosensibilité, changement de couleur de la peau
Affections vasculaires	Hypertension

^a Les troubles de l'audition ont été associés à une utilisation prolongée de fortes doses d'azithromycine à libération immédiate au cours des études cliniques; dans la majorité des cas qui ont pu faire l'objet d'un suivi, on a constaté que ces effets étaient réversibles.

Anomalies des résultats hématologiques et biologiques : Le Tableau 5 présente la fréquence des résultats hors limites aux analyses hématologiques et biologiques standard, chez les patients qui ont reçu Zmax SR au cours des essais déterminants sur ce produit et qui avaient des valeurs normales au départ.

Tableau 5 : Zmax SR

Anomalies des résultats d'analyses hématologiques et biologiques survenues chez ≥1 % des adultes traités par Zmax SR lors des essais cliniques déterminants

Paramètre	Critère ^a	n évalués	%
Augmentation du nombre de basophiles	>1,2 LSN	623	3,9
Diminution du taux sanguin de bicarbonates	<0,9 LIN	522	1,1
Augmentation du nombre d'éosinophiles	>1,2 LSN	644	3,6
Diminution du nombre de lymphocytes	<0,8 LIN	401	4,7
Augmentation du nombre de lymphocytes	>1,2 LSN	401	1,2
Augmentation du nombre de monocytes	>1,2 LSN	617	1,5
Diminution du nombre de neutrophiles	<0,8 LIN	445	1,1

^a À l'extérieur des limites supérieure (LSN) ou inférieure (LIN) de la normale.

Le Tableau 6 présente des anomalies d'importance clinique, dénotant une toxicité de grade 3 ou 4 selon la classification CTC (*Common Toxicity Criteria*), relevées chez des adultes traités par Zmax SR dans le cadre des études déterminantes sur ce produit et dont les valeurs étaient normales au départ.

Tableau 6 : Zmax SR

Anomalies d'importance clinique des résultats d'analyses hématologiques et chimiques chez des adultes traités par Zmax SR lors des essais cliniques déterminants

Analyse
Dosage de l'alanine aminotransférase (hausse)
Dosage de l'aspartate aminotransférase (hausse)
Dosage de l'hémoglobine (baisse)
Hyperglycémie
Hypochlorémie
Hyponatrémie
Numération des lymphocytes (baisse)
Numération des neutrophiles (baisse)
Numération des globules blancs (baisse)

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit : Les effets indésirables suivants ont été signalés dans certaines situations où la relation de cause à effet est incertaine (p. ex., étude sans insu, usage commercial) ou encore, chez des patients qui ont reçu de l'azithromycine durant de longues périodes à 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. Voir Tableau 7.

Tableau 7 : Zmax SR

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit chez des patients traités par de l'azithromycine

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose, anémie hémolytique, thrombopénie
Affections cardiaques	Arythmie (y compris tachycardie ventriculaire) et palpitations; on a rapporté des 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 cardiovasculaire).
Affections congénitales, familiales et génétiques	Sténose du pylore
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Troubles de l'audition (y compris surdité et vertiges) ^a , acouphène
Affections oculaires	Altération de la vue
Affections gastro-intestinales	Constipation, diarrhée, pancréatite, changement de couleur de la langue, vomissements, agueusie, dysgueusie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, fatigue, oedème
Affections hépatobiliaires	Hépatite fulminante, hépatite, anomalies de la fonction hépatique, ictère cholestasique; on a également rapporté des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique, qui ont entraîné la mort.
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique (parfois mortelle), maladie sérique, oedème angio-neurotique
Infections et infestations	Colite pseudomembraneuse, vaginite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Déshydratation, diminution de l'appétit, hypoglycémie
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie, myalgie
Affections du système nerveux	Anosmie, convulsions, étourdissements, hypoesthésie, parosmie, paresthésie, hyperactivité psychomotrice, syncope
Affections psychiatriques	Agressivité, agitation, anxiété, nervosité
Affections du rein et des voies urinaires	Syndrome néphrotique, insuffisance rénale aiguë, néphrite tubulo-interstitielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythrodermie exfoliative, érythème polymorphe, réaction de photosensibilité, prurit, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse), urticaire
Affections vasculaires	Hypotension, vascularite

^a Des troubles de l'audition (entre autres, perte d'acuité auditive, surdité ou acouphène) ont été signalés par certains patients sous azithromycine. Bon nombre d'entre eux ont été associés à une utilisation prolongée de fortes doses d'azithromycine au cours des études expérimentales. Dans la majorité des cas qui ont pu faire l'objet d'un suivi, on a constaté que ces effets étaient réversibles.

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, Appareil cardiovasculaire et Effets indésirables, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

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

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 : On a étudié les interactions possibles de Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) et des antiacides. Toutes les autres études de cette nature ont porté sur des préparations à libération immédiate (capsules et comprimés, doses variant entre 500 et 1 200 mg) donnant lieu à une exposition totale comparable à l'azithromycine.

Tableau 8 : Zmax SR

Interactions entre l'azithromycine et d'autres médicaments

Médicament pris en concomitance	Effet pharmacologique de l'administration concomitante
Antiacides	L'administration du granulé d'azithromycine à libération prolongée et d'une dose unique de 20 mL d'un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium (MAALOX Ordinaire) n'a pas eu d'effet sur la vitesse ou le degré d'absorption de l'azithromycine.
Anticoagulants oraux de type coumarinique	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.
Carbamazépine	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 à libération immédiate.

(suite)

Tableau 8 : Zmax SR (suite)

Interactions entre l'azithromycine et d'autres médicaments

Médicament pris en concomitance	Effet pharmacologique de l'administration concomitante
Cétirizine	Chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration d'azithromycine pendant 5 jours en concomitance avec la cétirizine (20 mg) parvenue à l'état d'équilibre n'a entraîné ni interaction pharmacocinétique ni variation significative de l'intervalle QT.
Cimétidine	Au cours d'une étude portant sur les effets d'une dose unique de cimétidine, l'administration de cimétidine deux heures avant l'azithromycine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'azithromycine à libération immédiate.
Cyclosporine	Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique effectuée auprès de volontaires en bonne santé qui ont reçu 500 mg par jour d'azithromycine à libération immédiate par voie orale pendant 3 jours, puis une dose unique de 10 mg/kg de cyclosporine par voie orale, on a noté une nette augmentation de la C_{max} et de l'ASC ₀₋₅ de la cyclosporine. Par conséquent, 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.
Didanosine	Des doses quotidiennes de 1 200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'ont pas modifié la pharmacocinétique de la didanosine.
Éfavirenz	L'éfavirenz, administré à raison de 400 mg pendant 7 jours, a entraîné une augmentation de 22 % de la C_{max} de l'azithromycine, administrée à raison d'une dose unique de 600 mg. L'ASC de l'azithromycine n'a pas été affectée. L'administration d'une dose unique de 600 mg d'azithromycine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz, administré à raison de 400 mg pendant 7 jours.
Fluconazole	L'administration d'une dose unique de 1 200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'a pas modifié la pharmacocinétique du fluconazole, administré par voie orale à raison d'une dose unique de 800 mg. L'exposition totale à l'azithromycine (1 200 mg) et sa demi-vie sont demeurées inchangées, et la C_{max} de l'azithromycine a subi une baisse négligeable sur le plan clinique (18 %).
Indinavir	L'administration d'une dose unique de 1 200 mg d'azithromycine n'a eu aucun effet notable sur la pharmacocinétique de l'indinavir (à 800 mg 3 f.p.j. pendant 5 jours).
Inhibiteurs de la glycoprotéine P	L'administration concomitante d'inhibiteurs de la glycoprotéine P (vitamine E, poloxamère 407 et poloxamère 124) et d'azithromycine à libération prolongée (dose de 1 g) n'a eu qu'un effet minime sur la pharmacocinétique de l'azithromycine.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	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, des rapports de pharmacovigilance donnent à penser qu'il pourrait exister une interaction entre les statines et l'azithromycine donnant lieu à une augmentation de la fréquence de rhabdomyolyse.
Midazolam	Chez des volontaires en santé (n=12), l'administration concomitante d'une dose unique de 15 mg de midazolam et d'un traitement de 3 jours par l'azithromycine à libération immédiate (500 mg/jour) n'a entraîné aucune variation cliniquement significative de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie du midazolam.
Nelfinavir	L'administration concomitante d'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1 200 mg) et de nelfinavir parvenu à l'état d'équilibre (750 mg 3 f.p.j.) s'est soldée par une réduction d'environ 16 % de l'ASC ₀₋₈ moyenne du nelfinavir et de son métabolite M8. La C_{max} du nelfinavir n'a pas été affectée. L'administration concomitante d'azithromycine à libération immédiate (dose unique de 1 200 mg) et de nelfinavir parvenu à l'état d'équilibre (750 mg 3 f.p.j.) s'est également soldée par une augmentation de l'ASC moyenne de l'azithromycine de 113 %, et de sa C_{max} moyenne, de 136 %. Dans les cas où Zmax SR est administré conjointement avec du nelfinavir, on ne recommande pas d'ajuster la dose de Zmax SR; cependant, on conseille de surveiller étroitement les patients pour déceler, le cas échéant, les effets indésirables connus de l'azithromycine.
Rifabutine	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 Effets indésirables).
Sildénafil	Chez des volontaires sains de sexe masculin, on n'a relevé aucune donnée indiquant un effet statistiquement significatif de l'azithromycine à libération immédiate (500 mg/jour durant 3 jours) sur l'ASC, la C_{max} , le T_{max} , la constante de la vitesse d'élimination ou la demi-vie subséquente du sildénafil ou de son principal métabolite circulant.
Théophylline	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, à raison de 300 mg toutes les 12 heures. Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a rapporté un cas de tachycardie supraventriculaire associée à une hausse de la concentration plasmatique de théophylline, survenue peu après l'amorce d'un traitement par l'azithromycine. D'ici à ce que l'on dispose de données plus exhaustives, la prudence dicte une surveillance attentive de la concentration plasmatique de la théophylline chez les patients qui reçoivent de l'azithromycine et de la théophylline en concomitance.

(suite)

Tableau 8 : Zmax SR (suite)

Interactions entre l'azithromycine et d'autres médicaments

Médicament pris en concomitance	Effet pharmacologique de l'administration concomitante
Triméthoprime/sulfaméthoxazole	Le 7 ^e et dernier jour d'administration d'une association triméthoprime-sulfaméthoxazole (160 mg/800 mg), l'administration concomitante de 1 200 mg d'azithromycine à libération immédiate n'a eu aucun effet notable sur la concentration maximale du 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.
Zidovudine	Des doses uniques de 1 g et des doses multiples de 1 200 mg ou de 600 mg d'azithromycine à libération immédiate 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.

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 rapporté de rares cas d'interaction entre certains de ces médicaments et l'azithromycine, après la commercialisation de celle-ci. Par conséquent, d'ici à ce que l'on dispose de plus de données sur les interactions possibles entre ces médicaments et Zmax SR, 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. Voir Tableau 9.

Tableau 9 : Zmax SR

Agents administrés en concomitance

Agent administré en concomitance	Effet observé à la suite de l'administration concomitante d'azithromycine
Antihistaminiques	On a observé une prolongation de l'intervalle QT, des palpitations ou des arythmies cardiaques par suite de l'administration concomitante d'astémizole ou de terféndine.
Cisapride, hexobarbital, phénytoïne	On a noté une augmentation des concentrations plasmatiques de l'hexobarbital, du cisapride et de la phénytoïne.
Digoxine et autres substrats de la glycoprotéine P	L'administration de certains macrolides et de substrats de la glycoprotéine P, dont la digoxine, s'est traduite par une augmentation de la concentration sérique des substrats en question. En conséquence, si l'azithromycine et la digoxine sont administrées simultanément, il faut envisager la possibilité que les concentrations sériques de digoxine augmentent.
Disopyramide	On a observé une augmentation des effets pharmacodynamiques de ce produit.
Ergot (ergotamine ou dihydroergotamine)	Il faut éviter d'utiliser en concomitance de l'azithromycine et des dérivés de l'ergot de seigle, car les macrolides peuvent déclencher une intoxication à l'ergot. Une intoxication aiguë à l'ergot se caractérise par des angiospasmes périphériques importants, se manifestant entre autres par une ischémie des membres, par une dysesthésie et de possibles effets sur le système nerveux central.
Gentamicine	On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration concomitante d'azithromycine et de gentamicine ou d'autres médicaments amphiphiles qui, selon certains rapports, altéreraient le métabolisme lipidique intracellulaire.
Triazolam	On a observé une diminution de la clairance du triazolam et une augmentation de l'effet pharmacodynamique de ce produit.

Interactions médicament-aliment : Lorsque des sujets bien portants ont pris une dose de 2 g de Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) après un repas riche en matières grasses, le pic de concentration sérique et l'exposition générale ont augmenté (respectivement de 115 % et de 23 %). Quand la prise du médicament a suivi un repas standard, le pic de concentration sérique a augmenté de 119 %, mais l'exposition générale n'a pas changé.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Considérations posologiques : Il faut informer les patients qu'ils doivent prendre Zmax SR l'estomac vide (au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas).

Une dose unique de 2 g de Zmax SR n'est pas bioéquivalente à une dose unique de 2 g d'azithromycine à libération immédiate (comprimés ou poudre pour suspension orale); ces deux doses ne sont donc pas interchangeables.

En raison de caractéristiques pharmacocinétiques différentes, il n'y a pas de bioéquivalence ni de substitution possible entre une dose unique de 2 g de Zmax SR et n'importe lequel des traitements à base d'azithromycine à libération immédiate pour la voie orale (comprimés ou suspension orale) (voir Mode d'action et pharmacologie clinique, Pharmacocinétique).

Posologie recommandée et ajustement posologique : La posologie recommandée chez l'adulte consiste en une dose unique de 2 g de Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) en suspension.

Une seule dose de Zmax SR prise par voie orale constitue un traitement antibactérien complet.

Il est recommandé de prendre Zmax SR l'estomac vide (au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas).

Personnes âgées : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de Zmax SR chez les personnes âgées (voir Mode d'action et pharmacologie clinique, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Enfants (<18 ans) : L'emploi de Zmax SR n'est pas recommandé chez des personnes de moins de 18 ans.

Altération de la fonction hépatique : Il n'est pas nécessaire de régler la posologie de Zmax SR chez les patients souffrant d'une dysfonction hépatique légère ou modérée. Néanmoins, le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prudence s'impose lorsqu'il s'agit de prescrire Zmax SR à des patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir Mode d'action et pharmacologie clinique, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).

Altération de la fonction rénale : On ne recommande pas de réglage de la posologie de Zmax SR lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) se situe entre 10 et 80 mL/min. La prudence s'impose toutefois lorsque le DFG est <10 mL/min. Ces recommandations découlent d'une étude clinique sur l'administration de comprimés d'azithromycine à libération immédiate dans laquelle les patients dont le DFG était <10 mL/min ont eu une augmentation de la concentration sérique d'azithromycine et une incidence plus élevée d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal. Chez les patients dont le DFG se situait entre 10 et 80 mL/min, la concentration sérique d'azithromycine n'était que légèrement supérieure à celle des patients ayant une fonction rénale normale. On n'a réalisé aucune étude portant sur des patients hémodialysés (voir Mises en garde et précautions, Fonction rénale ainsi que Mode d'action et pharmacologie clinique, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

Vomissements après la prise du médicament : Si le patient vomit dans les 5 minutes qui suivent la prise de Zmax SR, il faut envisager d'administrer un traitement antibactérien additionnel, car l'absorption de l'azithromycine aura alors été minime. Si le patient vomit de 5 à 60 minutes après la prise de Zmax SR, il faut envisager d'administrer un autre traitement, car les données

sur l'absorption de l'azithromycine dans de telles circonstances sont insuffisantes. Si le patient vomit après 60 minutes et que sa vidange gastrique est normale, ni une seconde dose de Zmax SR ni un autre traitement ne devraient être nécessaires. Par contre, en cas d'anomalie de la vidange gastrique, il faut envisager l'administration d'un autre traitement.

Administration : Directives à l'intention du pharmacien : Pour reconstituer, ajouter 60 mL d'eau dans le flacon et replacer le capuchon; bien agiter avant de remettre au patient. Ne pas réfrigérer. Tout le contenu du flacon doit être pris en une seule dose et dans les 12 heures suivant la reconstitution.

Il est conseillé aux patients de boire tout le contenu du flacon de Zmax SR en une seule dose, lorsqu'ils ont l'estomac vide (au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas) (voir Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-aliment).

SURDOSAGE :

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

D'après l'expérience acquise avec l'azithromycine, 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. En cas de surdosage, on recommande de soulager les symptômes et d'appliquer le traitement d'appoint habituel.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région. Pour connaître la liste des Centres antipoison du Canada, consultez la section Répertoire du CPS.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Mode d'action : L'azithromycine exerce son effet antibactérien en se fixant à la sous-unité 50S des ribosomes des bactéries sensibles, où elle inhibe la synthèse des protéines.

Mécanisme de résistance : Deux déterminants de résistance à l'azithromycine prédominent dans les isolats cliniques de *S. pneumoniae* : les gènes *mef* et *erm*. Le gène *mef* régit un mécanisme d'efflux, qui confère une résistance aux seuls macrolides dont le noyau lactone est constitué de 14 ou 15 atomes. Quant au gène *erm*, il régit la production d'une méthyltransférase ARN-23S qui ajoute des groupements méthyle à un site de l'ARN ribosomique 23S dont on a constaté qu'il entre aussi en interaction avec des lincosamides et la streptogramine du groupe B, la résultante étant un phénotype résistant du nom de ML_S_B. D'après les données recueillies entre 1999 et 2003 dans des établissements nord-américains, la résistance à l'azithromycine dans les isolats cliniques de *S. pneumoniae* se situait entre 15 et 40 % environ.

Pharmacodynamie : D'après des modèles d'infection induite chez des animaux, il semble exister une corrélation entre l'activité antimicrobienne de l'azithromycine et le rapport ASC/CMI (aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps divisée par la concentration minimale inhibitrice) pour certains agents pathogènes (*S. pneumoniae* et *S. aureus*). Les essais cliniques sur Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) n'ont pas permis de repérer le principal paramètre pharmacocinétique ou pharmacodynamique permettant de prévoir une guérison clinique et biologique.

Pharmacocinétique : Zmax SR (granulé d'azithromycine à libération prolongée pour suspension orale) est une forme galénique à libération modifiée, qui fournit un traitement antibactérien complet au moyen d'une seule dose administrée par voie orale. La préparation de Zmax SR a été conçue pour libérer l'azithromycine dans l'intestin grêle, et non dans l'estomac. La concentration d'azithromycine atteint son état d'équilibre dans les leucocytes polynucléaires (80 µg/mL) environ 8 heures après la prise de la dose unique de Zmax SR, comparativement à 48 heures après la prise de la première dose de 500 mg d'azithromycine en comprimés administrés 1 fois par jour pendant 3 jours. La captation de l'azithromycine par les leucocytes est proportionnelle à la dose, ce qui donne à penser que la pharmacocinétique est linéaire.

En raison de caractéristiques pharmacocinétiques différentes, il n'y a pas de bioéquivalence ni de substitution possible entre une dose unique de 2 g de Zmax SR et n'importe lequel des traitements à base d'azithromycine à libération immédiate pour la voie orale (comprimés ou suspension orale).

Tableau 10 : Zmax SR

Moyenne (écart-type) des paramètres pharmacocinétiques sériques après l'administration d'une dose unique de 2 g d'azithromycine sous forme de préparation à libération prolongée

C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	ASC ₀₋₂₄ h (µg·h/mL)	ASC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
0,821 (0,281)	5,0 (2,0-8,0)	8,62 (2,34)	20,0 (6,7)	58,8 (6,9)

Absorption : Dans l'estomac, où le pH est bas, les microsphères de Zmax SR tiennent le médicament actif encapsulé et l'empêchent de se dissoudre et d'être absorbé, tandis que dans l'intestin grêle, où le pH est plus élevé, les microsphères se dissolvent et permettent alors au médicament d'être absorbé.

La biodisponibilité absolue de Zmax SR n'a pas été déterminée directement. D'après les calculs indirects, effectués à partir d'études distinctes, elle se situerait entre 28 et 36 % environ.

L'administration de Zmax SR avec de la nourriture risque d'augmenter l'absorption de l'azithromycine comparativement au mode d'administration recommandé (estomac vide). L'administration concomitante d'un antiacide et de Zmax SR n'a pas d'effet sur son absorption.

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

L'azithromycine s'accumule dans les fibroblastes, les cellules épithéliales et les macrophages, de même que dans les neutrophiles et les monocytes en circulation. Elle est présente en concentration plus élevée dans les tissus que dans le plasma ou le sérum. L'activité antimicrobienne de l'azithromycine varie en fonction du pH et semble diminuer avec ce dernier. Ainsi, il ne faut pas établir de rapport quantitatif entre les concentrations tissulaires élevées et l'efficacité clinique du médicament.

Les données rendant compte de l'exposition des leucocytes et des poumons humains à l'azithromycine après l'administration d'une dose unique de 2 g de Zmax SR à des adultes sont présentées au Tableau 11. On constate que l'exposition à l'azithromycine (ASC₀₋₁₂₀) est alors plus élevée dans les leucocytes mononucléaires et polynucléaires que dans le sérum. L'exposition du tissu pulmonaire et des cellules alvéolaires à l'azithromycine (ASC₀₋₇₂) est environ 100 fois plus élevée que l'exposition sérique; l'exposition du surfactant pulmonaire est également plus élevée (environ 2 à 3 fois l'exposition sérique). On ignore la portée clinique de ces données concernant la distribution.

Tableau 11 : Zmax SR

Exposition des leucocytes et des poumons à l'azithromycine après l'administration d'une dose unique de 2 g de Zmax SR à des adultes

Dose unique de 2 g de Zmax SR				
Leucocytes	C _{max} (µg/mL)	ASC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	ASC ₀₋₁₂₀ (µg·h/mL)	C _{t=120} ^a (µg/mL)
Mononucléaires ^b	116 (40,2)	1 790 (540)	4 710 (1 100)	16,2 (5,51)
Polynucléaires ^b	146 (66,0)	2 080 (650)	10 000 (2 690)	81,7 (23,3)
Poumon	C _{max} (µg/mL)	ASC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	ASC ₀₋₇₂ (µg·h/mL)	
Cellule alvéolaire ^c	669	7 028	20 403	—
Surfactant pulmonaire ^c	3,2	17,6	131	—
	C _{max} (µg/g)	ASC ₀₋₂₄ (µg·h/g)	ASC ₀₋₇₂ (µg·h/g)	
Tissu pulmonaire ^c	37,9	505	1 693	—

^a Concentration d'azithromycine 120 heures après l'administration.

^b Moyenne (écart-type).

^c La C_{max} et l'ASC ont été calculées par regroupement des données (n=4 sujets/temps de mesure/préparation).

Après l'administration de 500 mg d'azithromycine en comprimés le jour 1 et de 250 mg par jour pendant les 4 jours suivants, on n'a relevé que de faibles concentrations du médicament (moins de 0,01 µg/mL) dans le liquide céphalorachidien en l'absence d'inflammation des méninges.

Métabolisme : La biotransformation de l'azithromycine après l'administration de Zmax SR n'a pas fait l'objet d'études. Si l'on se fie aux études sur les préparations à libération immédiate, 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.

Excrétion : Après la prise d'une seule dose de 2 g de granulé à libération prolongée pour la suspension orale, la concentration sérique d'azithromycine a diminué selon une courbe polyphasique qui révélait une demi-vie terminale de 59 heures. On croit que la demi-vie terminale de cette préparation est plus longue parce que le volume de distribution apparent est plus élevé.

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

Populations particulières et états pathologiques : Enfants (<18 ans) : Il est déconseillé d'utiliser Zmax SR chez des personnes de moins de 18 ans.

Personnes âgées : Chez des volontaires âgés (plus de 65 ans), on a noté une ASC légèrement plus élevée que chez des volontaires plus jeunes (moins de 40 ans) après un traitement de 5 jours par l'azithromycine à libération immédiate; la différence n'est toutefois pas considérée pertinente sur le plan clinique, et aucun réglage posologique n'est recommandé. Aucune étude de pharmacocinétique comportant l'administration de Zmax SR à des personnes âgées n'a été réalisée (voir Posologie et mode d'administration).

Sexe : On n'a pas évalué les effets du sexe des patients prenant Zmax SR sur la pharmacocinétique de l'azithromycine. Cependant, des études antérieures ayant porté sur l'azithromycine à libération immédiate n'ont pas révélé de différence significative entre les hommes et les femmes quant au devenir de l'azithromycine. Aucun réglage de la posologie de Zmax SR n'est donc recommandé selon le sexe (voir Posologie et mode d'administration).

Insuffisance hépatique : D'après les études réalisées à partir des préparations à libération immédiate, en présence d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de classe A) ou modérée (score de Child-Pugh de classe B), rien n'indique de variation marquée de la pharmacocinétique sérique de l'azithromycine, par rapport aux sujets dont la fonction hépatique est normale. La clairance urinaire de l'azithromycine augmente, cependant. On n'a réalisé aucune étude de pharmacocinétique comportant l'administration de Zmax SR à des insuffisants hépatiques (voir Posologie et mode d'administration).

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de l'azithromycine a été étudiée chez 42 adultes (âgés de 21 à 85 ans) présentant divers degrés d'insuffisance rénale. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 1,0 g d'azithromycine (4 capsules de 250 mg de la préparation à libération immédiate), la C_{max} et l' ASC_{0-120} moyennes étaient plus élevées de 5,1 % et 4,2 %, respectivement, chez les sujets dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) se situait entre 10 et 80 mL/min, et de 61 % et 35 %, respectivement, chez les sujets dont le DFG était <10 mL/min, par rapport à ceux qui avaient une fonction rénale normale (DFG >80 mL/min). On n'a réalisé aucune étude de pharmacocinétique comportant l'administration de Zmax SR à des insuffisants rénaux (voir Posologie et mode d'administration).

STABILITÉ ET CONSERVATION : Avant la reconstitution, conserver Zmax SR entre 15 et 30 °C. Garder le contenant hermétiquement fermé. Après la reconstitution, conserver la suspension à 25 °C; écart acceptable : de 15 à 30 °C. Ne pas réfrigérer ni congeler. Tout le contenu du flacon doit être pris en une seule dose et dans les 12 heures suivant la reconstitution.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS : Publiés dans le e-CPS auquel on peut s'abonner au www.e-cps.ca.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT : Flacons renfermant 2,05 g de dihydrate d'azithromycine, ce qui correspond à 2 g d'azithromycine anhydre, sous forme de granulé à libération prolongée pour suspension orale, et se reconstitue avec 60 mL d'eau. Après la reconstitution, un mL de suspension renferme 27 mg d'azithromycine. La suspension, à saveur de cerise et de banane, est blanche ou blanchâtre. Ingrédients non médicinaux : béménate de glycéryle, dioxyde de titane, gomme xanthane, hydroxyde de magnésium, hydroxypropylcellulose, phosphate tribasique de sodium anhydre, poloxamère, saccharose, saveur artificielle de cerise, saveur artificielle de banane et silice sublimée. Chaque flacon de Zmax SR renferme environ 148 mg de sodium et 19 g de saccharose. La suspension orale de Zmax SR renferme environ 2 mg/mL de sodium et 0,26 g/mL de saccharose.