

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

ROVAMYCINE 3 MILLIONS U.I., comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

spiramycine 3 000 000 U.I.
pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la spiramycine. 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 bêtalactamines, 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 bêtalactamine est impossible.
- Surinfections des bronchites aiguës.
- Exacerbations des bronchites chroniques.
- Pneumopathies communautaires chez des sujets :
 - sans facteurs de risque,
 - 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, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermo-hypodermite infectieuse (en particulier érysipèle), érythrasma.
- Infections stomatologiques.
- Infections génitales non gonococciques.
- Chimio prophylaxie des rechutes du RAA en cas d'allergie aux bêta lactamines.
- Toxoplasmose de la femme enceinte.
- Prophylaxie des méningites à méningocoques en cas de contre-indication à la rifampicine :
 - le but est d'éradiquer le germe (*Neisseria meningitidis*) du nasopharynx ;
 - la spiramycine n'est pas un traitement de la méningite à méningocoque ;
 - elle est préconisée en prophylaxie chez le malade après son traitement curatif et avant sa réintégration en collectivité, et chez les sujets ayant été exposés aux sécrétions oropharyngées dans les dix jours précédant son hospitalisation.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez le sujet aux fonctions rénales normales

Ce dosage n'est pas adapté à l'enfant. Il est réservé à l'adulte.

En général :

6 à 9 millions d'U.I./24 h, soit 2 à 3 comprimés par jour, en 2 à 3 prises.

Durée du traitement :

La durée du traitement des angines est de 10 jours.

Prophylaxie des méningites à méningocoques

3 millions d'U.I./12 heures pendant 5 jours.

Chez le sujet insuffisant rénal

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Mode d'administration

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas d'allergie à la spiramycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.8 Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de spiramycine seule ou associée.

L'absence d'élimination rénale de la molécule active permet de ne pas modifier les posologies en cas d'insuffisance rénale.

De très rares cas d'anémie hémolytique ayant été rapportés chez les patients ayant un déficit en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase, l'utilisation de la spiramycine dans cette population de patients n'est pas recommandée.

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

Association faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Lévodopa :

En cas d'association à la carbidopa : inhibition de l'absorption de la carbidopa avec diminution des concentrations plasmatiques de la lévodopa.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la lévodopa.

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

L'utilisation de la spiramycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, l'utilisation large de la spiramycine au cours de la grossesse n'a pas révélé, à ce jour, d'effet malformatif ou foetotoxique de cette molécule.

Allaitement

Le passage de la spiramycine dans le lait maternel est non négligeable. Des troubles digestifs ont été décrits chez le nouveau-né. En conséquence, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par ce médicament.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Système gastro-intestinal

- gastralgies, nausées, vomissements, diarrhée et très rares cas de colites pseudo-membraneuses.

Peau et annexes

- éruptions, urticaire, prurit.
- très rarement oedème de Quincke, chocs anaphylactiques.
- très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4 Mises en garde et Précautions particulières d'emploi).

Système nerveux central et périphérique

- paresthésies occasionnelles et transitoires.

Manifestations hépatiques

- très rares cas d'anomalies des tests hépatiques.
- Fréquence indéterminée : cas d'hépatite cholestatique, mixte ou plus rarement cytolytique.

Lignée sanguine

- de très rares cas d'anémie hémolytique ont été rapportés (voir rubrique 4.4 Mises en garde et Précautions particulières d'emploi).

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

Vous pouvez aussi nous signaler un effet indésirable en nous contactant par téléphone au 0 800 394 000 (numéro vert Sanofi France).

4.9. Surdosage

Il n'y a pas de dose toxique connue pour la spiramycine.

Les signes attendus à forte dose sont digestifs : nausées, vomissements, diarrhée.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT régressifs à l'arrêt du traitement ont été observés chez des nouveau-nés traités à de fortes doses de spiramycine et après administration intraveineuse de spiramycine chez les sujets à risque d'allongement de l'intervalle QT. En cas de surdosage en spiramycine, un ECG est donc recommandé pour mesure de l'intervalle QT, ce d'autant qu'il existe d'autres facteurs de risque associés (hypokaliémie, allongement congénital de l'intervalle QTc, association aux médicaments prolongeant l'intervalle QT et/ou donnant des torsades de pointes).

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Le traitement symptomatique est recommandé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE.

Code ATC : J01FA02.

Antibiotique antibactérien de la famille des macrolides.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE

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

$S \leq 1$ 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, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquises en France (>10%) (valeurs extrêmes)
<u>ESPECES SENSIBLES</u>	
Aérobies à Gram positif	
<i>Bacillus cereus</i>	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
Entérocoques	50 - 70 %
<i>Rhodococcus equi</i>	
<i>Staphylococcus méti-S</i>	
<i>Staphylococcus méti-R*</i>	70 - 80 %
<i>Streptococcus B</i>	
<i>Streptococcus non groupable</i>	30 - 40 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35 - 70 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	16 - 31 %
Aérobies à Gram négatif	
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Campylobacter</i>	
<i>Legionella</i>	
<i>Moraxella</i>	
Anaérobies	
<i>Actinomyces</i>	

<p><i>Bacteroides</i> <i>Eubacterium</i> <i>Mobiluncus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Propionibacterium acnes</i></p> <p>Autres <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia</i> <i>Coxiella</i> <i>Leptospires</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Treponema pallidum</i></p>	<p>30 - 60 %</p> <p>30 - 40 %</p>
<p><u>ESPECES MODEREMENT SENSIBLES</u> (In vitro de sensibilité intermédiaire)</p> <p>Aérobies à Gram négatif <i>Neisseria gonorrhoeae</i></p> <p>Anaérobies <i>Clostridium perfringens</i></p> <p>Autres <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>	
<p><u>ESPECES RESISTANTES</u></p> <p>Aérobies à Gram positif <i>Corynebacterium jeikeium</i> <i>Nocardia asteroides</i></p> <p>Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> Entérobactéries <i>Haemophilus</i> <i>Pseudomonas</i></p> <p>Anaérobies <i>Fusobacterium</i></p> <p>Autres <i>Mycoplasma hominis</i></p>	

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

* 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'absorption de la spiramycine est rapide, mais incomplète ; elle n'est pas modifiée par la prise d'aliments.

Distribution

Après administration *per os* de 6 M UI, la concentration sérique maximale est de 3,3 µg/ml.

La demi-vie plasmatique est voisine de 8 h.

La spiramycine ne pénètre pas dans le LCR. Elle passe dans le lait maternel.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (10 %).

Il existe une excellente diffusion salivaire et tissulaire (poumons : de 20 à 60 µg/g ; amygdales : de 20 à 80 µg/g ; sinus infectés : de 75 à 110 µg/g ; os : de 5 à 100 µg/g).

Dix jours après l'arrêt du traitement, il reste de 5 à 7 µg/g de principe actif dans la rate, le foie, les reins.

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 des macrolides sur les bactéries intracellulaires.

Biotransformation

La spiramycine est métabolisée dans le foie avec formation de métabolites inconnus chimiquement mais actifs.

Excrétion

- urine : 10 % de la dose ingérée ;
- élimination biliaire très importante : concentrations 15 à 40 fois supérieures aux concentrations sériques.
- la spiramycine est présente en quantité non négligeable dans les fèces.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, amidon de maïs gélifiable, hydroxypropylcellulose, carboxyméthylcellulose sodique réticulé, cellulose microcristalline.

Pelliculage: méthylhydroxypropylcellulose, polyoxyéthylène glycol 6 000, dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenance du récipient

2 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

8 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

12 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

16 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

sanofi-aventis France
1-13 boulevard Romain Rolland
75014 Paris
www.sanofi.fr

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

343 593.9 : 2 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
(non commercialisé)

343 594.5 : 8 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) (non commercialisé)

332 470.8 : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

343 595.1 : 12 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) (non commercialisé)

343 596.8 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) (non commercialisé)

343 597.4 : 16 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

558 320.7 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

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

1^{ère} autorisation : mars 1990

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Mars 2014 / V1

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I