

MENTIONS LEGALES

JOSACINE™ 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable
JOSACINE™ 500 mg, comprimé pelliculé, JOSACINE™ 1000 mg, comprimé dispersible
(ML Complètes JOSACINE™ 2019-1/ janvier 2019)

DENOMINATION DU MEDICAMENT : JOSACINE™ 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable. JOSACINE™ 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable. JOSACINE™ 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable. JOSACINE™ 500 mg, comprimé pelliculé. JOSACINE™ 1000 mg, comprimé dispersible.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : contient 125 mg de josamycine base (sous forme de propionate de josamycine). Pour 5 ml de suspension reconstituée. JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : contient 250 mg de josamycine base (sous forme de propionate de josamycine). Pour 5 ml de suspension reconstituée. JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : contient 500 mg de josamycine base (sous forme de propionate de josamycine). Pour 5 ml de suspension reconstituée. JOSACINE 500 mg, comprimé pelliculé : un comprimé de 700,35 mg contient 500 mg de josamycine base. JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : un comprimé dispersible de 1940 mg contient 1000 mg de josamycine base (sous forme de propionate de josamycine). Excipients à effet notoire : JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : saccharose, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216). JOSACINE 500 mg, comprimé pelliculé : sodium. JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : aspartam (E 951). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE : JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Granulés pour suspension buvable. JOSACINE 500 mg, comprimé pelliculé : Comprimé pelliculé. JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : Comprimé dispersible. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

DONNEES CLINIQUES : INDICATIONS THERAPEUTIQUES : 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. ● sinusites aiguës. Compte-tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêta-lactamine 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. ● chimioprophylaxie des rechutes du RAA en cas d'allergie aux bêta-lactamines. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : **Posologie :** JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Cette présentation est **réservée au nourrisson de 2 à 5 kg**. JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Cette présentation est **réservée à l'enfant de 5 à 10 kg**. JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Cette présentation est **réservée à l'enfant de 10 à 40 kg**. JOSACINE 500 mg, comprimé pelliculé : Cette présentation est **réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans et de plus de 40 kg**. JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : Cette présentation est **réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 40 kg**. JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : La posologie est de 50 mg/kg de poids et par jour, à répartir en deux prises par jour. Soit en pratique : 1 prise (25 mg/kg) le matin et 1 prise (25 mg/kg) le soir. JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Au-delà de 40 kg, il conviendra d'évaluer la possibilité d'utiliser les formes comprimés. JOSACINE 500 mg, comprimé pelliculé, JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : La posologie est de 1 à 2 g/jour à répartir en deux prises par jour, selon le poids du sujet et la sévérité de l'infection. Soit en pratique : JOSACINE 500 mg, comprimé pelliculé : 1 à 2 comprimés matin et soir. JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : ½ à 1 comprimé matin et soir. JOSACINE 500 mg, comprimé pelliculé, JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : Cas particuliers : Angines : 2 g/jour, à répartir en 2 prises

journalières. Soit en pratique : JOSACINE 500 mg, comprimé pelliculé : 2 comprimés (1 g) le matin, 2 comprimés (1 g) le soir. JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : 1 comprimé (1 g) le matin, 1 comprimé (1 g) le soir. La durée du traitement des angines est de 5 jours.

JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : La dose par prise, est indiquée en fonction du poids de l'enfant sur le piston de la seringue pour administration orale graduée en kilo. Elle se lit directement sur les graduations de la seringue. Ainsi le poids indiqué correspond à la dose pour une prise. JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : La seringue pour administration orale est graduée de 2 à 5 kg, chaque graduation successive de 0,5 kg correspond à 12,5 mg de josamycine. JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : La seringue pour administration orale est graduée de 2 à 10 kg, chaque graduation successive de 1 kg correspond à 25 mg de josamycine. JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : La seringue pour administration orale est graduée de 2 à 20 kg, chaque graduation successive de 1 kg correspond à 25 mg de josamycine.

Attention, cette seringue pour administration orale ne doit pas être utilisée pour un autre médicament, la graduation étant spécifique à ce produit. Deux prises par jour sont nécessaires.

JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Par exemple, pour un enfant de 4 kg, la dose à administrer par prise correspond à la seringue pour administration orale remplie jusqu'à la graduation 4. JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Par exemple, pour un enfant de 5 kg, la dose à administrer par prise correspond à la seringue remplie jusqu'à la graduation 5.

JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Par exemple, pour un enfant de 30 kg, la dose à administrer par prise correspond à la seringue remplie une première fois jusqu'à la graduation 20, puis la seringue remplie une deuxième fois jusqu'à la graduation 10, et ce, 2 fois par jour. Par exemple, pour un enfant de 21 kg, la dose à administrer par prise correspond à la seringue remplie une première fois jusqu'à la graduation 10, puis la seringue remplie une deuxième fois jusqu'à la graduation 11, et ce, 2 fois par jour.

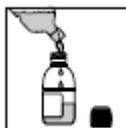
JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Cas particuliers : Angines : 50 mg/kg/jour à répartir en 2 prises journalières. Soit en pratique : 1 prise (25 mg/kg) le matin et 1 prise (25 mg/kg) le soir. La durée du traitement des angines est de 5 jours.

Mode d'administration : VOIE ORALE. JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : Les comprimés doivent être dispersés préalablement dans l'eau avant ingestion. Bien agiter la suspension ainsi obtenue avant d'avaler.

Préparation de la suspension



1) Agiter le flacon



2) Puis ajouter de l'eau jusqu'au trait



3) Agiter de nouveau et laisser reposer



4) Compléter avec de l'eau jusqu'au trait du flacon

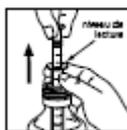


5) Agiter de nouveau

Administration du médicament



1) Plonger la seringue graduée dans le flacon



2) Tirer sur le piston pour aspirer la suspension jusqu'au trait correspondant au poids de l'enfant.



3) Après utilisation, rincer la seringue avec de l'eau



4) Coller le support sur le côté du flacon



5) Replacer la seringue dans son support

Attention, cette seringue pour administration orale ne doit pas être utilisée pour un autre médicament, la graduation étant spécifique à ce produit. Utiliser uniquement la seringue graduée fournie (correspondant à ce dosage).

CONTRE-INDICATIONS : Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants : ● hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients », ● en association avec : - l'ergotamine et la dihydroergotamine, - le cisapride, - le pimozide, - l'ivabradine, - la colchicine (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »), ● l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez la femme qui allaite un enfant traité par cisapride (voir rubrique « Grossesse et allaitement »). ● JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : en raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :** En cas d'insuffisance hépatique, l'administration de josamycine n'est pas recommandée. Si elle est nécessaire, elle justifie alors une surveillance régulière des tests hépatiques et éventuellement une réduction de posologie. Des cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés avec la josamycine (voir rubrique « Effets indésirables ») ; il est donc important d'évoquer ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée sévère pendant ou après un traitement par josamycine. Dans cette situation, des mesures thérapeutiques adéquates doivent être initiées immédiatement. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation. Ce médicament est généralement déconseillé en association avec : ● l'ébastine, ● les alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide), ● le triazolam, ● l'halofantrine, ● le disopyramide, ● le tacrolimus. (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). L'administration de josamycine doit se faire avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'érythromycine ou à d'autres antibiotiques de la famille des macrolides. Une résistance croisée avec d'autres antibiotiques de la famille des macrolides peut être observée. JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase. Ce médicament contient du sodium. JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose de 5 kg soit 5 ml de suspension buvable, c'est-à-dire « sans sodium ». JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose de 10 kg soit 5 ml de suspension buvable, c'est-à-dire « sans sodium ».

JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose de 20 kg soit 5 ml de suspension buvable, c'est-à-dire « sans sodium ». JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES

D'INTERACTIONS : **Associations contre-indiquées** : + **Dihydroergotamine** : Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique de l'alcaloïde de l'ergot de seigle). + **Ergotamine** : Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique de l'ergotamine). + **Cisapride** : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. + **Pimozide** : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. + **Ivabradine** : Augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et par conséquent de ses effets indésirables (inhibition de son métabolisme hépatique par la josamycine). + **Colchicine** : Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales. **Associations déconseillées** : + **Ebastine** : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long, congénital). + **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. + **Triazolam** : Quelques cas de majoration des effets indésirables (troubles du comportement) du triazolam ont été rapportés. + **Halofantrine** : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le macrolide. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée. + **Disopyramide** : Risque de majoration des effets indésirables du disopyramide : hypoglycémies sévères, allongement de l'intervalle QT et troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsade de pointes. Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique régulière. + **Tacrolimus** : Augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus et de la créatininémie, par inhibition du métabolisme hépatique du tacrolimus par la josamycine. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi** : + **Carbamazépine** : Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et, si besoin, dosage plasmatique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine. + **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. + **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. + **Sildénafil** : Augmentation des concentrations plasmatiques de sildénafil, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par sildénafil à la dose minimale en cas d'association avec la josamycine. **Associations à prendre en compte** : + **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 antivitamines K 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.

FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT : JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Bien que cette présentation soit réservée au nourrisson, les données portant sur la grossesse et l'allaitement sont les suivantes : JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Bien que cette présentation soit réservée à l'enfant, les données portant sur la grossesse et l'allaitement sont les suivantes : JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : **Grossesse** : L'utilisation de la josamycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, les données cliniques bien qu'un nombre limité, sont rassurantes et les données animales ne mettent pas en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique. **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). **EFFETS INDESIRABLES : Affections gastro-intestinales** : Nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée, douleurs abdominales, colite pseudomembraneuse. JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : stomatite (fréquence indéterminée). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Eruption érythémateuse ou maculopapuleuse, érythème multiforme, dermatose bulleuse, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell. **Affections du système immunitaire** : • Réactions d'hypersensibilité à type de prurit, urticaire, œdème de la face, œdème de Quincke (angioœdème), gêne respiratoire, réaction et choc anaphylactique ; • Maladie sérique. **Affections hépatobiliaires** : Augmentation des transaminases et phosphatases alcalines, ictère, hépatite cholestatique ou hépatite cytolitique. **Affections vasculaires** : Purpura, vascularite cutanée. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Diminution de l'appétit (fréquence indéterminée). **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. **SURDOSAGE** : Un surdosage avec la josamycine peut entraîner des troubles gastro-intestinaux tels que nausées et diarrhées, et doivent être traités en conséquence.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES : **Classe pharmacothérapeutique** : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, **Code ATC** : J01FA07. Antibiotique antibactérien de la famille des macrolides. **SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE** : 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 ci-après : **ESPÈCES SENSIBLES** : **Aérobies à Gram positif** : *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 négatif** : *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*, *Leptospire*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum*. **ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES** (*in vitro* de sensibilité intermédiaire) : **Aérobies à Gram négatif** : *Neisseria gonorrhoeae* ; **Anaérobies** : *Clostridium perfringens* ; **Autres** : *Ureaplasma urealyticum*. **ESPÈCES RÉSISTANTES** : **Aérobies à Gram positif** : *Corynebacterium jeikeium*, *Nocardia asteroides* ; **Aérobies à Gram négatif** : *Acinetobacter*, Entérobactéries, *Haemophilus*, *Pseudomonas* ; **Anaérobies** : *Fusobacterium* ; **Autres** : *Mycoplasma hominis*. La josamycine 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.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES : **Absorption** : Prise par voie orale, la josamycine est absorbée rapidement au niveau de la partie initiale de l'intestin grêle. **Distribution** : Le pic sérique est obtenu entre 1 et 4 heures après la prise orale. La concentration plasmatique maximale atteint 0,2 à 0,3 mg/l après absorption de 1 g de josamycine base et 0,3 à 0,4 mg/l après absorption de 1 g de propionate de josamycine. La pharmacocinétique de la josamycine après dose unique comme à l'équilibre, montre une grande variabilité inter et intra individuelle. Ainsi, sa Cmax peut varier dans un rapport de 1 à 7 pour le propionate et de 1 à 10 pour la forme base. Le degré de variation est du même ordre pour l'AUC. La josamycine présente une très forte affinité tissulaire qui se traduit par une diffusion rapide vers les parenchymes notamment dans les poumons et les végétations adénoïdes. Les concentrations tissulaires sont élevées : après administration de 1 g de josamycine en doses multiples, les valeurs médianes

atteignent 1,4 microgrammes/gramme pour une moyenne de 3,4 microgrammes/gramme dans le parenchyme pulmonaire, et de 0,7 microgrammes/gramme pour les valeurs médianes et moyennes comparables dans les végétations adénoïdes. Il faut noter une pénétration de la josamycine dans la plupart des tissus et milieux biologiques tels que les sinus, la prostate, les amygdales, les sécrétions bronchiques, le pus de l'oreille, la salive, la sueur et les larmes. Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires). Les concentrations intra-phagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de la josamycine sur les bactéries intracellulaires. Le passage transplacentaire de la josamycine est faible. La josamycine diffuse très bien dans le lait maternel avec un rapport lait maternel/plasma de 100 %. La josamycine ne diffuse pas dans le liquide céphalo-rachidien. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 15 %.

Biotransformation : La biotransformation s'effectue au niveau du foie et ne concerne que 40 à 50 % de la josamycine absorbée. Les 2 principaux métabolites, qui sont des métabolites hydroxylés, conservent la même activité bactériologique sur le plan qualitatif.

Excrétion : L'élimination est principalement digestive : bile et fèces pour 90 % environ. L'élimination urinaire est très faible (<10 %). La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 2 heures.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE : Lors de l'administration chez des souris et des rates gravides, une augmentation des morts fœtales et un retard de développement ont été rapportés à des doses élevées (3,0 g/kg/jour) chez la souris. Dans des études chez des souris et des rates portant sur l'administration de propionate de josamycine au cours de l'organogénèse, un ralentissement de la prise de poids et une splénomégalie ont été rapportés à des doses élevées (2,0 g/kg/jour) chez la souris femelle gravide.

DONNEES PHARMACEUTIQUES : LISTE DES EXCIPIENTS : JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Mannitol, citrate trisodique 2H₂O, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline/carmellose (AVICEL RC), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), arôme fraise en poudre (citrate d'éthyle ; propylène glycol ; butyrate d'éthyle ; hétéène-3-ol-1 ; acide propionique ; cinnamate de méthyle ; acide acétique ; maltol ; vanilline ; acide méthylbutyrique ; caproate d'éthyle ; décalactone ; maltodextrine), siméticone, sucre glace amylicé à 3%.

JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : canthaxantine à 10 % hydrosoluble. JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : bêta-carotène à 10 % hydrosoluble. *Teneur en saccharose* : JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : 0,82 g par dose de 5 ml soit 5 ml de suspension buvable. JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : 0,63 g par dose de 10 ml soit 5 ml de suspension buvable. JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : 0,82 g par dose de 20 ml soit 5 ml de suspension buvable. JOSACINE 500 mg, comprimé pelliculé : Amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, polysorbate 80, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc, hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane (E171).

JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : Cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, docusate de sodium, aspartam (E951), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, arôme fraise (essence de Tagete ; alcool benzylique ; 3-hexenol ; propylène glycol ; vanilline ; 2,5 - diméthylidihydro-furanolone ; acide butyrique ; citrate et butyrate d'éthyle).

DUREE DE CONSERVATION : JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : 5 ans. Après reconstitution, la durée de conservation de la suspension est de 7 jours. JOSACINE 500 mg, comprimé pelliculé : 3 ans. JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : 3 ans.

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION : JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Flacon non-ouvert : pas de précautions particulières de conservation. Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir rubrique « Durée de conservation ». JOSACINE 500 mg, comprimé pelliculé : Pas de précautions particulières de conservation. JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR : JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : 15 g en flacon (verre) correspondant à 60 ml de suspension reconstituée avec une seringue pour administration orale, 20 g en flacon (verre) correspondant à 80 ml de suspension reconstituée avec une seringue pour administration orale, 25 g en flacon (verre) correspondant à 100 ml de suspension reconstituée avec une seringue pour administration orale. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : 15 g en flacon (verre) correspondant à 60 ml de suspension reconstituée avec une seringue pour administration orale, 20 g en flacon (verre) correspondant à 80 ml de suspension reconstituée avec une seringue pour administration orale, 25 g en

flacon (verre) correspondant à 100 ml de suspension reconstituée avec une seringue pour administration orale. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : 20 g en flacon (verre) correspondant à 60 ml de suspension reconstituée avec une seringue pour administration orale. JOSACINE 500 mg, comprimé pelliculé : 10, 12, 16, 20, 32, 50 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION : Pas d'exigences particulières. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : ASTELLAS PHARMA 26 quai Charles Pasqua 92 300 Levallois-Perret. Tél Information médicale (Numéro Vert) : 0 800 008 619 – Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00. Fax : 01 55 91 75 69.

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

JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : AMM n° 3400932306282 : 15 g en flacon (verre) correspondant à 60 ml de suspension reconstituée + seringue pour administration orale.

JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : AMM n° 3400932307005 : 15 g en flacon (verre) correspondant à 60 ml de suspension reconstituée + seringue pour administration orale.

JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : AMM n° 3400932360161 20 g en flacon (verre) correspondant à 60 ml de suspension reconstituée + seringue pour administration orale.

JOSACINE 500 mg, comprimé pelliculé : AMM n° 3400932306923 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : AMM n° 3400933941178 : 10 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium).

DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION :

JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable, JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : Mars 1983.

JOSACINE 500 mg, comprimé pelliculé : Janvier 1985. JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : Août 1995. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Avril 2017. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. JOSACINE 125 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : 15 g en flacon ; Prix : 3,39 €.

JOSACINE 250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : 15 g en flacon ; Prix : 5,27 €. JOSACINE 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable : 20 g en flacon ; Prix : 8,34 €.

JOSACINE 500 mg, comprimé pelliculé : 20 comprimés sous plaquettes ; Prix : 11,42 €. JOSACINE 1000 mg, comprimé dispersible : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées ; Prix : 11,42 €.

Remboursé Séc. Soc. à 65%. Agréés collectivités. Excepté dans les surinfections des bronchites aiguës et les sinusites aiguës. ML JOSACINE granulés pour suspension buvable/comprimés 2019-1 / janvier 2019.

Les mentions obligatoires sont accessibles sur la base de données publique des médicaments

(<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou sur le site www.astellas.fr au niveau de la section « Nos Produits ». Vous pouvez aussi les retrouver en utilisant le flashcode ci-après.



Astellas Pharma France s'engage à respecter la Charte et le Référentiel de l'information promotionnelle. Nos délégués sont à votre disposition pour vous présenter nos règles de déontologie et répondre à toute question dans ce domaine. Vous pouvez vous adresser à notre Pharmacien Responsable, 26 quai Charles Pasqua - 92300 Levallois Perret, pour nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre visite médicale.

Les conventions conclues avec les professionnels de santé, les avantages offerts et rémunérations versées d'un montant unitaire supérieur ou égal à dix euros TTC sont rendus publics sur le site gouvernemental www.transparence.sante.gouv.fr selon les modalités légales en vigueur.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par Astellas Pharma France ayant pour finalité la gestion des relations et échanges avec vous en fonction de vos centres d'intérêts, les opérations de communication (par email, courrier, fax, SMS ou téléphone) de nature

promotionnelle, médicale ou scientifique, pour vous convier à des manifestations, ainsi que pour vous proposer de participer à des enquêtes ou études de marché ; l'activité de prospection et d'information promotionnelle conformément à la Charte et au Référentiel de certification de la Haute Autorité de Santé, ainsi que la gestion de vos remarques ou observations relatives à la qualité de l'information délivrée par Astellas Pharma France.

Vous pouvez vous opposer au traitement de vos données et demander à être retiré de notre base « prospects » sans avoir à vous justifier.

Lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part d'Astellas Pharma France, les traitements qui relèvent d'une obligation légale d'Astellas Pharma France (par exemple la planification et la traçabilité des interactions entre Astellas Pharma France et vous) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Dans l'éventualité où votre entretien avec un représentant d'Astellas Pharma France serait suivi d'un repas impromptu, vos données feront l'objet d'un traitement à des fins de respect du dispositif « anti-cadeaux » et de transparence des liens d'intérêt. Veuillez consulter la mention d'information prévue à cet effet sur la feuille d'émargement qui vous est remise par votre interlocuteur Astellas Pharma France.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'effacement de vos données, d'un droit à la limitation du traitement, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Vous pouvez exercer vos droits aux coordonnées suivantes : par courriel : privacy@astellas.com ou par courrier : Astellas -Département Ethique et compliance – 26, quai Charles Pasqua - CS 90067 - 92309 Levallois-Perret - France.

Pour une information complète relative au traitement de vos données, veuillez consulter notre site internet : www.astellas.fr/mentions-dinformations/ et/ou

