

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clarithromycin Krka 250 mg comprimés pelliculés
Clarithromycin Krka 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

250 mg: Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de clarithromycine.
500 mg: Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de clarithromycine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

250 mg: comprimés pelliculés ovales, biconvexes, jaunes légèrement brunâtres, mesurant de 15 à 15,2 mm de long et 8 mm de large.

500 mg: comprimés pelliculés ovales, biconvexes, jaunes légèrement brunâtres, mesurant de 19,5 à 19,8 mm de long et 10 mm de large.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Clarithromycin Krka comprimés pelliculés est indiqué pour le traitement des infections bactériennes suivantes chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, lorsqu'elles sont causées par des bactéries sensibles à la clarithromycine (voir rubriques 4.4 et 5.1):

- Pharyngite bactérienne
- Pneumonie communautaire légère à modérée
- Sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de manière adéquate)
- Exacerbation aiguë de bronchite chronique
- Infections de la peau et des tissus mous de sévérité légère à modérée
- En association appropriée avec des schémas thérapeutiques antibactériens et un agent approprié de guérison des ulcères pour l'éradication de *Helicobacter pylori* chez les patients adultes souffrant d'ulcères associés à *Helicobacter pylori* (voir rubrique 4.2)

Il convient de tenir compte des recommandations officielles relatives à l'utilisation correcte des médicaments antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose de Clarithromycin Krka comprimés pelliculés dépend du type et de la sévérité de l'infection et doit être définie par le médecin dans chaque cas.

Patients souffrant d'infections des voies respiratoires, de la peau et des tissus mous:

Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)

La dose usuelle recommandée de clarithromycine chez l'adulte est d'un comprimé à 250 mg deux fois

PI_Text068463_ 1	– Updated:	Page 2 of 22
---------------------	------------	--------------

par jour. En cas d'infections plus sévères, la dose peut être augmentée à 500 mg deux fois par jour. La durée habituelle du traitement est de 6 à 14 jours.

Enfants de moins de 12 ans:

L'utilisation de clarithromycine en comprimés n'a pas été étudiée chez les enfants de moins de 12 ans. Les études cliniques chez des enfants de 6 mois à 12 ans ont été menées en utilisant une suspension pédiatrique de clarithromycine. Par conséquent, les enfants de moins de 12 ans doivent utiliser une suspension pédiatrique de clarithromycine (granulés pour suspension buvable).

Éradication de *H. pylori* chez les patients souffrant d'ulcères duodénaux (adultes):

La durée habituelle du traitement est de 6 à 14 jours.

Trithérapie:

Clarithromycine (500 mg) deux fois par jour et lansoprazole 30 mg deux fois par jour à administrer en association avec 1000 mg d'amoxicilline deux fois par jour.

Trithérapie:

Clarithromycine (500 mg) deux fois par jour et lansoprazole 30 mg deux fois par jour à administrer en association avec 400 mg de métronidazole deux fois par jour.

Trithérapie:

Clarithromycine (500 mg) deux fois par jour et oméprazole 40 mg une fois par jour à administrer en association avec 1000 mg d'amoxicilline deux fois par jour ou 400 mg de métronidazole deux fois par jour.

Trithérapie:

Clarithromycine (500 mg) deux fois par jour à administrer en association avec 1000 mg d'amoxicilline deux fois par jour et 20 mg d'oméprazole une fois par jour.

Bithérapie:

La dose usuelle de clarithromycine est de 500 mg trois fois par jour. La clarithromycine doit être administrée en association avec 40 mg d'oméprazole une fois par jour par voie orale. L'étude pivot a été réalisée avec 40 mg d'oméprazole une fois par jour pendant 28 jours. Des études de confirmation ont été réalisées avec 40 mg d'oméprazole une fois par jour pendant 14 jours.

Il convient de tenir compte des recommandations nationales pour l'éradication de *H. pylori*.

Patients âgés: Comme chez l'adulte.

Insuffisance rénale:

Chez les patients insuffisants rénaux chez qui la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, la dose de clarithromycine doit être réduite de moitié, soit 250 mg une fois par jour ou 250 mg deux fois par jour en cas d'infection plus sévère. Le traitement ne doit pas se poursuivre pendant plus de 14 jours chez ces patients.

Mode d'administration:

Le comprimé doit être avalé entier avec une quantité suffisante de liquide (par ex. un verre d'eau). Clarithromycin Krka comprimés pelliculés peut être administré avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'une hypersensibilité connue à la

PI_Text068463_1	– Updated:	Page 3 of 22
-----------------	------------	--------------

substance active, la clarithromycine, à d'autres macrolides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'administration concomitante de clarithromycine et d'ergotamine ou de dihydroergotamine est contre-indiquée, car cela peut entraîner une toxicité de l'ergot.

L'administration concomitante de clarithromycine et de midazolam par voie orale est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de clarithromycine et de l'une des substances actives suivantes est contre-indiquée: astémizole, cisapride, dompéridone, pimozide et terfénadine, en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies cardiaques, y compris tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointes (voir rubrique 4.4 et 4.5).

La clarithromycine ne doit pas être administrée aux patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT (allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis documenté) ou d'arythmies cardiaques ventriculaires, y compris de torsades de pointes, (voir rubriques 4.4 et 4.5).

La clarithromycine ne doit pas être administrée aux patients souffrant déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie ou hypomagnésémie, en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT).

L'administration concomitante de ticagrélor, ivabradine ou de ranolazine est contre-indiquée.

L'administration concomitante de clarithromycine et de lomitapide est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

La clarithromycine ne doit pas être utilisée en même temps que des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) qui sont largement métabolisés par le CYP3A4 (lovastatine ou simvastatine) en raison du risque accru de myopathie, y compris de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.5).

Comme les autres puissants inhibiteurs de CYP3A4, la clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients qui prennent de la colchicine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère associée à une insuffisance rénale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de toute thérapie antimicrobienne, telle que la clarithromycine, pour traiter une infection à *H. pylori* peut sélectionner des organismes résistants aux médicaments.

Avant de prescrire de la clarithromycine aux femmes enceintes, le médecin doit soigneusement mettre en balance les bénéfices et les risques, en particulier au cours des trois premiers mois de la grossesse (voir rubrique 4.6).

La prudence est recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

La clarithromycine est principalement métabolisée par le foie. Par conséquent, la prudence est requise lors de l'administration de cet antibiotique à des patients souffrant d'insuffisance hépatique. Il convient également d'être prudent lors de l'administration de clarithromycine à des patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.2).

Une dysfonction hépatique, y compris une augmentation des enzymes hépatiques et une hépatite hépatocellulaire et / ou cholestatique, avec ou sans ictère, a été rapportée avec la clarithromycine. Cette dysfonction hépatique peut être sévère et est généralement réversible. Des cas d'insuffisance hépatique fatale (voir rubrique 4.8) ont été rapportés. Certains patients peuvent avoir une maladie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques. Il convient de conseiller à ces patients d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin en cas d'apparition de signes et symptômes de maladie hépatique tels qu'anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou sensibilité abdominale.

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été décrits suite à l'administration de presque tous les agents antibactériens, y compris les macrolides, et leur sévérité peut aller de modéré à menaçant le pronostic vital. Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* ont été rapportés lors de l'utilisation de presque tous les agents antibactériens, y compris la clarithromycine, et leur sévérité peut varier d'une diarrhée modérée à une colite fatale. Le traitement par des agents antibactériens altère la flore naturelle du côlon, ce qui peut entraîner une prolifération excessive de *Clostridium difficile*. Un diagnostic de diarrhée associée à *Clostridium difficile* doit être envisagé chez tous les patients qui présentent de la diarrhée suite à l'utilisation d'antibiotiques. Un relevé attentif des antécédents médicaux est nécessaire car des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* survenant plus de deux mois après l'administration des agents antibactériens ont été rapportés. Par conséquent, l'arrêt du traitement par la clarithromycine doit être envisagé quelle que soit l'indication. Il convient d'effectuer des analyses microbiologiques et d'instaurer un traitement adéquat. Les antipéristaltiques doivent être évités.

Après la mise sur le marché du médicament, des cas de toxicité de la colchicine ont été rapportés suite à l'utilisation concomitante de colchicine et de clarithromycine, en particulier chez les patients âgés; certains de ces cas concernaient des patients insuffisants rénaux. Des décès sont survenus chez certains de ces patients (voir rubrique 4.5). L'administration concomitante de colchicine et de clarithromycine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La prudence est recommandée lors d'administration concomitante de clarithromycine et de triazolobenzodiazépines telles que le triazolam et le midazolam (voir rubrique 4.5).

La prudence est recommandée lors d'administration concomitante de clarithromycine et d'autres médicaments ototoxiques, en particulier les aminoglycosides. Une surveillance des fonctions vestibulaire et auditive doit être instaurée pendant et après le traitement.

Événements cardio-vasculaires

Une prolongation de l'intervalle QT, reflétant des effets sur la repolarisation cardiaque entraînant un risque de développer une arythmie cardiaque et une torsade de pointes, a été observée chez des patients traités par macrolides, dont la clarithromycine (voir rubrique 4.8). En raison d'un risque accru d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires (y compris les torsades de pointes), l'utilisation de la clarithromycine est contre-indiquée: chez les patients prenant de l'astémizole, du cisapride, de la dompéridone, du pimozide et de la terfénadine; chez les patients souffrant d'hypokaliémie; et chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT ou d'arythmie cardiaque ventriculaire (voir rubrique 4.3).

De plus, la clarithromycine doit être utilisée avec prudence dans les cas suivants:

- Patients souffrant de maladie coronaire, d'insuffisance cardiaque sévère, de troubles de la conduction ou de bradycardie cliniquement significative.
- Patients prenant simultanément d'autres médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT autres que ceux contre-indiqués.

Les études épidémiologiques s'intéressant au risque d'effets indésirables cardiovasculaires des macrolides ont fourni des résultats variables. Certaines études observationnelles ont mis en évidence un risque rare de survenue à court terme d'arythmies, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire associé aux macrolides, y compris à la clarithromycine. Lors de la prescription de clarithromycine, ces résultats doivent être mis en balance avec les bénéfices du traitement.

Pneumonie: En raison de la résistance émergente de *Streptococcus pneumoniae* aux macrolides, il est important d'effectuer des tests de sensibilité en cas de prescription de clarithromycine pour traiter une pneumonie communautaire. En cas de pneumonie nosocomiale, la clarithromycine doit être utilisée en association avec d'autres antibiotiques appropriés.

Infections de la peau et des tissus mous de sévérité légère à modérée: Ces infections sont principalement causées par *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*. Ces deux espèces bactériennes peuvent être résistantes aux macrolides. Par conséquent, il est important de procéder à des tests de sensibilité. Lorsque l'utilisation d'antibiotiques de la classe des bêta-lactamines est impossible (par exemple en cas d'allergie), d'autres antibiotiques tels que la clindamycine peuvent être le médicament de premier choix. À l'heure actuelle, les macrolides ne sont sensés intervenir dans certaines infections de la peau et des tissus mous comme les infections à *Corynebacterium minutissimum*, l'acné vulgaire et l'érysipèle que lorsque le traitement par une pénicilline n'est pas possible.

En cas de réactions d'hypersensibilité aiguë sévères, telles qu'anaphylaxie, purpura de Henoch-Schönlein, réactions indésirables cutanées sévères (par exemple, pustulose exanthématique aiguë généralisée, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et syndrome DRESS [syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éruption cutanée, éosinophilie et symptômes systémiques]), arrêter immédiatement le traitement par la clarithromycine et instaurer de toute urgence un traitement approprié.

La clarithromycine doit être utilisée avec prudence en cas d'administration concomitante avec des médicaments inducteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines): L'utilisation concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit de la clarithromycine avec d'autres statines. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients prenant de la clarithromycine et des statines. Les patients doivent être surveillés pour les signes et symptômes de myopathie. Dans les situations où il est impossible d'éviter l'utilisation concomitante de clarithromycine et de statines, il est recommandé de prescrire la plus faible dose possible de la statine. L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme du CYP3A (par exemple la fluvastatine) peut être envisagée (voir rubrique 4.5).

Hypoglycémiant oraux/Insuline: L'utilisation concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiant oraux (tels que les sulfonylurées) et/ou d'insuline peut induire une hypoglycémie significative. Un monitoring attentif de la glycémie est recommandé (voir rubrique 4.5).

Anticoagulants oraux: Lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de warfarine, il existe un risque d'hémorragies sévères et d'augmentation significative du rapport international normalisé (INR) et du temps de Quick (voir rubrique 4.5). L'INR et le temps de Quick doivent être fréquemment contrôlés chez les patients qui reçoivent simultanément de la clarithromycine et des anticoagulants oraux (voir rubrique 4.5).

Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de la clarithromycine avec des anticoagulants oraux directs tels que dabigatran, rivaroxaban, apixaban et édoxaban en particulier chez les patients présentant un risque élevé de saignement (voir rubrique 4.5).

Tout comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation à long terme peut entraîner une colonisation par un nombre accru de bactéries et de champignons non sensibles. En cas de surinfection, instaurer un traitement approprié.

Se montrer également attentif à la possibilité de résistance croisée entre la clarithromycine et d'autres antibiotiques macrolides, ainsi que la lincomycine et la clindamycine.

Sodium:

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'utilisation des médicaments suivants est strictement contre-indiquée en raison de la possibilité d'effets graves liés à des interactions médicamenteuses:

Astémizole, cisapride, dompéridone, pimozide et terfénadine

Des taux élevés de cisapride ont été rapportés chez des patients prenant simultanément de la clarithromycine et du cisapride. Il peut en résulter un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, notamment tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsade de pointes. Des effets similaires ont été observés chez des patients prenant simultanément de la clarithromycine et du pimozide (voir rubrique 4.3).

Il a été rapporté que les macrolides altèrent le métabolisme de la terfénadine, entraînant une augmentation des taux de terfénadine, ce qui a parfois été associé à des arythmies cardiaques telles qu'allongement de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointes (voir rubrique 4.3). Dans une étude portant sur 14 volontaires en bonne santé, l'administration concomitante de clarithromycine et de terfénadine a provoqué un doublement ou un triplement de la concentration sérique du métabolite acide de la terfénadine et un allongement de l'intervalle QT, ce qui ne s'est traduit par aucun effet clinique décelable. Des effets similaires ont été observés lors d'administration concomitante d'astémizole et d'autres macrolides.

Ergotamine/dihydroergotamine

Les rapports de pharmacovigilance indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et d'ergotamine ou de dihydroergotamine a été associée à une toxicité aiguë de l'ergot caractérisée par des spasmes vasculaires et une ischémie des extrémités et d'autres tissus, y compris le système nerveux central. L'administration concomitante de clarithromycine et de ces médicaments est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Midazolam oral

Lorsque le midazolam a été co-administré avec des comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), l'ASC du midazolam a été multipliée par 7 après l'administration orale de midazolam. L'administration concomitante de midazolam et de clarithromycine par voie orale est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (statines)

L'utilisation concomitante de clarithromycine avec la lovastatine ou la simvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) car ces statines sont largement métabolisées par le CYP3A4 et un traitement concomitant par la clarithromycine augmente leur concentration plasmatique, ce qui accroît le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients prenant simultanément de la clarithromycine et ces statines. S'il est impossible d'éviter le traitement par clarithromycine, le traitement par la lovastatine ou la simvastatine doit être

PI_Text068463_1	– Updated:	Page 7 of 22
-----------------	------------	--------------

interrompu pendant toute la durée du traitement.

La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit de la clarithromycine avec des statines. Dans les situations où il est impossible d'éviter l'utilisation concomitante de clarithromycine et de statines, il est recommandé de prescrire la plus faible dose possible de la statine. L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme du CYP3A (par exemple la fluvastatine) peut être envisagée. Les patients doivent être surveillés pour les signes et symptômes de myopathie.

L'administration concomitante de clarithromycine et de lomitapide est contre-indiquée en raison de la possibilité d'augmentation importante des transaminases (voir rubrique 4.3).

Effets d'autres médicaments sur la clarithromycine

Les médicaments inducteurs du CYP3A (par exemple rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis) peuvent induire le métabolisme de la clarithromycine. Cela peut aboutir à des concentrations subthérapeutiques de clarithromycine engendrant une diminution de l'efficacité. En outre, il peut être nécessaire de surveiller les concentrations plasmatiques de l'inducteur du CYP3A, qui pourraient augmenter en raison de l'inhibition du CYP3A par la clarithromycine (voir aussi les informations produit correspondantes pour l'inhibiteur du CYP3A4 administré). L'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine engendre une augmentation de la concentration sérique de rifabutine et une diminution de la concentration sérique de clarithromycine associée à un risque accru d'uvéïte.

Les médicaments suivants sont connus pour influencer les concentrations circulantes de clarithromycine ou suspectés de les influencer; il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de la clarithromycine ou d'envisager d'autres traitements.

Éfavirenz, névirapine, rifampicine, rifabutine et rifapentine

Les inducteurs puissants du système métabolique du cytochrome P450, tels que l'éfavirenz, la névirapine, la rifampicine, la rifabutine et la rifapentine, peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine et donc diminuer les concentrations plasmatiques de clarithromycine, tout en augmentant celles de la 14-OH-clarithromycine, un métabolite qui est également microbiologiquement actif. Comme l'activité microbiologique de la clarithromycine et celle de la 14-OH-clarithromycine sont différentes pour différentes bactéries, l'effet thérapeutique souhaité peut être diminué lors d'administration concomitante de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques.

Étravirine

L'exposition à la clarithromycine est diminuée par l'étravirine; néanmoins, les concentrations de la 14-OH-clarithromycine, le métabolite actif, sont augmentées. Comme la 14-OH-clarithromycine a une activité réduite vis-à-vis du complexe *Mycobacterium avium*, l'activité globale vis-à-vis de cet agent pathogène peut se trouver modifiée; des alternatives à la clarithromycine doivent donc être envisagées pour le traitement de l'infection par le complexe *Mycobacterium avium*.

Fluconazole

L'administration concomitante de 200 mg par jour de fluconazole et de 500 mg de clarithromycine deux fois par jour chez 21 volontaires en bonne santé a entraîné une augmentation de la concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre (C_{min}) et de l'aire sous la courbe (ASC) de la clarithromycine de respectivement 33% et 18%. Les concentrations à l'équilibre du métabolite actif 14-OH-clarithromycine ne sont pas significativement affectées par l'administration concomitante de fluconazole. Aucun ajustement de la dose de clarithromycine n'est nécessaire.

Ritonavir

Une étude pharmacocinétique a démontré que l'administration concomitante de 200 mg de ritonavir

PI_Text068463_1	– Updated:	Page 8 of 22
-----------------	------------	--------------

toutes les huit heures et de 500 mg de clarithromycine toutes les 12 heures entraîne une forte inhibition du métabolisme de la clarithromycine. La C_{max} de la clarithromycine augmentait de 31%, sa C_{min} de 182% et son ASC de 77% lors d'administration concomitante de ritonavir. Une inhibition presque complète de la formation de 14-OH-clarithromycine a été constatée. En raison de la large marge thérapeutique de la clarithromycine, une diminution de la posologie n'est probablement pas nécessaire chez les patients ayant une fonction rénale normale. Par contre, chez les patients insuffisants rénaux, il convient d'envisager les ajustements posologiques suivants: chez les patients présentant une CL_{CR} de 30 à 60 ml/min, réduire de 50% la dose de clarithromycine; chez les patients présentant une $CL_{CR} < 30$ ml/min, réduire de 75% la dose de clarithromycine. En cas d'administration concomitante de ritonavir, ne pas administrer des doses de clarithromycine supérieures à 1 g par jour.

Des ajustements posologiques similaires doivent être envisagés chez les patients dont la fonction rénale est diminuée lorsque le ritonavir est utilisé en tant que potentialisateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH, notamment l'atazanavir et le saquinavir (voir rubrique ci-dessous, Interactions médicamenteuses bidirectionnelles).

Effet de la clarithromycine sur d'autres médicaments

Interactions basées sur le CYP3A

L'administration concomitante de clarithromycine, qui est un inhibiteur connu du CYP3A, et d'un médicament principalement métabolisé par le CYP3A peut être associée à une augmentation des concentrations médicamenteuses, ce qui peut augmenter ou prolonger tant les effets thérapeutiques que les effets indésirables du médicament concomitant.

L'utilisation de la clarithromycine est contre-indiquée chez les patients recevant les substrats du CYP3A astémizole, cisapride, dompéridone, pimozone et terféndine en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies cardiaques, notamment de tachycardie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire et de torsades de pointes (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'utilisation de la clarithromycine est également contre-indiquée avec les alcaloïdes de l'ergot, le midazolam par voie orale, les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase métabolisés principalement par le CYP3A4 (par exemple la lovastatine et la simvastatine), la colchicine, le ticagrélor, l'ivabradine et la ranolazine (voir rubrique 4.3).

La prudence est requise si la clarithromycine est co-administrée avec d'autres médicaments connus pour être des substrats enzymatiques du CYP3A, en particulier si le substrat du CYP3A a une marge de sécurité étroite (par exemple la carbamazépine) et / ou si le substrat est largement métabolisé par cette enzyme. Des ajustements posologiques peuvent être envisagés et, si possible, les concentrations sériques de médicaments principalement métabolisés par le CYP3A doivent être étroitement surveillées chez les patients recevant simultanément de la clarithromycine. Les médicaments ou les classes de médicaments connus ou suspectés d'être métabolisés par la même isoenzyme CYP3A comprennent (mais cette liste n'est pas exhaustive) l'alprazolam, la carbamazépine, le cilostazole, la ciclosporine, le disopyramide, l'ibrutinib, la méthylprednisolone, le midazolam (intraveineux), l'oméprazole, les anticoagulants oraux par exemple warfarine, rivaroxaban, apixaban), antipsychotiques atypiques (par exemple quétiapine), quinidine, rifabutine, sildénafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam et vinblastine.

Les médicaments qui interagissent par le même mécanisme mais par d'autres isoenzymes du système du cytochrome P450 sont notamment la phénytoïne, la théophylline et le valproate.

Anticoagulants oraux directs (AOD)

L'AODs dabigatran et édoxaban sont des substrats pour le transporteur d'efflux P-gp. Le rivaroxaban et l'apixaban sont métabolisés via le CYP3A4 et sont également des substrats de la P-gp. Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de la clarithromycine avec ces

PI_Text068463_1	– Updated:	Page 9 of 22
-----------------	------------	--------------

agents en particulier chez les patients présentant un risque élevé de saignement (voir rubrique 4.4).

Antiarythmiques

Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas de torsades de pointes ont été rapportés lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de quinidine ou de disopyramide. Il convient de contrôler l'allongement de l'intervalle QT au moyen d'électrocardiogrammes lors d'administration concomitante de clarithromycine et de ces médicaments. Les concentrations sériques de quinidine et de disopyramide doivent être contrôlées au cours du traitement par la clarithromycine.

Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas d'hypoglycémie ont été rapportés lors d'administration concomitante de clarithromycine et de disopyramide. La glycémie doit par conséquent être surveillée pendant l'administration concomitante de clarithromycine et de disopyramide.

Hydroxychloroquine et chloroquine

La clarithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant ces médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT en raison du risque potentiel d'induire une arythmie cardiaque et des événements cardiovasculaires indésirables graves.

Hypoglycémisants oraux/Insuline

Avec certains médicaments hypoglycémisants tels que le natéglinide et le répaglinide, l'inhibition de l'enzyme CYP3A4 par la clarithromycine peut être impliquée et pourrait induire une hypoglycémie en cas d'utilisation concomitante. Un monitoring attentif de la glycémie est recommandé.

Oméprazole

De la clarithromycine (500 mg toutes les 8 heures) a été administrée en association avec de l'oméprazole (40 mg par jour) à des sujets adultes en bonne santé. Les concentrations plasmatiques d'oméprazole à l'état d'équilibre ont augmenté (augmentation de C_{max} , AUC_{0-24} , et $t_{1/2}$ de respectivement 30%, 89%, et 34%) suite à l'administration concomitante de clarithromycine. La valeur moyenne sur 24 heures du pH gastrique était de 5,2 lorsque l'oméprazole était administré seul et de 5,7 lorsqu'il était administré en même temps que la clarithromycine.

Sildénafil, tadalafil et vardénafil

Chacun de ces inhibiteurs de la phosphodiesterase est métabolisé, au moins en partie, par le CYP3A et il est possible que le CYP3A soit inhibé par l'administration concomitante de clarithromycine. Il est probable que l'administration concomitante de clarithromycine et de sildénafil, de tadalafil ou de vardénafil entraîne une augmentation de l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiesterase. Il convient d'envisager une réduction de la posologie du sildénafil, du tadalafil et du vardénafil lorsque ces médicaments sont administrés en même temps que de la clarithromycine.

Théophylline, carbamazépine

Les résultats des études cliniques montrent une augmentation modérée mais statistiquement significative ($p \leq 0,05$) des taux de théophylline ou de carbamazépine circulante lors de l'administration concomitante d'un de ces médicaments et de clarithromycine. Une réduction de dose doit éventuellement être envisagée.

Toltérodine

La principale voie métabolique de la toltérodine est l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6). Toutefois, dans un sous-groupe de la population dépourvu de CYP2D6, la voie métabolique identifiée passe par le CYP3A. Dans ce sous-groupe de la population, l'inhibition du CYP3A engendre une augmentation significative des concentrations sériques de toltérodine. Une réduction de la dose de toltérodine peut s'avérer nécessaire en présence d'inhibiteurs du CYP3A tels que la clarithromycine pour cette population de faibles métaboliseurs du CYP2D6.

Triazolobenzodiazépines (par ex. alprazolam, midazolam, triazolam)

Lors d'administration concomitante de midazolam et de clarithromycine comprimés (500 mg deux fois par jour), l'ASC du midazolam était augmentée de 2,7 fois après administration intraveineuse de midazolam. En cas d'administration intraveineuse de midazolam en même temps que de la clarithromycine, le patient doit être étroitement surveillé pour permettre un ajustement posologique. L'administration de midazolam par voie oromucosale, qui pourrait contourner l'élimination pré-systémique du médicament, entraînera probablement une interaction similaire à celle observée après l'administration de midazolam par voie intraveineuse plutôt que l'administration orale. Les mêmes précautions s'appliquent également aux autres benzodiazépines qui sont métabolisées par le CYP3A, notamment le triazolam et l'alprazolam.

Pour les benzodiazépines non dépendantes du CYP3A pour leur élimination (témazépam, nitrazépam, lorazépam), une interaction cliniquement importante avec la clarithromycine est peu probable. Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas d'interactions médicamenteuses et d'effets sur le système nerveux central (par ex. somnolence et confusion) ont été rapportés lors d'administration concomitante de clarithromycine et de triazolam. Il est conseillé de surveiller le patient afin de détecter tout effet pharmacologique sur le système nerveux central.

Corticostéroïdes

Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine avec des corticostéroïdes systémiques et inhalés qui sont principalement métabolisés par le CYP3A en raison du risque d'exposition systémique accrue aux corticostéroïdes. En cas d'utilisation concomitante, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter les effets indésirables systémiques des corticostéroïdes.

Autres interactions médicamenteuses

Colchicine

La colchicine est un substrat du CYP3A et de la glycoprotéine P (Pgp) transporteur d'efflux. La clarithromycine et les autres macrolides sont des inhibiteurs connus du CYP3A et de la Pgp. Lors d'administration concomitante de clarithromycine et de colchicine, l'inhibition de la Pgp et/ou du CYP3A par la clarithromycine peut engendrer une augmentation de l'exposition à la colchicine (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Aminoglycosides

La prudence est recommandée lors d'administration concomitante de clarithromycine et d'autres médicaments ototoxiques, en particulier les aminoglycosides (voir rubrique 4.4).

Digoxine

On pense que la digoxine est un substrat de la glycoprotéine P transporteuse d'efflux (Pgp). On sait que la clarithromycine inhibe la Pgp. Lors d'administration concomitante de clarithromycine et de digoxine, l'inhibition de la Pgp par la clarithromycine peut engendrer une augmentation de l'exposition à la digoxine. Des cas d'élévation des concentrations sériques de digoxine chez des patients recevant simultanément de la clarithromycine et de la digoxine ont également été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance. Certains patients ont présenté des signes cliniques de toxicité de la digoxine, notamment des arythmies potentiellement fatales. Il convient de contrôler attentivement les concentrations sériques de digoxine lors de l'administration concomitante de digoxine et de clarithromycine.

Zidovudine

L'administration simultanée par voie orale de comprimés de clarithromycine et de zidovudine à des patients adultes infectés par le VIH peut entraîner une diminution des concentrations de zidovudine à l'état d'équilibre. Comme la clarithromycine semble interférer avec l'absorption de la zidovudine administrée simultanément par voie orale, il est possible d'éviter en grande partie cette interaction en

PI_Text068463_1	– Updated:	Page 11 of 22
-----------------	------------	---------------

espaçant les doses de clarithromycine et de zidovudine de façon à respecter un intervalle de 4 heures entre chaque médicament. Cette interaction ne semble pas survenir chez les patients pédiatriques infectés par le VIH qui prennent une suspension de clarithromycine en association avec la zidovudine ou la didéoxynosine. Elle est peu probable lorsque la clarithromycine est administrée par perfusion intraveineuse.

Phénytoïne et valproate

Des cas d'interactions entre des inhibiteurs du CYP3A, y compris la clarithromycine, et des médicaments dont on ne pensait pas qu'ils étaient métabolisés par le CYP3A (par ex. phénytoïne et valproate), ont été rapportés spontanément ou ont fait l'objet de publications. Il est recommandé de déterminer la concentration sérique de ces médicaments en cas d'administration concomitante avec la clarithromycine. Une élévation des concentrations sériques a été rapportée.

Interactions médicamenteuses bidirectionnelles

Atazanavir

La clarithromycine et l'atazanavir sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A et des interactions médicamenteuses bidirectionnelles ont été mises en évidence. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et d'atazanavir (400 mg une fois par jour) a doublé l'exposition à la clarithromycine et a entraîné une diminution de 70% de l'exposition à la 14-OH-clarithromycine et une augmentation de 28 % de l'ASC de l'atazanavir. En raison de la large marge thérapeutique de la clarithromycine, une diminution de la posologie n'est probablement pas nécessaire chez les patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), la dose de clarithromycine doit être réduite de 50%. Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, la dose de clarithromycine doit être réduite de 75% au moyen d'une formulation de clarithromycine appropriée.

Il convient de ne pas administrer des doses de clarithromycine supérieures à 1000 mg par jour en association avec des inhibiteurs de la protéase.

Antagonistes du calcium

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de clarithromycine et d'antagonistes du calcium métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. vérapamil, amlodipine, diltiazem) en raison du risque d'hypotension. Les concentrations plasmatiques de clarithromycine et des antagonistes du calcium peuvent augmenter en raison de l'interaction. Une hypotension, des bradyarythmies et une acidose lactique ont été observées chez des patients prenant simultanément de la clarithromycine et du vérapamil.

Itraconazole

La clarithromycine et l'itraconazole sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, ce qui donne lieu à une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole, tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. Les patients qui reçoivent un traitement concomitant par l'itraconazole et la clarithromycine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet pharmacologique accru ou prolongé.

Saquinavir

La clarithromycine et le saquinavir sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A et des interactions médicamenteuses bidirectionnelles ont été mises en évidence. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (capsules molles en gélatine, 1200 mg trois fois par jour) chez 12 volontaires en bonne santé a induit une ASC à l'état d'équilibre et des valeurs de C_{max} de saquinavir supérieures de 177% et 187% à celles observées avec le saquinavir seul. L'ASC et les valeurs de C_{max} de la clarithromycine étaient environ 40% plus élevées que celles

PI_Text068463_ 1	– Updated:	Page 12 of 22
---------------------	------------	---------------

observées avec la clarithromycine seule. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque les deux médicaments sont coadministrés pendant une période limitée aux doses/formulations étudiées. Les observations tirées des études d'interaction médicamenteuse utilisant la formulation sous forme de capsule molle en gélatine peuvent ne pas être représentatives des effets observés lors de l'utilisation de la gélule en gélatine de saquinavir. Les observations tirées des études d'interaction médicamenteuse portant sur le saquinavir seul peuvent ne pas être représentatives des effets observés avec le traitement par saquinavir/ritonavir. En cas d'administration concomitante de ritonavir, il convient de tenir compte des effets potentiels du ritonavir sur la clarithromycine (voir rubrique 4.5: Ritonavir).

Les patientes qui prennent des contraceptifs oraux doivent être prévenues qu'en cas de diarrhée, de vomissements ou de saignements intermenstruels, il existe un risque d'échec contraceptif.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de l'utilisation de clarithromycine pendant la grossesse n'a pas été établie. Sur la base des résultats variables obtenus lors des études chez l'animal et des données cliniques disponibles chez l'homme, on ne peut pas exclure la possibilité d'effets néfastes sur le développement embryo-fœtal. Certaines études observationnelles évaluant l'exposition à la clarithromycine pendant le premier et le deuxième trimestre ont rapporté un risque accru de fausse couche comparativement à la non-utilisation d'antibiotiques ou à l'utilisation d'autres antibiotiques pendant la même période. Les études épidémiologiques disponibles sur le risque de malformations congénitales importantes lors de l'utilisation de macrolides incluant la clarithromycine pendant la grossesse fournissent des résultats contradictoires. Par conséquent, l'utilisation pendant la grossesse n'est recommandée que moyennant une évaluation attentive des bénéfices par rapport aux risques.

Allaitement

La sécurité de l'utilisation de clarithromycine pendant l'allaitement n'a pas été établie. La clarithromycine est excrétée dans le lait maternel humain en petites quantités. Il a été estimé qu'un nourrisson nourri exclusivement au sein recevrait environ 1,7 % de la dose maternelle de clarithromycine, ajustée en fonction du poids.

Fertilité

Chez le rat, les études de fertilité n'ont montré aucun signe d'effets nocifs (voir rubrique 5.3).

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

Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet de la clarithromycine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La possibilité d'étourdissements, de vertige, de confusion et de désorientation pouvant survenir avec le médicament doit être prise en compte avant que les patients ne conduisent un véhicule ou n'utilisent des machines.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement par la clarithromycine parmi les populations adulte et pédiatrique sont des douleurs abdominales, de la diarrhée, des nausées, des vomissements et une altération du goût. Ces réactions indésirables sont généralement d'intensité légère et correspondent au profil de sécurité connu des antibiotiques macrolides (voir point b de la rubrique 4.8).

Dans les essais cliniques, on n'a pas observé de différence significative en termes d'incidence de ces effets indésirables gastro-intestinaux entre la population de patients avec ou sans infection

PI_Text068463_ 1	– Updated:	Page 13 of 22
---------------------	------------	---------------

mycobactérienne préexistante.

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau suivant reprend les effets indésirables rapportés lors des études cliniques et issus de l'expérience après la mise sur le marché pour la clarithromycine sous forme de comprimés à libération immédiate, de granulés pour suspension buvable, de poudre pour solution injectable, de comprimés à libération prolongée et de comprimés à libération modifiée.

Les réactions considérées comme étant au moins potentiellement liées à l'administration de clarithromycine sont présentées par classe de système d'organes et par fréquence selon la convention suivante:

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité lorsque la gravité a pu être évaluée.

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Infections et infestations			Cellulite ¹ , candidose, gastro-entérite ² , infection ³ , infection vaginale	Colite pseudomembraneuse, érysipèle
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie, neutropénie ⁴ , thrombocytémie ³ , éosinophilie ⁴	Agranulocytose, thrombopénie
Affections du système immunitaire⁵			Réaction anaphylactoïde ¹ , hypersensibilité	Réaction anaphylactique, œdème angioneurotique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie, diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques		Insomnie	Anxiété, nervosité ³	Trouble psychotique, état de confusion ⁵ , dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucination, rêves anormaux, réactions maniaques
Affections du système nerveux		Dysgueusie, maux de tête,	Perte de conscience ¹ , dyskinésie ¹ , étourdissements, somnolence ⁵ , tremblements	Convulsion, ageusie, parosmie, anosmie, paresthésies

Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige, troubles de l'audition, acouphène	Surdité
Affections cardiaques			Arrêt cardiaque ¹ , fibrillation auriculaire ¹ , allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, extrasystoles ¹ , palpitations	Torsade de pointes, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire
Affections vasculaires		Vasodilatation ¹		Hémorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme ¹ , épistaxis ² , embolie pulmonaire ¹	
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, vomissements, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales	C�sophagite ¹ , reflux gastro- œsophagien ² , gastrite, proctalgie ² , stomatite, glossite, distension abdominale ⁴ , constipation, sécheresse buccale, éructations, flatulence	Pancréatites aiguë, anomalie de coloration de la langue, anomalie de coloration des dents
Affections hépatobiliaires		Anomalies des tests de la fonction hépatique	Chol�stase ⁴ , hépatite ⁴ , élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gamma-glutamyltransférase ⁴	Insuffisance hépatique, ictère hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		éruption cutanée, hyperhydrose	Dermatite bulleuse ¹ , prurit, urticaire, éruption cutanée maculo-papuleuse ³	Effets indésirables cutanés sévères (SCAR) (par exemple, pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP)), syndrome de Stevens- Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome DRESS (�ruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques), acné
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Spasmes musculaires ³ , raideur musculaire ¹ , myalgies ²	Rhabdomyolyse ^{2, 6} , myopathie
Affections du rein et			élévation de la créatinine	Insuffisance rénale,

des voies urinaires			sanguine ¹ , élévation de l'urée sanguine ¹	néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Phlébite au site d'injection ¹	Douleur au site d'injection ¹ , inflammation au site d'injection ¹	Malaise ⁴ , pyrexie ³ , asthénie, douleur au niveau de la poitrine ⁴ , frissons ⁴ , fatigue ⁴	
Investigations			Rapport albumine/globuline anormal ¹ , élévation de la phosphatase alcaline sanguine ⁴ , élévation de la lactate déshydrogénase sanguine ⁴	Élévation du rapport international normalisé, allongement du temps de Quick, coloration anormale des urines

¹ Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation poudre pour solution injectable

² Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation comprimés à libération prolongée

³ Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation granulés pour suspension buvable

⁴ Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation comprimés à libération immédiate

^{5,6}, voir point c)

** Comme les événements indésirables sont signalés de manière volontaire dans une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable leur fréquence ni d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament. L'exposition des patients est estimée à plus de 1 milliard de patients-jours de traitement pour la clarithromycine.*

c. Description de certains effets indésirables

La phlébite au site d'injection, la douleur au site d'injection, la douleur veineuse au site d'injection et l'inflammation au site d'injection sont spécifiques de la formulation intraveineuse de la clarithromycine.

Dans certains des rapports de rhabdomyolyse, la clarithromycine avait été administrée de manière concomitante avec des statines, des fibrates, de la colchicine ou de l'allopurinol (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas d'interactions médicamenteuses et d'effets sur le système nerveux central (par ex. somnolence et confusion) ont été rapportés lors d'administration concomitante de clarithromycine et de triazolam. Il est conseillé de surveiller le patient afin de détecter tout effet pharmacologique sur le système nerveux central (voir rubrique 4.5).

On a décrit de rares cas de présence de comprimés à libération prolongée de clarithromycine dans les selles, dont beaucoup se sont produits chez des patients souffrant de troubles gastro-intestinaux anatomiques (notamment iléostomie ou de colostomie) ou fonctionnels avec raccourcissement du temps de transit gastro-intestinal. Dans plusieurs de ces rapports, les résidus de comprimés sont apparus lors de diarrhée. Il est conseillé de faire passer les patients qui constatent la présence de résidus de comprimés dans les selles et chez qui l'on n'observe aucune amélioration de leur maladie à une autre formulation de clarithromycine (par exemple suspension) ou à un autre antibiotique.

Population particulière: Effets indésirables chez les patients immunodéprimés (voir point e)

d. Population pédiatrique

Les études cliniques chez des enfants de 6 mois à 12 ans ont été menées en utilisant une suspension pédiatrique de clarithromycine. Par conséquent, les enfants de moins de 12 ans doivent utiliser la clarithromycine sous forme de suspension pédiatrique.

PI_Text068463_1	– Updated:	Page 16 of 22
-----------------	------------	---------------

La fréquence, le type et l'intensité des effets indésirables chez les enfants devraient être identiques à ceux observés chez les adultes.

e. Autres populations particulières

Patients immunodéprimés

Chez les patients atteints du sida, ou d'une autre immunodéficience qui sont traités par de fortes doses de clarithromycine pendant de longues périodes pour une infection mycobactérienne, il est souvent difficile de distinguer les effets indésirables éventuellement attribuables à l'administration de clarithromycine des signes sous-jacents de la maladie due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou à une maladie intercurrente.

Chez les patients adultes, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées par les patients traités par des doses journalières totales de 1000 mg et 2000 mg de clarithromycine étaient: nausées, vomissements, perversion du goût, douleur abdominale, diarrhée, éruption cutanée, flatulence, céphalées, constipation, trouble de l'audition, élévation de la transaminase glutamo-oxaloacétique sérique (SGOT) et de la transaminase glutamo-pyruvique sérique (SGPT). Les autres événements peu fréquents étaient notamment dyspnée, insomnie et sécheresse buccale. Les incidences étaient comparables chez les patients traités par 1000 mg et 2000 mg mais ces effets étaient généralement environ 3 à 4 fois plus fréquents chez les patients qui recevaient des doses journalières totales de 4000 mg de clarithromycine.

Chez ces patients immunodéprimés, les valeurs de laboratoire ont été évaluées sur la base d'une analyse des valeurs fortement anormales (à savoir au-delà de la valeur limite supérieure ou inférieure) pour le dosage spécifié. Sur la base de ces critères, environ 2 à 3% des patients recevant 1000 mg ou 2000 mg de clarithromycine par jour présentait des valeurs fortement anormales de SGOT et SGPT et un nombre anormalement faible de globules blancs et de plaquettes. Un plus faible pourcentage de patients de ces deux groupes posologiques présentait également une augmentation du taux sanguin d'azote uréique. Une légère augmentation de l'incidence de valeurs anormales a été notée chez les patients recevant 4000 mg par jour pour tous les paramètres, à l'exception des globules blancs.

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 fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes:

Les cas rapportés indiquent que l'ingestion de quantités importantes de clarithromycine peut induire des symptômes gastro-intestinaux. Un patient ayant des antécédents de trouble bipolaire a ingéré huit grammes de clarithromycine et a présenté une altération de l'état mental, un comportement paranoïde, une hypokaliémie et une hypoxémie.

Traitement:

Les réactions indésirables accompagnant un surdosage doivent être traitées par l'élimination rapide du médicament non absorbé et par des mesures de soutien. Comme pour les autres macrolides il est peu probable que la concentration sérique de clarithromycine soit sensiblement affectée par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antibactériens à usage systémique, macrolides, Code ATC: J01FA09.

Mécanisme d'action:

La clarithromycine est un antibiotique faisant partie du groupe des macrolides. Elle exerce son activité antibactérienne en se liant sélectivement à la sous-unité 50s ribosomale des bactéries sensibles, inhibant ainsi la translocation des acides aminés activés. Elle inhibe la synthèse protéique intracellulaire des bactéries sensibles.

Le métabolite 14-hydroxy de la clarithromycine, un produit du métabolisme de la molécule parente, a également une activité antimicrobienne. Le métabolite est moins actif que la molécule parente vis-à-vis de la plupart des micro-organismes, y compris *Mycobacterium spp.* Une exception est *Haemophilus influenzae*, vis-à-vis duquel le métabolite 14-hydroxy est deux fois plus actif que la molécule parente.

Microbiologie

La clarithromycine est généralement active vis-à-vis des micro-organismes suivants *in vitro*:

Espèces habituellement sensibles
Micro-organismes aérobies Gram-positifs
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> (streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A)
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)
<i>Listeria monocytogenes</i>
Micro-organismes aérobies Gram-négatifs
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Legionella spp.</i>
Micro-organismes anaérobies
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Bacterioides fragilis</i> (sensible aux macrolides)
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>
Autres micro-organismes
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Mycobacterium</i> spp.

La clarithromycine exerce une activité bactéricide vis-à-vis de plusieurs souches bactériennes. Les micro-organismes concernés sont notamment *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. pylori* et *Campylobacter* spp.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques suivantes ont été établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Valeur critique (CMI, mg/l)		
Micro-organisme	Sensible (\leq)	Résistant ($>$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 mg/l	2 mg/l
Streptocoques des groupes A, B, C et G	0,25 mg/l	0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l
Streptocoques du groupe <i>viridans</i>	EI	EI
<i>Haemophilus</i> spp.	1 mg/l	32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mg/l ¹	0,5 mg/l

¹ Les concentrations critiques sont basées sur les valeurs seuils épidémiologiques, qui établissent une distinction entre isolats de type sauvage et isolats de sensibilité réduite.

«EI» indique des évidences insuffisantes pour affirmer que l'espèce en question constitue une bonne cible pour un traitement par le médicament.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

H. pylori est associé à la maladie acido-peptique, notamment l'ulcère duodénal et gastrique, lors desquels respectivement 95% et 80% environ des patients sont infectés par cet agent. *H. pylori* est également impliqué en tant que facteur contributif majeur dans le développement de la récurrence d'ulcère gastrique chez ces patients.

La clarithromycine a été utilisée chez de petits nombres de patients dans le cadre d'autres schémas de traitement. Les interactions cinétiques potentielles n'ont pas été entièrement étudiées. Ces schémas sont notamment: clarithromycine plus tinidazole et oméprazole; clarithromycine plus tétracycline, sous-salicylate de bismuth et ranitidine; clarithromycine plus ranitidine seule.

Des études cliniques utilisant divers schémas d'éradication de *H. pylori* ont montré que l'éradication de *H. pylori* prévient les récurrences d'ulcère.

Absorption

La clarithromycine est rapidement et bien absorbée au départ du tractus gastro-intestinal après administration orale de comprimés de clarithromycine. Le métabolite microbiologiquement actif 14-hydroxy-clarithromycine est formé par métabolisme de premier passage. La clarithromycine peut être administrée sans se préoccuper des repas car que la nourriture n'a pas d'influence de la biodisponibilité des comprimés de clarithromycine. L'ingestion de nourriture retarde légèrement le début de l'absorption de la clarithromycine et la formation du métabolite 14-hydroxy. La pharmacocinétique de la clarithromycine est non linéaire; l'état d'équilibre est cependant atteint après 2 jours d'administration.

Distribution

Lorsque la clarithromycine est administrée à la dose de 500 mg trois fois par jour, les concentrations plasmatiques de clarithromycine sont augmentées par rapport à la dose de 500 mg deux fois par jour. La clarithromycine génère des concentrations tissulaires plusieurs fois plus élevées que les taux de médicament circulant. On retrouve des concentrations accrues au niveau des amygdales et du tissu pulmonaire. Aux doses thérapeutiques, la clarithromycine est liée à 80% aux protéines plasmatiques. La clarithromycine pénètre également dans le mucus gastrique. Les concentrations de clarithromycine dans le mucus gastrique et le tissu gastrique sont plus élevées lorsque la clarithromycine est co-administrée avec l'oméprazole que lorsqu'elle est administrée seule.

Biotransformation et élimination:

À la dose de 250 mg 2x/jour, 15 à 20% du médicament non modifié sont excrétés dans les urines. Pour une dose de 500 mg deux fois par jour, l'excrétion urinaire est plus importante (environ 36%). La 14-hydroxy-clarithromycine est le principal métabolite urinaire et représente 10 à 15% de la dose. La majeure partie du reste de la dose est éliminée dans les selles, principalement via la bile; 5 à 10% du médicament parent sont retrouvés dans les selles.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité aiguë chez la souris et le rat, la dose létale médiane était supérieure à la dose maximale qu'il était possible d'administrer (5 g/kg). Dans les études d'administration de doses répétées, la toxicité était liée à la dose, à la durée du traitement et à l'espèce. Les chiens étaient plus sensibles que les primates ou les rats. Les principaux signes cliniques à des doses toxiques étaient notamment des vomissements, de la faiblesse, une réduction de la consommation alimentaire et du gain de poids, de la salivation, de la déshydratation et une hyperactivité. Dans toutes les espèces, à des doses toxiques, le foie était l'organe cible principal. L'hépatotoxicité était détectable par une élévation précoce des tests fonctionnels hépatiques. L'arrêt du médicament aboutissait généralement au retour à des résultats normaux ou proches de la normale. Les autres tissus moins fréquemment affectés étaient notamment l'estomac, le thymus et les autres tissus lymphoïdes et les reins. À des doses proches de la dose thérapeutique, on observait de la conjonctivite et du larmolement uniquement chez le chien. À la dose massive de 400 mg/kg/jour, certains chiens et singes ont développé des opacités cornéennes et/ou des œdèmes de la cornée.

Fertilité, reproduction et tératogénicité

Les études réalisées chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (dose la plus élevée associée à une toxicité rénale manifeste) n'ont démontré aucune preuve d'effets indésirables liés à la clarithromycine sur la fertilité masculine. Cette dose correspond à une dose équivalente humaine (HED) d'environ 5 fois la dose humaine maximale recommandée (MRHD) en mg/m² pour un individu de 60 kg.

Des études de fertilité et de reproduction chez des rats femelles ont montré qu'une dose quotidienne de 150 mg/kg/jour (la plus forte dose testée) n'a causé aucun effet indésirable sur le cycle œstral, la fertilité, la parturition et le nombre et la viabilité de la progéniture. Les études de tératogénicité par voie orale chez le rat (Wistar et Sprague-Dawley), les lapins (Blanc de Nouvelle-Zélande) et les singes cynomolgus n'ont démontré aucune tératogénicité de la clarithromycine aux doses les plus élevées testées jusqu'à 1,5 ; 2,4 et 1,5 fois la MRHD sur une base de mg/m² dans les espèces respectives. Cependant, une étude similaire chez des rats Sprague-Dawley a indiqué une faible incidence (6%) d'anomalies cardiovasculaires, qui semblait être due à l'expression spontanée de modifications génétiques. Deux études chez la souris ont révélé une incidence variable (3 à 30%) de fente palatine ~ 5 fois la MRHD en mg/m² pour un individu de 60 kg. Une perte embryonnaire a été observée chez le singe, mais uniquement à des niveaux de dose clairement toxiques pour les mères.

PI_Text068463_ 1	– Updated:	Page 20 of 22
---------------------	------------	---------------

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Povidone K30
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Talc
Acide stéarique

Pelliculage

Dioxyde de titane E171
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Oxyde de fer jaune E172
Propylène glycol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

250 mg: Plaquette transparente (PVC/PVDC//feuille d'aluminium): 10, 12, 14, 16, 20 comprimés pelliculés dans une boîte.

500 mg: Plaquette transparente (PVC/PVDC//feuille d'aluminium): 7, 10, 14, 16, 20, 21 comprimés pelliculés dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

PI_Text068463_ 1	– Updated:	Page 21 of 22
---------------------	------------	---------------

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Clarithromycin Krka 250 mg comprimés pelliculés	BE503351
Clarithromycin Krka 500 mg comprimés pelliculés	BE503360

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

Date de première autorisation: 06/12/2016
Date de dernier renouvellement: 24/02/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 04/2024