



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juillet 2015

ORDIPHA 500 mg, comprimé dispersible sécable

B/3 (CIP : 34009 395 347 9 4)

Laboratoire TONIPHARM

DCI	azithromycine dihydratée
Code ATC (2015)	J01FA10 (Macrolides)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« · 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	17/06/2009 (procédure nationale)		
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I		
Classement ATC	J	:	Antiinfectieux généraux à usage systémique
	J01	:	Antibactériens à usage systémique
	J01F	:	Macrolides, lincosamides et streptogramines
	J01FA	:	Macrolides
	J01FA10	:	azithromycine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19/01/2010 par arrêté du 12/01/2010 (JO du 19/01/2010).

Dans son avis du 21 octobre 2009, la Commission a considéré que le SMR de ORDIPHA était important pour l'ensemble des indications excepté dans l'indication « surinfections des bronchites aiguës » pour laquelle le SMR était insuffisant. Le laboratoire sollicite le renouvellement dans les seules indications où le SMR est important.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

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

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

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

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

03.2 Posologie

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

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité depuis la dernière évaluation par la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

- Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 17 juin 2012 au 30 avril 2014).
- Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment dans les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » et « contre-indications ». Cf Annexe 1
- Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), ORDIPHA a fait l'objet d'environ 320 000 prescriptions.

ORDIPHA est majoritairement prescrit dans les pharyngites aiguës, sans précision (51% des prescriptions) et des bronchites non précisées comme aiguës ou chroniques (12% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections visées par cette spécialité et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3}.

¹ AFSSAPS ; Recommandations de bonne pratique : antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. Novembre 2011.

² European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Guideline for the management of acute sore throat. Clin Micro Inf. 2012;18(1):1-27.

³ Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin Micro Inf. 2011;17(6):1-24.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21 octobre 2009, la place d'ORDIPHA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21 octobre 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

➤ Pour les indications :

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

Ces affections se caractérisent par une évolution potentiellement grave et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste important.

Cette spécialité est un médicament de première ou seconde intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu reste important dans ces indications.

➤ Pour l'indication :

- surinfections des bronchites aiguës

Les recommandations actuelles précisent clairement que l'abstention de toute prescription d'antibiotique doit être la règle dans la prise en charge thérapeutique des bronchites aiguës, y compris chez les sujets à risque décrits dans l'AMM. En effet, aucune preuve n'a pu être apportée sur l'intérêt d'un antibiotique dans ce cas, quelle que soit la durée de traitement et quel que soit l'antibiotique utilisé.

Le service médical rendu reste insuffisant dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ORDIPHA reste important pour l'ensemble des indications excepté dans l'indication « surinfections des bronchites aiguës » pour laquelle le SMR reste insuffisant.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM dans toutes les indications excepté dans les « surinfections des bronchites aiguës ».

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

Annexe 1 : Modifications de RCP

RCP 2009	RCP actuel
4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie :</u> <u>Adulte :</u> • angines, infections stomatologiques: 500 mg (1 comprimé) par jour pendant 3 jours. Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité, dans ces indications, plusieurs jours après la dernière prise. • surinfections des bronchites aiguës, exacerbations des bronchites chroniques: 500 mg (1 comprimé) le premier jour puis 250 mg (1/2 comprimé) les 4 jours suivants. La durée de traitement sera de 5 jours. • pas de modification de posologie chez le sujet âgé. • même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (voir rubrique 4.4). <u>Mode d'administration:</u> Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, en une prise unique journalière. • Disperser le comprimé ou le demi-comprimé dans un verre d'eau avant la prise.	4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie :</u> <u>Adultes :</u> • angines, infections stomatologiques: 500 mg (1 comprimé) par jour pendant 3 jours. Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité, dans ces indications, plusieurs jours après la dernière prise. • surinfections des bronchites aiguës, exacerbations des bronchites chroniques: 500 mg (1 comprimé) le premier jour puis 250 mg (1/2 comprimé) les 4 jours suivants. La durée de traitement sera de 5 jours. • pas de modification de posologie chez le sujet âgé. • sujet âgé : la posologie recommandée est la même que chez le patient adulte. Les patients âgés pouvant présenter des conditions pro-arythmogènes, la prudence est particulièrement recommandée en raison du risque d'apparition d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) • même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée (voir rubrique 4.4). <u>Mode d'administration:</u> Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, en une prise unique journalière. • Disperser le comprimé ou le demi-comprimé dans un verre d'eau avant la prise

4.3. Contre-indications

Absolues :

Antécédents de réaction allergique à l'azithromycine ou à tout autre macrolide.

Association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine),

Le cisapride : (voir rubrique 4.5),

Phénylcétonurie en raison de la présence d'aspartam.

Relatives :

Association avec les agonistes dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, pergolide) : (voir rubrique 4.5),

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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). En l'absence de données chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente. Chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne (classe A) à modérée (classe B), il n'y a pas eu de changement marqué de la cinétique sérique de l'azithromycine par rapport à celle de patients aux fonctions hépatiques normales. Chez ces patients, on constate une augmentation de l'élimination urinaire, peut-être pour compenser la clairance hépatique réduite. C'est pourquoi aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée. Cependant, parce que le foie est la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique importante ni chez les patients atteints de cholestase sévère. Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques ont été rapportées. La possibilité d'une

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de :

antécédents de réaction allergique à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout autre macrolide, au kétolide ou à l'un des excipients,

association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine (voir rubrique 4.4 et 4.5),

association avec le cisapride (voir rubrique 4.5),

association avec la colchicine (voir rubrique 4.5),

insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Prolongation de l'intervalle QT

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

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

Les femmes et les patients âgés peuvent aussi être plus sensibles aux

réurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement.

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 réurrence 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 (voir rubrique 4.8). Certains patients pouvaient avoir eu une pathologie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

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

Diarrhées associées à Clostridium difficile

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

C. difficile produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. Ces souches productrices de toxines augmentent la morbidité et la mortalité, ces infections pouvant être réfractaires au traitement antibiotique et nécessiter une colectomie. La présence d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients développant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

Myasthénie

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

Surinfection

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

Dérivés de l'ergot de seigle

En cas de traitement par les dérivés de l'ergot de seigle, certains antibiotiques macrolides administrés concomitamment ont précipité l'ergotisme. Il n'y a pas 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 (voir rubriques 4.3 et 4.5)

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

Contre-indiquées :

Alcaloïdes de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine), par extrapolation à partir de l'érythromycine, de la josamycine et de la clarithromycine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

Cisapride, par extrapolation à partir de l'érythromycine, de la josamycine et de la clarithromycine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (diminution du métabolisme hépatique du cisapride).

Déconseillées :

Agonistes dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, pergolide), par

Insuffisance rénale

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

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

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

Associations contre-indiquées

+ Cisapride

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

+ Colchicine

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales

+ Dihydroergotamine

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

+ Ergotamine

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

Associations déconseillées

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques :

extrapolation à partir de l'érythromycine, de la josamycine et de la clarithromycine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'agoniste dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

Nécessitant des précautions d'emploi :

Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'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 ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt.

(Bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide)

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Atorvastatine

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

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

+ Ciclosporine

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

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

+ Digoxine

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 (voir rubrique 4.4).

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 :

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Simvastatine

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

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

+ Antivitamines K

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

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

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

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

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse :

1^{er} trimestre :

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine

1^{er} trimestre :

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du 1^{er} 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^{ème} trimestre :

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

4.7 inexistant

4.8. Effets indésirables

Cutanéomuqueux et allergiques :

Rash, photosensibilité, arthralgies, urticaire, prurit, rarement oedème de

au cours du 1^{er} 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^{ème} trimestre :

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché par systèmes organes et fréquence. Les fréquences de groupe sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent

Quincke, réactions anaphylactiques. De rares cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés.

Gastro-intestinaux :

Nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée (rarement sévère), douleurs abdominales, pancréatite. De rares cas de colites pseudomembraneuses ont été rapportés.

Hépatiques :

Augmentation des enzymes hépatiques, réversible à l'arrêt du traitement. Rares cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique ayant rarement engagé le pronostic vital. Cependant, aucun lien de causalité n'a pu être établi. Des cas isolés d'hépatite cholestatique ont été rapportés.

Neurologiques :

Sensations vertigineuses. De rares cas de convulsions ont été rapportés.

Hématologiques :

Des cas isolés de thrombocytopénie ont été rapportés.

Psychiatriques :

De rares cas de comportement agressif, nervosité, agitation et anxiété ont été rapportés.

Génitaux :

Vaginite.

Auditifs :

De rares cas de troubles de l'audition avec acouphène ou surdité ont été rapportés.

($\geq 1/1000$ 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 :

	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
Infections et infestations			Candidose Infection vaginale Pneumonie Infection fongique Infection bactérienne Pharyngite Gastro-entérite Trouble respiratoire Rhinite Candidose buccale	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie Neutropénie Éosinophilie	
Affections du système immunitaire			Angio-œdème Hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie	
Affections psychiatriques			Nervosité Insomnie	Agitation

Généraux : Candidoses.

Affections du système nerveux		Céphalée	Sensation vertigineuse Somnolence Dysgueusie Paresthésie			Syncope Hypoesthésie Hyperactivité psychomotrice Anosmie Agueusie Parosmie Myasthénie rubrique
Affections oculaires			Troubles visuels			
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Troubles de l'oreille Vertiges			Troubles incluant l'acouphène
Affections cardiaques			Palpitations			Torsades de pointes Arythmie tachycardie ventriculaire Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8)
Affections vasculaires			Bouffée de chaleur			Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Épistaxis			

	Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Vomissements Douleur abdominale Nausées	Constipation Flatulence Dyspepsie Gastrite Dysphagie Distension abdominale Bouche sèche Éructation Ulcération buccale Ptyalisme			Pancréatite Décoloration de la langue
	Affections hépatobiliaires				Anomalie de la fonction hépatique Ictère cholestatique		Insuffisance hépatique (rarement mort) Hépatite Nécrose (voir rubrique 4.8)
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash Prurit Urticaire Dermatite Sécheresse cutanée Hyperhidrose	Réaction de photosensibilité		Syndrôme de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique Érythème multiforme
	Affections musculo-squelettiques et systémiques			Ostéoarthrite Myalgie Dorsalgie Cervicalgie			Arthralgie
	Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie Douleur rénale			Insuffisance rénale aiguë Néphrite
	Affections des organes de reproduction et du sein			Métrorragie Trouble testiculaire			

	Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème Asthénie Malaise Fatigue Œdème du visage Douleur thoracique Fièvre Douleur Œdème périphérique			

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

	intoxications			procédure	
--	---------------	--	--	-----------	--

4.9. Surdosage

Il n'existe pas de données à ce sujet. Conduite à tenir : Lavage gastrique et traitement symptomatique.

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.

4.9. Surdosage

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

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