

ANNEXE III :
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ROXIMAX 150 mg, comprimés pelliculés sécables, boîte de 12

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Roxithromycine.....150,00 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable

Excipient à effet notoire: Lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Angines documentées à streptocoque à béta-hémolytique, en alternative au traitement par bétalactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.

- sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bétalactamine est impossible.

- Surinfections des bronchites aiguës

- Exacerbations des bronchites chroniques

- Pneumopathies communautaires chez les sujets :

- sans facteurs de risques,
- sans signes de gravité clinique,
- en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.

En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain;

- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétigénisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier, erysipèle), érythrasma.

- Infections génitales non gonococciques.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Adulte :

300 mg par jour, soit 1 comprimé à 150 mg, matin et soir, de préférence avant les repas.

Durée de traitement :

la durée de traitement des angines est de 10 jours

4.3. Contre-indications

- Allergie aux macrolides.
- Chez l'enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine), cisapride : cf Interactions.
- Femme qui allaite un enfant traité par cisapride (cf Grossesse et Allaitement).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde :

- En raison de la présence de glucose, ce médicament est contre-indiqué en cas de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.
- En cas d'insuffisance hépatique, l'administration de la roxithromycine n'est pas recommandée. Si elle est nécessaire, elle justifie alors une surveillance régulière des tests hépatiques et éventuellement une réduction de posologie.
- L'élimination rénale de la molécule active est faible, ce qui permet de ne pas modifier les posologies en cas d'insuffisance rénale.
- La prise concomitante de roxithromycine avec la colchicine ou des alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques est déconseillée (cf Interactions).
- Sujet âgé : Chez les sujets âgés, la demi-vie est allongée. Cependant, après administration répétée de 150 mg toutes les 12 heures, les concentrations plasmatiques maximales et l'aire sous la courbe, à l'état d'équilibre entre deux prises de roxithromycine, ne sont pas différentes de celles obtenues chez les sujets jeunes. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie chez les sujets âgés.

Précautions d'emploi :

Dans certaines conditions, les macrolides incluant la roxithromycine ont la possibilité d'allonger l'intervalle QT. Par conséquent, la roxithromycine devra être utilisée avec précaution chez les patients ayant un syndrome du QT long congénital, des conditions proarythmiques (ex : hypokaliémie ou hypomagnésémie non corrigée, bradycardie cliniquement significative), et chez les patients recevant des antiarythmiques de la classe IA et III (cf Interactions, Effets indésirables).

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

Comme c'est le cas avec d'autres macrolides, la roxithromycine peut aggraver une myasthénie.

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

Contre-indiquées :

- Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Dihydroergotamine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique de la dihydroergotamine).
- Ergotamine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique de l'ergotamine).

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.
- Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.
- Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de la 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.
- Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Précaution d'emploi : dans certaines conditions, les macrolides incluant la roxithromycine ont la possibilité d'allonger l'intervalle QT. Par conséquent, la roxithromycine devra être utilisée avec précaution chez les patients ayant un syndrome du QT long congénital, des conditions proarythmiques (ex : hypokaliémie

ou hypomagnésémie non corrigée, bradycardie cliniquement significative), et chez les patients recevant des antiarythmiques de la classe IA et III (cf Interactions, Effets indésirables). Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

A prendre en compte :

- Midazolam : majoration légère de la sédation.
- Théophylline (et par extrapolation, aminophylline) : risque d'augmentation de la théophyllinémie, particulièrement chez l'enfant.

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. Grossesse et allaitement

Grossesse :

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la roxithromycine au cours de la grossesse. En effet, bien que les données animales ne mettent pas en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique, les données cliniques sont insuffisantes.

Allaitement :

Le passage de la plupart des macrolides dans le lait maternel est documenté, avec des concentrations dans le lait égales ou supérieures aux concentrations plasmatiques.

Cependant, les quantités ingérées par le nouveau-né restent faibles au regard des posologies pédiatriques.

Le risque majeur consiste en une modification de la flore intestinale de l'enfant. En conséquence, l'allaitement est possible. En cas de survenue de troubles digestifs chez le nourrisson (candidose intestinale, diarrhée), il est nécessaire d'interrompre l'allaitement (ou le médicament).

En cas de prise de cisapride chez le nouveau-né ou le nourrisson allaité, l'administration de macrolides à la mère est contre-indiquée par mesure de prudence, en raison du risque potentiel d'interaction chez l'enfant (torsades de pointes).

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

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de sensations vertigineuses attachés à l'emploi de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées très rarement sanguinolentes.
- Affections cardiaques : allongement de l'intervalle QT. Arythmies ventriculaires telles que torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Affections du système nerveux : sensations vertigineuses, céphalées, paresthésies, dysgueusie, anosmie.
- Affections hépatobiliaires : augmentation transitoire possible des transaminases ASAT et des ALAT, ictere, hépatite cholestatique ou cytolytique.
- Affections de la peau ou du tissu sous-cutané : rash, réactions bulleuses dont érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens-Johnson ou syndromes de Lyell.
- Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité à type d'urticaire, d'oedème de Quincke, de bronchospasme, de réactions anaphylactoïdes.
- Troubles vasculaires : purpura.

- Troubles psychiatriques : hallucinations.

4.9. Surdosage

Conduite en cas de surdosage : lavage gastrique et traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique (code ATC : J01FA06 ; J : anti-infectieux).

La roxithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides.

Spectre d'activité antibactérienne :

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

S <= 1 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, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobies à Gram + : *Bacillus cereus*, *Corynebacterium diphtheriae*, entérocoques (50 - 70 %), *Rhodococcus equi*, *staphylococcus méti-S*, *staphylococcus méti-R** (70 - 80 %), *streptococcus B*, *streptococcus non groupable* (30 - 40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35 - 70 %), *Streptococcus pyogenes* (16 - 31 %).
- Aérobies à Gram - : *Bordetella pertussis*, *Branhamella catarrhalis*, *campylobacter*, *legionella*, *moraxella*.
- Anaérobies : *Actinomyces*, *bacteroides* (30 - 60 %), *eubacterium*, *mobiluncus*, *peptostreptococcus* (30 - 40 %), *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 - : *haemophilus*, *Neisseria gonorrhoeae*.
- Anaérobies : *Clostridium perfringens*.
- Autres : *Ureaplasma urealyticum*.

Espèces résistantes :

- Aérobies à Gram + : *Corynebacterium jeikeium*, *Nocardia asteroides*.
- Aérobies à Gram - : *acinetobacter*, *entérobactéries*, *pseudomonas*.
- Anaérobies : *fusobacterium*.
- Autres : *Mycoplasma hominis*.

La roxithromycine possède une activité in vitro et in vivo sur *Toxoplasma gondii*.

La roxithromycine a in vitro une activité modérée sur *Mycobacterium avium*.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

L'absorption est rapide. La roxithromycine se révèle stable en milieu acide et l'antibiotique est retrouvé dans le sérum dès la 15^e minute ; le pic sérique se situe à 2,2 heures après la prise de 150 mg à jeun chez l'adulte, et à 1,6 heure après la prise de 2,5 mg/kg à jeun chez l'enfant. Il a été montré que la prise d'un comprimé $\frac{1}{4}$ d'heure avant le repas n'entraîne pas de modification de la pharmacocinétique chez le sujet sain.

Distribution :

Concentrations plasmatiques :

- Adulte :

Les paramètres pharmacocinétiques, après prise unique d'un comprimé à 150 mg chez le sujet normal, sont les suivants :

- concentration plasmatique maximale en moyenne : 6,6 mg/l,
- concentration (12 heures après une prise) en moyenne : 1,8 mg/l,
- demi-vie d'élimination moyenne : 10,5 heures.

Après administration de doses répétées chez le sujet normal (150 mg toutes les 12 heures pendant 10 jours) au niveau plasmatique, l'état d'équilibre est atteint entre le 2^e et le 4^e jour. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont les suivantes :

- concentration maximale : 9,3 mg/l,
- concentration minimale : 3,6 mg/l.

En raison de l'absence d'accumulation du produit, la dose journalière peut donc être donnée en 2 prises, à 12 heures d'intervalle, ce qui assure une concentration plasmatique de l'antibiotique efficace sur les germes sensibles pendant 24 heures.

- Enfant :

Lors d'une administration réitérée de 2,5 mg/kg toutes les 12 heures chez l'enfant, les concentrations plasmatiques résiduelles sont identiques pendant toute la durée du traitement.

Les concentrations à l'état d'équilibre sont les suivantes :

- concentration maximale : 9 µg/ml,
- concentration minimale : 3,1 µg/ml, elle ne diffère pas de celle retrouvée 12 heures après prise unique de 2,5 mg/kg (3,6 µg/ml).

Demi-vie d'élimination moyenne : 20 heures (plus longue que chez l'adulte : 10,5 heures).

En raison de l'absence d'accumulation du produit, la dose journalière peut être donnée en 2 prises, à 12 heures d'intervalle, ce qui assure une concentration plasmatique de l'antibiotique efficace sur les germes sensibles pendant 24 heures.

Liaison aux protéines plasmatiques :

Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques de la roxithromycine est de 96 %. La roxithromycine se fixe essentiellement sur l'alpha-1-glycoprotéine acide. Cette liaison est saturable et diminue pour une concentration de roxithromycine supérieure à 4 mg/l.

Diffusion tissulaire :

La diffusion est bonne, notamment dans :

- le tissu pulmonaire, les amygdales (tous dosages) ;
- le tissu prostatique (comprimé à 150 mg) ;

6 h et 12 h après prises répétées de roxithromycine.

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 la roxithromycine sur les bactéries intracellulaires.

Biotransformation :

La roxithromycine est relativement peu biotransformée, plus de la moitié du produit étant excrété inchangé. Trois structures ont été identifiées dans l'urine et les matières fécales : la des-cladinose roxithromycine, dérivé le plus abondant, et les N-mono et N-didéméthyl roxithromycine, métabolites mineurs. Les proportions de roxithromycine et de ses trois dérivés sont voisines dans l'urine et les matières fécales.

Excrétion :

L'élimination est essentiellement fécale : après administration orale de roxithromycine C14, la radioactivité urinaire ne représente en 72 heures que 12 % de l'ensemble excrété dans l'urine et les matières fécales.

5.3. Données de sécurité préclinique

<Sans objet>

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Alcool isopropylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, poloxamer 188, polyvidone k30, silice pour usage dentaire, stéarate de magnésium, opadry OY-L-28900 blanc.

6.2. Incompatibilités

<Sans objet>

6.3. Durée de conservation

36 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Aluminium/PVC blanc opaque

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

Laboratoires PHARMAGHREB

Z.I. ARIANA AÉROPORT

BP7 – 1080 CEDEX TUNIS - TUNISIE

TEL : 00 (216) 71.940.300

FAX : 00 (216) 71.940.309

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

9013691

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

28/12/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<Sans objet>

11. DOSIMETRIE

<Sans objet>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES
<Sans objet>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Uniquement sur ordonnance

Tableau A