ANSM - Mis à jour le : 06/02/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ORDIPHA 500 mg, comprimé dispersible sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Azithromycine..... 500 mg

Sous forme d'azithromycine dihydraté

Pour un comprimé dispersible sécable

Excipient à effet notoire : Aspartam (E951)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible sécable.

Comprimé plat blanc.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'azithromycine.

Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles:

- angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- surinfections des bronchites aiguës,
- exacerbations des bronchites chroniques,
- infections stomatologiques.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

- angines, infections stomatologiques: 500 mg (1 comprimé) par jour pendant 3 jours. Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité, dans ces indications, plusieurs jours après la dernière prise.
- surinfections des bronchites aiguës, exacerbations des bronchites chroniques: 500 mg (1 comprimé) le premier jour puis 250 mg (1/2 comprimé) les 4 jours suivants. La durée de traitement sera de 5 jours.
- pas de modification de posologie chez le sujet âgé.
- sujet âgé : la posologie recommandée est la même que chez le patient adulte. Les patients âgés pouvant présenter des conditions pro-arythmogènes, la prudence est particulièrement recommandée en raison du risque d'apparition d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, en une prise unique journalière.

- Disperser le comprimé ou le demi-comprimé dans un verre d'eau avant la prise.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de :

- antécédents de réaction allergique à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout autre macrolide, au kétolide ou à l'un des excipients,
- association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine (voir rubrique 4.4 et 4.5),
- association avec le cisapride (voir rubrique 4.5),
- association avec la colchicine (voir rubrique 4.5),
- insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Prolongation de l'intervalle QT

Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec les macrolides, dont l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Dans la mesure où les situations suivantes peuvent amener à un risque accru d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointes) susceptible d'entraîner un décès, la prudence est de rigueur lors du traitement par azithromycine de patients :

- Présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté.

- Recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).
- Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave.

Les femmes et les patients âgés peuvent aussi être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT.

Hypersensibilité

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques (rarement fatales) ont été rapportées. La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement. Il est recommandé de ne pas réintroduire ce traitement.

Réactions cutanées

De plus, des réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital telles que des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique, de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) et de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées. Les patients doivent être prévenus de la surveillance des effets cutanés ainsi que des signes et symptômes évocateurs qui apparaissent généralement dans les premières semaines de traitement. En cas de symptômes évocateurs (par ex. éruption progressive cutanée souvent associée à des lésions ou cloques au niveau des muqueuses), l'azithromycine doit être immédiatement arrêtée. La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement. Il est recommandé de ne pas réintroduire ce traitement.

Hépatotoxicité

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère ni chez les patients atteints de cholestase sévère.

Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Certains patients pouvaient avoir eu une pathologie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

Des examens de la fonction hépatique devront être réalisés immédiatement en cas de survenue de signes ou de symptômes d'une altération de la fonction hépatique, tels que la survenue rapide d'une asthénie associée à un ictère, des urines foncées, une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique. La prise d'azithromycine doit être immédiatement interrompue en cas d'apparition de dysfonction hépatique.

Diarrhées associées à Clostridium difficile

Des cas de diarrhée associée à Clostridium difficile (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques, y compris l'azithromycine. Leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement par antibiotiques modifie la flore du côlon, conduisant ainsi à une prolifération excessive de *C. difficile*.

C. difficile produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. Ces souches productrices de toxines augmentent la morbidité et la mortalité, ces infections pouvant être réfractaires au traitement antibiotique et nécessiter une colectomie. La présence d'une

DACD doit être envisagée chez tous les patients développant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

Myasthénie

Des exacerbations de symptômes de la myasthénie et de nouvelles poussées du syndrome myasthénique ont été rapportées chez les patients sous azithromycine (voir rubrique 4.8).

Surinfection

Comme avec tous les antibiotiques, la surveillance de signes de surinfection par des organismes non-sensibles, incluant les champignons, est recommandée.

Dérivés de l'ergot de seigle

En cas de traitement par les dérivés de l'ergot de seigle, certains antibiotiques macrolides administrés concomitamment ont précipité l'ergotisme. Il n'y a pas et données quant à une éventuelle interaction entre l'ergot de seigle et l'azithromycine. Cependant, compte-tenu du risque théorique d'ergotisme, les dérivés de l'ergot de seigle et l'azithromycine ne doivent pas être administrés conjointement (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire 10 ml/min), une augmentation de 33% de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée.

Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

+ Cisapride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Colchicine

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

+ Dihydroergotamine

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

+ Ergotamine

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergotamine).

Associations déconseillées

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques :

(Bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide)

Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Atorvastatine

Risque majoré d’effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l’hypocholestérolémiant.

Utiliser des doses plus faibles d’hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d’interaction.

+ Ciclosporine

Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.

Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l’association et après l’arrêt du macrolide.

+ Digoxine

Il a été rapporté que l'administration concomitante d'antibiotiques macrolides, y compris d'azithromycine, avec des substrats de la glycoprotéine P tels que la digoxine, induisait une augmentation des taux sériques du substrat de la glycoprotéine P, par majoration de son absorption. En cas d'administration concomitante d'azithromycine et de substrats de la glycoprotéine P tels que la digoxine, la possibilité d'une élévation des concentrations sériques de la digoxine doit donc être envisagée.

Une surveillance clinique, ainsi qu'une éventuelle surveillance des taux sériques de digoxine, pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt s'avèrent nécessaires.

+ Ivabradine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes. De plus, augmentation des concentrations plasmatiques de l’ivabradine par diminution de son métabolisme par l’azithromycine.

Surveillance clinique et ECG pendant l’association.

+ Médicament susceptibles de donner des torsades de pointes, notamment antiarythmiques de classe IA (ex : quinidine, disopyramide, hydroquinidine), de classe III (ex : amiodarone, sotalol, dronédarone), certains antihistaminique H1 (ex :, hydroxyzine), certains antiparasitaires (ex : chloroquine, halofantrine luméfantrine, pentamidine, pipéraquine), certains antipsychotiques (ex : amisulpride, dropéridol, flupentixol, phénothiazines (chlorpromazine, cyamémazine, fluphénazine, lévomépromazine, méquitazine), halopéridol, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, tiapride, zuclopenthixol), certains antidépresseurs (ex : citalopram, escitalopram), arsénieux, certaines fluoroquinolones (ex : moxifloxacine, lévofloxacine), hydroxychloroquine, certains inhibiteurs des tyrosines kinases métabolisés (ex : crizotinib, vandétanib), méthadone, torémifène.

L'hypokaliémie (médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis (voir rubrique 4.4).

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l’association.

+ Simvastatine

Risque majoré d’effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l’hypocholestérolémiant.

Utiliser des doses plus faibles d’hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d’interaction.

+ Antivitamines K

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées: il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

1er trimestre :

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du 1er trimestre de la grossesse. En effet, bien que les données animales chez le rongeur ne mettent pas en évidence d'effet malformatif, les données cliniques sont insuffisantes

A partir du 2ème trimestre :

En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'azithromycine peut être envisagée à partir du 2 ème trimestre de la grossesse si besoin. En effet, bien que limitées, les données cliniques sont rassurantes en cas d'utilisation au-delà du 1er trimestre.

Allaitement

L’azithromycine est excrétée dans le lait maternel. Les informations sur les effets de l'azithromycine chez les nouveaux-nés/nourrissons sont limitées. Une décision doit être prise, par précaution, soit d’interrompre l’allaitement avant le début d’un traitement par azithromycine, soit de s’abstenir du traitement en prenant en compte le bénéfice de l’allaitement pour l’enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Si une décision de continuer l’allaitement est prise malgré l’administration d’azithromycine, le nouveau-né/nourrisson doit être surveillé en cas de survenue d’éventuels effets indésirables. (diarrhées, vomissements, perte d’appétit).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n’y a pas de données suggérant que l’azithromycine pourrait avoir un effet sur l’aptitude des patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis qu’ils peuvent présenter des effets indésirables, tel qu’une sensation vertigineuse, somnolence, certains troubles visuels ou auditifs au cours du traitement par azithromycine. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite d’un véhicule ou de l’utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché par systèmes organes et fréquence. Les fréquences de groupe sont définies selon la convention suivante : très fréquent (?1/10) ; fréquent (?1/100 à 1/10) ; peu fréquent (?1/1000 à 1/100) ; rare (?1/10000 à 1/1000) ; très rare (1/10000) ; et indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables possiblement ou probablement liés à l’azithromycine selon l’expérience au cours des essais cliniques et la surveillance après la mise sur le marché :

	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100 à 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100)	Rare (? 1/10 000 à 1/1 000)	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Candidose Infection vaginale Pneumonie Infection fongique Infection bactérienne Pharyngite Gastro-entérite Trouble respiratoire Rhinite Candidose buccale		Colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie Neutropénie Éosinophilie		Thrombocytopénie Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire			Angio-œdème Hypersensibilité		Réaction anaphylactique (voir rubrique 4.4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie		
Affections psychiatriques			Nervosité Insomnie	Agitation	Agressivité Anxiété Délire Hallucination
Affections du système nerveux		Céphalée	Sensation vertigineuse Somnolence Dysgueusie Paresthésie		Syncope, convulsion Hypoesthésie Hyperactivité psychomotrice Anosmie Agueusie Parosmie Myasthénie (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Troubles visuels		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Troubles de l'oreille Vertiges		Troubles de l’audition incluant surdité et/ou acouphènes
Affections cardiaques			Palpitations		Torsades de pointes Arythmie dont tachycardie ventriculaire Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires			Bouffée de chaleur		Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Épistaxis		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Vomissements Douleur abdominale Nausées	Constipation Flatulence Dyspepsie Gastrite Dysphagie Distension abdominale Bouche sèche Éructation Ulcération buccale Ptyalisme		Pancréatite Décoloration de la langue

Affections hépatobiliaires		Anomalie de la fonction hépatique Ictère cholestatique	Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort) Hépatite fulminante Nécrose hépatique (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash Prurit Urticaire Dermatite Sécheresse cutanée Hyperhidrose	Réaction de photosensibilité Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) Syndrome DRESS (syndrome d'hyper-sensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)	Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique Érythème multiforme
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Ostéoarthrite Myalgie Dorsalgie Cervicalgie		Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie Douleur rénale		Insuffisance rénale aiguë Néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	Métrorragie Trouble testiculaire		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème Asthénie Malaise Fatigue Œdème du visage Douleur thoracique Fièvre Douleur Œdème périphérique		

Investigations	Diminution de la numération lymphocytaire Augmentation de la numération des éosinophiles Diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang Basophiles augmentés Monocytes augmentés Neutrophiles augmentés	Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de la bilirubinémie Augmentation de l'urémie Augmentation de la créatininémie Concentration anormale de potassium dans le sang Augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang Augmentation des chlorures Augmentation du glucose Augmentation des plaquettes Diminution de l'hématocrite Augmentation des bicarbonates Taux de sodium anormal
Lésions et intoxications		Complication post-procédure

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Les effets indésirables observés avec des doses plus importantes que les doses recommandées étaient similaires à ceux observés aux doses recommandées.

Conduite à tenir en cas de surdosage: lavage gastrique et traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, code ATC : J01FA10 (J : Anti-infectieux).

Antibiotique de la famille des macrolides.

L'azithromycine est la première molécule de la classe des antibiotiques des azalides (famille des macrolides).

L'azithromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.

Spectre d'activité antibactérienne

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S ≤ 0,5 mg/l et R > 4 mg/l

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	**Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)**
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	50 – 70 %
Bacillus cereus	70 – 80 %
Corynebacterium diphtheriae	30 – 40 %
Entérocoques	35 – 70 %
Rhodococcus equi	16 – 31 %
Staphylococcus méti-S	
Staphylococcus méti-R *	30 – 60 %
Streptococcus B	
Streptococcus non groupable	30 – 40 %
Streptococcus pneumoniae	
Streptococcus pyogenes	
Aérobies à Gram négatif	
Bordetella pertussis	
Branhamella catarrhalis	
Campylobacter	
Legionella	
Moraxella	
Anaérobies	
Actinomyces	
Bacteroides	
Eubacterium	
Mobiluncus	
Peptostreptococcus	
Porphyromonas	
Prevotella	
Propionibacterium acnes	

Autres

Borrelia burgdorferi

Chlamydia

Coxiella

Leptospires

Mycoplasma pneumoniae

Treponema pallidum

ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES

(*in vitro* de sensibilité intermédiaire)

Aérobies à Gram négatif

Haemophilus

Neisseria gonorrhoeae

Anaérobies

Clostridium perfringens

Autres

Ureaplasma urealyticum

ESPÈCES RÉSISTANTES

Aérobies à Gram positif

Corynebacterium jeikeium

Nocardia asteroïdes

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter

Entérobactéries

Pseudomonas

Anaérobies

Fusobacterium

Autres

Mycoplasma hominis

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'azithromycine est rapidement absorbée après administration orale.

L'absorption du comprimé n'est pas influencée par la prise de nourriture.

Le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures.

Distribution

Les études cinétiques ont mis en évidence des taux tissulaires d'azithromycine très supérieurs aux taux plasmatiques (pouvant atteindre 50 fois la concentration plasmatique maximale) reflétant la forte affinité tissulaire de la molécule. Il en ressort également que l'exposition globale à 1,5 g d'azithromycine administrée sur 3 jours ou sur 5 jours est similaire.

La demi-vie terminale d'élimination plasmatique, fidèle reflet de la demi-vie de déplétion tissulaire, est de 2 à 4 jours.

L'azithromycine est largement distribuée dans l'organisme: après prise unique de 500 mg, les concentrations observées dans les tissus cibles dépassent les CMI 90 des germes les plus souvent en cause dans les infections pulmonaires, amygdaliennes ou prostatiques.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de l'azithromycine sur les bactéries intracellulaires.

Dans les infections expérimentales, en phase active de phagocytose, les quantités d'azithromycine relarguées sont plus importantes que lors de la phase quiescente. Chez l'animal, cela conduit à la présence de fortes concentrations d'azithromycine au site de l'infection.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20%.

Élimination

L'azithromycine est retrouvée principalement sous forme inchangée dans la bile et les urines.

Le foie est la principale voie de bio-transformation de l'azithromycine, par N-déméthylation. La voie principale d'élimination est biliaire.

Il existe également une élimination urinaire mineure du produit. Lors d'un traitement d'une durée de 5 jours, le produit a pu être retrouvé dans les urines des 24 heures jusqu'à 3 semaines après la prise.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études toxicologiques à fortes doses, chez l'animal, une phospholipidose réversible a été observée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Povidone K30, Crospovidone, Polysorbate 20, Cellulose microcristalline, Aspartam (E951), Saccharine sodique, Arôme Orange*, Arôme Pamplemousse**, Silice colloïdale anhydre, Stéarate de magnésium.

*Composition de l'arôme orange E413174 (PHARMAROME): huiles essentielles d'orange, renforcées en citral, aldéhydes C08, C09 et C10.

**Composition de l'arôme pamplemousse E413178 (PHARMAROME): huiles essentielles d'orange et pamplemousse, jus concentré d'orange, esters d'alcool et esters d'acide.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BOUCHARA-RECORDATI
TOUR HEKLA
52 AVENUE DU GENERAL DE GAULLE
92800 PUTEAUX

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 395 347 9 4 : 3 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I