

**ORDIPHA 500 mg**, comprimé dispersible sécable. **COMPOSITION** : Azithromycine sous forme d'azithromycine dihydraté, pour un comprimé dispersible sécable : 500 mg. **Excipients** : povidone K30, crospovidone, polysorbate 20, cellulose microcristalline, aspartam (E951), saccharine sodique, arôme orange (E413174, huiles essentielles d'orange renforcées en citral, aldéhydes C08, C09 et C10), arôme pamplemousse (E413178, huiles essentielles d'orange et de pamplemousse, jus concentré d'orange, esters d'alcool et esters d'acide), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. **DONNEES CLINIQUES. 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. **Posologie** : Adulte : 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 du 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 (cf Mises en garde spéciales/Précautions d'emploi). Même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). **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. **Contre-indications** : • 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 • association avec le cisapride • association avec la colchicine • insuffisance hépatique sévère. En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie. **Mises en garde 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 (cf Effets indésirables). 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 (cf Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) • 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. **Réactions cutanées** : De plus, des réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital telles que des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique 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. 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 (cf Effets indésirables). 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 ictere, 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 (cf Effets indésirables). **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 de 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 (cf Contre-indications et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

**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. **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'hypcholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypcholestérolémiant 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** : Elévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt. **Médicament susceptibles de donner des torsades de pointes**, notamment antiarythmiques de classe IA (ex : quinidine), de classe III (ex : amiodarone, sotalol), antipsychotiques (ex : phénothiazines, pimozide), antidépresseurs tricycliques (ex : citalopram), certaines fluoroquinolones (ex : moxifloxacine, lévofloxacine). 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 (cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : 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'hypcholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypcholestérolémiant 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. **Grossesse et Allaitement Grossesse** : 1<sup>er</sup> trimestre : Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du 1<sup>er</sup> 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 2<sup>e</sup> trimestre : En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'azithromycine peut être envisagée à partir du 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse si besoin. En effet, bien que limitées, les données cliniques sont rassurantes en cas d'exposition au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre. **Allaitement** : Absence de données sur le passage dans le lait maternel. L'innocuité de l'azithromycine chez la femme allaitante n'ayant pas été établie, la prescription ne sera effectuée que si les bénéfices attendus apparaissent supérieurs aux risques encourus. **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. **Effets indésirables** : Les effets indésirables ci-après ont été 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 ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10000$  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 : **Infections et infestations** : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Candidose, infection vaginale, pneumonie, infection fongique, infection bactérienne, pharyngite, gastro-entérite, trouble respiratoire, rhinite, candidose buccale ; Fréquence indéterminée : Colite pseudomembraneuse (cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Leucopénie, Neutropénie, Éosinophilie ; Fréquence indéterminée : Thrombocytopénie, anémie hémolytique. **Affections du système immunitaire** : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Angio-oedème, Hypersensibilité ; Fréquence indéterminée : Réaction anaphylactique (cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Anorexie. **Affections psychiatriques** : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Nervosité, Insomnie ; Rare ( $\geq 1/10$  à  $< 1/1000$ ) : Agitation ; Fréquence indéterminée : Agressivité, Anxiété, Délire, Hallucination. **Affections du système nerveux** : **Fréquent** ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) : Céphalée ; Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Sensation vertigineuse, Somnolence, Dysgueusie, Paresthésie ; Fréquence indéterminée : Syncope, convulsion, Hypoesthésie, Hyperactivité psychomotrice, Anosmie, Agueusie, Parosmie, Myasthénie (cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Affections oculaires** : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Troubles de l'oreille, Vertiges ; Fréquence indéterminée : Troubles de l'audition incluant surdité et/ou acouphènes. **Affections cardiaques** : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Palpitations ; Fréquence indéterminée : Torsades de pointes, Arythmie dont tachycardie ventriculaire, Allongement de l'intervalle QT (cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Affections vasculaires** : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Bouffée de chaleur ; Fréquence indéterminée : Hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Dyspnée, Épistaxis. **Affections gastro-intestinales** : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) : Diarrhée ; Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) : Vomissements, Douleur abdominale, Nausées ; Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Constipation, Flatulence, Dyspepsie, Gastrite, Dysphagie Distension abdominale, Bouche sèche, Éructation, Ulcération buccale, Ptyalisme ; Fréquence indéterminée : Pancréatite, Décoloration de la langue. **Affections hépatobiliaries** : Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) : Anomalie de la fonction hépatique, Ictère cholestatique ; Fréquence indéterminée : Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort), Hépatite fulminante, Nécrose hépatique (cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Rash, Prurit, Urticaire, Dermatite, Sécheresse cutanée, Hyperhidrose ; Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) : Réaction de photosensibilité ; Fréquence indéterminée : Syndrome de Stevens-Johnson, Nécrolyse épidermique toxique, Érythème multiforme. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Ostéoarthrite, Myalgie, Dorsalgie, Cervicalgie ; Fréquence indéterminée : Arthralgie. **Affections du rein et des voies urinaires** : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Dysurie, Douleur rénale ; Fréquence indéterminée : Insuffisance rénale aiguë, Néphrite interstitielle. **Affections des organes de reproduction et du sein** : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Métrorragie, Trouble testiculaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Oedème, Asthénie, Malaise, Fatigue, Oedème du visage, Douleur thoracique, Fièvre, Douleur, Oedème périphérique. **Investigations** : Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) : 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 ; Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : Augmentation de l'aspartate aminotransférase, Augmentation de lalanine 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** : Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : 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 [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). **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. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES. Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique (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 :  $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  et  $R > 4 \text{ mg/l}$ . 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 - : *acetobacter*, *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. **Propriétés pharmacocinétiques** : Absorption, distribution : 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. 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 le 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 biotransformation 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.

**Données de sécurité préclinique :** Dans les études toxicologiques à fortes doses, chez l'animal, une phospholipidose réversible a été observée.

**AMM-DONNEES ADMINISTRATIVES :** AMM 395 347.9 ou 34009 395 347 94, Juin 2009 : 1 boîte de 3 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium). Remb. Séc. Soc. : 65% excepté dans l'indication « surinfections des bronchites aigües » Ag. Coll. - Médicament soumis à la prescription médicale. Liste 1. **Prix :** 8.91 euros. **DATE DE MISE A JOUR :** janvier 2016. **TONIPHARM** – 3 rue des Quatre Cheminées – 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT – N° Pharmacovigilance : 01 47 61 56 81.