

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clarithromycin Sandoz 125 mg/5 ml granulés pour suspension buvable

Clarithromycin Sandoz 250 mg/5 ml granulés pour suspension buvable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, 1 ml de suspension buvable contient 25 mg de clarithromycine, 5 ml de suspension buvable contient 125 mg de clarithromycine.

Excipient à effet notoire :

Chaque 5 ml de suspension prête à l'emploi contient 2,4 g de saccharose.

Après reconstitution, 1 ml de suspension buvable contient 50 mg de clarithromycine, 5 ml de suspension buvable contient 250 mg de clarithromycine.

Excipient à effet notoire :

Chaque 5 ml de suspension prête à l'emploi contient 2,4 g de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour suspension buvable.

Granulés blancs à beiges.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Clarithromycin Sandoz est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 mois à 12 ans, pour le traitement des infections suivantes, aiguës et chroniques, provoquées par des microorganismes sensibles à la clarithromycine.

- Infections des voies respiratoires supérieures, telles que l'amygdalite/la pharyngite, en tant que traitement alternatif lorsque les antibiotiques bêta-lactamines ne sont pas appropriés.
- Otite moyenne aiguë chez les enfants.
- Infections des voies respiratoires inférieures, telles que la pneumonie extrahospitalière.
- Sinusite et exacerbation aiguë de la bronchite chronique chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans
- Infections de la peau et des tissus mous, de sévérité légère à modérée.

En association appropriée comprenant des schémas thérapeutiques antibactériens et un médicament curatif adéquat anti-ulcère pour l'éradication de *Helicobacter pylori* chez les patients adultes présentant des ulcères associés à *H. pylori*. Voir rubrique 4.2.

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

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie de Clarithromycin Sandoz dépend de l'état clinique du patient et doit toujours être déterminée par le médecin.

##### Adultes et adolescents :

Dose standard : La dose habituelle est de 250 mg deux fois par jour.

Traitement à posologie élevée (infections sévères) : La dose habituelle peut être augmentée à 500 mg deux fois par jour dans les infections sévères.

##### Élimination de *Helicobacter pylori* chez les adultes :

Chez les patients atteints d'ulcères gastroduodénaux provoqués par une infection à *H. pylori*, la clarithromycine, utilisée dans le cadre de la trithérapie de première intention, est administrée à une posologie de 500 mg deux fois par jour. Il convient de tenir compte des recommandations nationales formulées pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

##### Posologie en cas d'altération de la fonction rénale :

Les posologies maximales recommandées doivent être réduites proportionnellement à l'insuffisance rénale.

Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, la posologie doit être réduite de moitié : elle sera donc de 250 mg par jour, ou de 250 mg deux fois par jour dans les infections les plus sévères. Chez ces patients, la durée du traitement ne doit pas dépasser 14 jours.

##### Enfants âgés de 6 mois à 12 ans :

La dose recommandée est de 7,5 mg/kg deux fois par jour.

##### Pour 125 mg/5 ml granulés pour suspension buvable :

Poids	Âge	Posologie
8 – 11 kg	1 – 2 ans	2,5 ml deux fois par jour
12 – 19 kg	2 – 4 ans	5,0 ml deux fois par jour
20 – 29 kg	4 – 8 ans	7,5 ml deux fois par jour
30 – 40 kg	8 – 12 ans	10,0 ml deux fois par jour

##### Pour 250 mg/5 ml granulés pour suspension buvable :

Poids	Âge	Posologie
12 – 19 kg	2 – 4 ans	2,5 ml deux fois par jour
20 – 29 kg	4 – 8 ans	3,75 ml deux fois par jour
30 – 40 kg	8 – 12 ans	5 ml deux fois par jour

Les enfants pesant moins de 8 kg doivent être traités sur la base de leur poids corporel.

Des essais cliniques portant sur la clarithromycine sous forme de suspension pédiatrique ont été menés chez des enfants âgés de 6 mois à 12 ans. Les enfants de moins de 12 ans doivent donc utiliser la clarithromycine sous forme de suspension pédiatrique (granulés pour suspension buvable).

On dispose d'une expérience limitée pour le traitement des enfants de moins de 6 mois.

Pour l'indication de pneumonie extrahospitalière, l'effet chez les enfants de moins de 3 ans n'a pas été documenté.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, la dose de clarithromycine sera réduite de moitié, à savoir 7,5 mg/kg une fois par jour, et la durée du traitement ne dépassera pas 14 jours.

*Durée du traitement :*

La durée du traitement par Clarithromycin Sandoz dépend de l'état clinique du patient. Dans tous les cas, la durée du traitement sera déterminée par le médecin.

- La durée habituelle pour les enfants jusqu'à 12 ans est de 5 à 10 jours.
- La durée habituelle chez les adultes et les adolescents est de 6 à 14 jours.
- Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après la disparition des symptômes.
- Dans les infections à *streptococcus pyogenes* (un streptocoque bêta-hémolytique), la durée du traitement doit être d'au moins 10 jours.
- Le traitement combiné pour l'éradication des infections à *H. pylori*, consistant p. ex. en clarithromycine 500 mg deux fois par jour plus amoxicilline 1000 mg deux fois par jour et oméprazole 20 mg deux fois par jour, doit être poursuivi pendant 7 jours.

*Mode d'administration :*

Avant l'administration, les granulés doivent être reconstitués avec de l'eau, voir rubrique 6.6. Pour l'administration après reconstitution, utiliser une seringue graduée buccale en PE/PP ou une cuillère graduée en PP.

Les granulés pour suspension buvable peuvent donner un arrière-goût amer persistant dans la bouche. Ce problème peut être évité en mangeant ou en buvant quelque chose immédiatement après la prise de la suspension.

La clarithromycine peut être administrée indépendamment de la prise d'aliments. La prise de nourriture n'influence pas le degré de biodisponibilité, mais retarde seulement légèrement le début de l'absorption de la clarithromycine.

### **4.3 Contre-indications**

Clarithromycin Sandoz est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à la substance active, à d'autres antibiotiques macrolides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'administration concomitante de clarithromycine et de l'un des médicaments actifs suivants est contre-indiquée : astémizole, cisapride, dompéridone, pimozide, terfénadine, car il peut en résulter un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, notamment une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes (voir rubriques 4.4 et 4.5).

L'administration concomitante avec le ticagrélor, l'ivabradine ou la ranolazine est contre-indiquée.

L'administration concomitante de clarithromycine et d'alcoïdes de l'ergot (par exemple, ergotamine ou dihydroergotamine) est contre-indiquée, car elle peut entraîner une intoxication par l'ergot de seigle (voir rubrique 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 acquis documenté ou congénital) ou d'arythmies cardiaques ventriculaires, notamment des torsades de pointe (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Ne pas associer la clarithromycine avec les 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 rubriques 4.4 et 4.5).

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

Clarithromycin Sandoz ne devrait pas être administrée à des patients présentant des déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie ou hypomagnésémie, en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT).

La clarithromycine ne devrait pas être utilisée chez les patients qui souffrent d'une insuffisance hépatique sévère associée à une insuffisance rénale.

Comme c'est le cas avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, ne pas utiliser Clarithromycin chez les patients prenant de la colchicine.

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

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le médecin ne doit pas prescrire la clarithromycine aux femmes enceintes sans évaluer soigneusement les bénéfices et les risques de ce traitement, en particulier pendant les trois premiers mois de la grossesse (voir rubrique 4.6).

Il est conseillé d'être prudent chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

La clarithromycine est principalement métabolisée par le foie. La prudence est donc de rigueur lorsqu'on administre cet antibiotique à des patients ayant une altération de la fonction hépatique. La prudence est également de rigueur lorsqu'on administre la clarithromycine à des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère.

Des troubles hépatiques, notamment une augmentation des enzymes hépatiques, une hépatite hépatocellulaire et/ou cholestatique, avec ou sans ictère, ont été rapportés avec la clarithromycine. Ces troubles hépatiques peuvent être sévères et sont généralement réversibles.

Des cas d'insuffisance hépatique fatale ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Il est possible que certains patients aient présenté une affection hépatique préexistante ou aient pris d'autres médicaments hépatotoxiques. Les patients doivent être informés qu'il y a lieu d'arrêter le traitement et de consulter leur médecin en cas d'apparition de signes et symptômes de maladie hépatique, tels que : anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou abdomen sensible au toucher.

Des colites pseudomembraneuses ont été rapportées avec la quasi-totalité des agents antibactériens, y compris les macrolides ; la sévérité peut varier d'une forme légère à une forme menaçant le pronostic vital. Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés lors de l'utilisation de la quasi-totalité des agents antibactériens, y compris la clarithromycine ; le degré de sévérité peut varier d'une diarrhée légère à une colite fatale. Le traitement par agents antibactériens modifie la flore normale du côlon, ce qui peut provoquer la prolifération de *C. difficile*. Le diagnostic de DACD doit être envisagé chez tous les patients qui présentent une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Une anamnèse médicale approfondie est indispensable, car des cas de DACD ont été rapportés plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens. Par conséquent, il faut envisager l'arrêt du traitement par la clarithromycine, quelle que soit l'indication. Des tests microbiens doivent être réalisés et un traitement adéquat doit être instauré. Il convient d'éviter l'utilisation de médicaments inhibant le péristaltisme.

Des cas d'intoxication par la colchicine ont été signalés après la mise sur le marché lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine et de colchicine, en particulier chez les patients âgés ; certains de ces cas ont été observés chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Des décès ont été rapportés 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 de rigueur en cas d'administration concomitante de clarithromycine et de triazolobenzodiazépines, comme le triazolam et le midazolam par voie intraveineuse ou buccale (transmuqueuse buccale) (voir rubrique 4.5).

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de clarithromycine et d'autres médicaments ototoxiques, en particulier les aminosides. Il y a lieu de surveiller les fonctions vestibulaire et auditive pendant et après le traitement.

#### Événements cardiovasculaires

Un allongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT, induisant un risque de développer une arythmie cardiaque et des torsades de pointes, a été observé dans le cadre du traitement par des macrolides, comme la clarithromycine (voir rubrique 4.8). Ainsi, étant donné que les situations suivantes peuvent entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires (y compris des torsades de pointes), la clarithromycine devrait être utilisée avec prudence chez les patients suivants :

- chez les patients ayant une maladie coronarienne, une insuffisance cardiaque sévère, des troubles de la conduction ou une bradycardie cliniquement pertinente ;
- chez les patients présentant des déséquilibres électrolytiques. La clarithromycine ne doit pas être donnée aux patients souffrant d'une hypokaliémie (voir rubrique 4.3) ;
- chez les patients prenant en association d'autres médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5) ;
- l'administration de clarithromycine en association avec de l'astémizole, du cisapride, du pimozide et de la terfénadine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
- Ne pas utiliser la clarithromycine chez les patients ayant un allongement congénital ou acquis documenté de l'intervalle QT ou des antécédents d'arythmies ventriculaires (voir rubrique 4.3).

Les résultats des études épidémiologiques s'intéressant au risque de survenue d'effets indésirables cardiovasculaires liés aux macrolides sont variables. Certaines études observationnelles ont mis en évidence un risque de survenue rare à court terme d'arythmie, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire associés aux macrolides, notamment la clarithromycine. Lors de la prescription de la clarithromycine, ces résultats doivent être pris en compte par rapport aux bénéfices du traitement.

Pneumonie : Compte tenu de la résistance naissante de *Streptococcus pneumoniae* aux macrolides, il est important de réaliser des tests de sensibilité en cas de prescription de clarithromycine pour traiter une pneumonie extrahospitalière. En cas de pneumonie nosocomiale, la clarithromycine doit être utilisée en association avec des antibiotiques supplémentaires appropriés.

Infections de la peau et des tissus mous, de sévérité légère à modérée : Ces infections sont le plus souvent provoquées par *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*, qui peuvent tous deux être résistants aux macrolides. Il est donc important de réaliser des tests de sensibilité. Lorsque les antibiotiques bêta-lactamines ne peuvent pas être utilisés (p. ex. en cas d'allergie), d'autres antibiotiques, comme la clindamycine, peuvent constituer les médicaments de premier choix. À ce jour, on estime que les macrolides peuvent uniquement jouer un rôle dans certaines infections de la peau et des tissus mous, par exemple celles causées par *Corynebacterium minutissimum*, par l'acné vulgaire et par l'érysipèle, ainsi que dans certaines situations où le traitement par la pénicilline est contre-indiqué.

En cas de réactions d'hypersensibilité sévère et aiguë telles qu'une anaphylaxie, de réactions indésirables cutanées graves (SCAR) [par exemple, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique et la nécrolyse épidermique toxique et l'éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)], arrêter immédiatement le traitement par clarithromycine et instaurer en urgence un traitement adéquat.

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

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) : L'utilisation concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou simvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit de la clarithromycine avec d'autres statines. Une rhabdomyolyse a été rapportée chez des patients prenant de la clarithromycine et des statines. Chez ces patients, surveiller la survenue éventuelle de 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 dose la plus faible possible de la statine. L'utilisation d'une statine dont le métabolisme ne dépend pas du CYP3A4 (p. ex. fluvastatine) peut être envisagée (voir rubrique 4.5).

Hypoglycémiant oraux/insuline : L'utilisation concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiant oraux (tels que les sulfamides hypoglycémiant) et/ou d'insuline peut induire une hypoglycémie significative. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie sanguine (voir rubrique 4.5).

Anticoagulants oraux : En cas d'administration concomitante de clarithromycine et de warfarine, il existe un risque d'hémorragie sévère et d'élévation significative de l'INR (Rapport International Normalisé) et du temps de prothrombine (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). Contrôler fréquemment l'INR et le temps de prothrombine si les patients sont traités simultanément par clarithromycine et anticoagulants oraux.

L'utilisation de toute thérapie antimicrobienne, telle que la clarithromycine, pour traiter une infection à *H. pylori* peut induire la sélection de micro-organismes résistants.

Comme c'est le cas avec d'autres antibiotiques, l'utilisation à long terme peut donner lieu à une colonisation par un nombre plus élevé de bactéries et de champignons non sensibles. En cas de surinfection, instaurer une thérapie adéquate.

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

La clarithromycine est un inhibiteur de CYP3A4, et son utilisation en concomitance avec d'autres médicaments qui sont métabolisés en grande mesure par cette enzyme sera limitée aux situations où elle est clairement indiquée (voir rubrique 4.5).

Une exacerbation ou une aggravation d'une myasthénie grave peut survenir.

Clarithromycin Sandoz contient du saccharose et du sodium.

Ce médicament contient 2,4 g de saccharose pour 5 ml de suspension prête à l'emploi. Ceci est à prendre en compte pour les patients atteints de diabète sucré.

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par unité posologique, c.-à-d. 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 compte tenu du risque d'effets graves liés à des interactions médicamenteuses :**

##### Astémizole; cisapride, dompéridone, pimozide et terfénadine

Une augmentation des taux de cisapride a été signalée chez des patients traités simultanément par la clarithromycine et le cisapride. Il peut en résulter un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, notamment une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointe. Des effets similaires ont été observés chez les patients traités simultanément par la clarithromycine et le pimozide (voir rubrique 4.3).

Il a été montré que les macrolides modifient le métabolisme de la terfénadine, ce qui entraîne une augmentation des taux de terfénadine ; une telle augmentation est parfois associée à des arythmies cardiaques telles qu'un allongement de l'intervalle QT, une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes (voir rubrique 4.3). Dans une étude menée auprès de 14 volontaires en bonne santé, l'administration simultanée de clarithromycine et de terfénadine a provoqué un doublement ou un triplement des taux sériques du métabolite acide de la terfénadine, et a allongé l'intervalle QT, sans effet cliniquement détectable. Des effets similaires ont été observés lors de l'administration concomitante d'astémizole et d'autres macrolides.

##### Ergotamine/dihydroergotamine

Les données recueillies après la mise sur le marché indiquent que l'administration simultanée de clarithromycine et d'ergotamine ou de dihydroergotamine a été associée à une intoxication aiguë par l'ergot de seigle, caractérisée par des vasospasmes 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 par voie orale

Après administration concomitante de midazolam et de comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), l'ASC du midazolam a augmenté d'un facteur 7 après l'administration orale de midazolam. L'administration concomitante orale de midazolam et de clarithromycine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

##### 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) étant donné que ces statines sont largement métabolisées par le CYP3A4 et qu'un traitement concomitant avec la clarithromycine augmente leur concentration plasmatique, ce qui accroît le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse. Des cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients prenant de la clarithromycine en même temps que ces statines. Si un traitement avec la clarithromycine ne peut pas être évité, la prise de lovastatine ou de simvastatine doit être interrompue pendant 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 dose de la statine la plus faible possible. L'utilisation d'une statine dont le métabolisme ne dépend pas du CYP3A (p. ex. fluvastatine) peut être envisagée. Chez ces patients, surveiller la survenue éventuelle de signes et symptômes de myopathie.

L'administration concomitante de clarithromycine et de lométapide 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 (p. ex. rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis) peuvent activer le métabolisme de la clarithromycine. Cela peut donner lieu à des taux sous-thérapeutiques de clarithromycine, ce qui induit une réduction de l'efficacité. De plus, il peut s'avérer nécessaire de surveiller les taux plasmatiques de l'inducteur du CYP3A qui pourraient augmenter en raison de l'inhibition du CYP3A par la clarithromycine (voir également les informations pertinentes du produit pour l'inducteur du CYP3A4 administré). L'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine a induit une augmentation des taux sériques de rifabutine et une diminution des taux sériques de clarithromycine, s'accompagnant d'un risque accru d'uvéite.

Les substances actives suivantes sont connues pour influencer les concentrations circulantes de clarithromycine, ou soupçonnées de les influencer ; il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de clarithromycine ou d'envisager d'autres traitements.

### Éfavirenz, névirapine, rifampicine, rifabutine et rifapentine

Des inducteurs puissants du métabolisme du cytochrome P450, tels que l'éfavirenz, la névirapine, la rifampicine, la rifabutine et la rifapentine, peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine et ainsi abaisser les taux plasmatiques de clarithromycine, tout en augmentant ceux de la 14-OH-clarithromycine, un métabolite également actif au plan microbiologique. Étant donné que les activités microbiologiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine diffèrent en fonction des différentes bactéries, l'effet thérapeutique visé peut être réduit en cas d'administration concomitante de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques.

### Étravirine

L'étravirine a diminué l'exposition à la clarithromycine ; néanmoins, les concentrations de la 14-OH-clarithromycine, le métabolite actif, étaient augmentées. Étant donné que la 14-OH-clarithromycine a une activité réduite contre *Mycobacterium avium* complex (MAC), l'activité globale contre ce pathogène peut être altérée ; des alternatives à la clarithromycine doivent donc être envisagées pour le traitement de l'infection à MAC.

### Fluconazole

L'administration concomitante de fluconazole 200 mg par jour et de clarithromycine 500 mg deux fois par jour à 21 volontaires en bonne santé a induit une augmentation des concentrations minimales moyennes à l'état d'équilibre ( $C_{min}$ ) et de l'aire sous la courbe (ASC) de la clarithromycine de respectivement 33 % et 18 %. L'administration concomitante de fluconazole n'a pas modifié de manière significative les concentrations à l'état d'équilibre du métabolite actif 14-OH-clarithromycine. Aucun ajustement de la posologie de clarithromycine n'est nécessaire.

### Ritonavir

Une étude pharmacocinétique a démontré que l'administration concomitante de ritonavir (200 mg toutes les huit heures) et de clarithromycine (500 mg toutes les 12 heures) a donné lieu à une inhibition marquée du métabolisme de la clarithromycine. La  $C_{max}$ , la  $C_{min}$  et l'ASC de la clarithromycine augmentaient de respectivement 31, 182 et 77 % en cas d'administration concomitante de ritonavir. Une inhibition presque complète de la formation de 14-OH-clarithromycine a été constatée. En raison du large index thérapeutique de la clarithromycine, il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie chez les patients ayant une fonction rénale normale. Cependant, chez les patients ayant une insuffisance rénale, envisager les ajustements de la posologie suivants : Chez les patients ayant une  $CL_{CR}$  comprise entre 30 et 60 ml/min, diminuer de 50 % la dose de clarithromycine. Chez les patients ayant une  $CL_{CR} < 30$  ml/min, diminuer de 75 % la dose de clarithromycine. En cas d'administration concomitante de ritonavir, ne pas administrer des doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour.



Il convient d'envisager des ajustements de dose similaires chez les patients dont la fonction rénale est réduite, 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 relevant du CYP3A

La coadministration de la clarithromycine, connue pour inhiber le CYP3A, et d'un médicament essentiellement métabolisé par le CYP3A peut être associée à une augmentation des concentrations médicamenteuses, ce qui risque d'augmenter ou de prolonger les effets thérapeutiques et 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, pimozide et terfénaire, en raison du risque de prolongation de l'intervalle QT et d'arythmies cardiaques, notamment tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointes (voir rubriques 4.3 et 4.4). L'utilisation de clarithromycine est aussi contre-indiquée en association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle, le midazolam par voie orale, les inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase qui sont largement métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. lovastatine et simvastatine), la colchicine, le ticagrélor, l'ivabradine et la ranolazine (voir rubrique 4.3). La prudence est requise si la clarithromycine est coadministrée avec d'autres médicaments connus pour être des substrats de l'enzyme CYP3A, en particulier si la marge de sécurité du substrat du CYP3A est 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 des 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 isozyme 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 (voie intraveineuse), l'oméprazole, les anticoagulants oraux (par exemple warfarine, rivaroxaban, apixaban), les antipsychotiques atypiques (par exemple quétiapine), la quinidine, la rifabutine, le sildénafil, le sirolimus, le tacrolimus, le triazolam et la vinblastine. Les médicaments interagissant avec des mécanismes similaires, par le biais d'autres isoenzymes du système du cytochrome P450, incluent la phénytoïne, la théophylline et le valproate.

#### Corticoïdes

Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de la clarithromycine avec des corticoïdes systémiques et inhalés qui sont principalement métabolisés par le CYP3A en raison d'une augmentation potentielle d'exposition systémique aux corticoïdes. En cas d'utilisation concomitante, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels effets indésirables liés aux corticoïdes systémiques.

#### Antiarythmiques

Après la commercialisation du médicament, des cas de torsades de pointes ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine et de quinidine ou de disopyramide. En cas d'administration concomitante de clarithromycine et de ces médicaments, surveiller l'électrocardiogramme en vue de détecter un allongement de l'intervalle QT. Contrôler les taux sériques de quinidine et de disopyramide pendant le traitement par clarithromycine.

Après la commercialisation du médicament, des cas d'hypoglycémie ont été rapportés lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de disopyramide. La glycémie doit donc être surveillée pendant l'administration concomitante de clarithromycine et de disopyramide.

#### Ciclosporine, tacrolimus et sirolimus

Une utilisation en concomitance de clarithromycine orale et de ciclosporine ou de tacrolimus a produit

des niveaux  $C_{\min}$  plus de deux fois supérieurs aussi bien pour la ciclosporine que pour le tacrolimus. On s'attend aussi à des effets similaires pour le sirolimus. Lors de l'instauration d'un traitement par clarithromycine chez des patients recevant déjà un de ces immunosuppresseurs, il convient de surveiller attentivement les niveaux plasmatiques de ciclosporine, de tacrolimus ou de sirolimus et de diminuer leurs doses si nécessaire. Quand on cesse d'administrer la clarithromycine à ces patients, il est nécessaire ici encore de surveiller attentivement les niveaux plasmatiques de ciclosporine, de tacrolimus ou de sirolimus, pour guider l'ajustement de la dose.

#### Anticoagulants oraux (par exemple warfarine, rivaroxaban, apixaban)

L'utilisation de la clarithromycine chez des patients recevant de la warfarine peut entraîner une potentialisation des effets de la warfarine. Il convient de surveiller fréquemment le temps de prothrombine chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8).

#### Anticoagulants oraux directs (AOD)

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

#### 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. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie.

#### 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 la  $C_{\max}$ , de l'ASC<sub>0-24</sub> et de la  $t_{1/2}$  de respectivement 30 %, 89 % et 34 %) en raison de l'administration concomitante de clarithromycine. Le pH moyen gastrique sur 24 heures était de 5,2 en cas de monothérapie par oméprazole, et de 5,7 lorsque l'oméprazole était coadministré avec la clarithromycine.

#### Sildénafil, tadalafil et vardénafil

Chacun de ces inhibiteurs de la phosphodiésterase est métabolisé, au moins en partie, par le CYP3A, et le CYP3A peut être inhibé par une administration concomitante de clarithromycine. La coadministration de clarithromycine et de sildénafil, de tadalafil ou de vardénafil augmenterait probablement l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiésterase. Il faut envisager de réduire la posologie du sildénafil, du tadalafil et du vardénafil lorsque ces médicaments sont coadministrés avec la clarithromycine.

#### Théophylline, carbamazépine

Les résultats d'études cliniques indiquent que l'on observe une augmentation modeste, mais statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) des taux circulants de théophylline ou de carbamazépine lorsque l'un de ces médicaments est administré en concomitance avec la clarithromycine. Il est possible qu'une réduction de dose doive être envisagée.

#### Toltérodine

La toltérodine est principalement métabolisée par l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6). Toutefois, dans un sous-groupe de la population exempt de CYP2D6, la voie métabolique identifiée dépend du CYP3A. Dans ce sous-groupe de population, l'inhibition du CYP3A se traduit par une augmentation significative des concentrations sériques de toltérodine. Chez la population utilisant peu le CYP2D6, une réduction de la posologie de toltérodine peut s'avérer nécessaire en présence d'inhibiteurs du CYP3A tels que la clarithromycine.

### Triazolo-benzodiazépines (p. ex. alprazolam, midazolam, triazolam)

Lors d'une administration combinée de midazolam et de comprimés de clarithromycine (500 mg 2 fois par jour), l'ASC du midazolam était 2,7 fois plus élevée après une administration intraveineuse du midazolam et 7 fois plus élevée après une administration orale. L'administration concomitante de midazolam oral et de clarithromycine doit donc être évitée. Si le midazolam est administré par voie intraveineuse en même temps que la clarithromycine, le patient doit être étroitement contrôlé afin de permettre des adaptations de dose. L'administration de la substance active du midazolam, par voie trans-muqueuse buccale, qui pourrait contourner l'élimination pré-systémique de la substance active, entraînera probablement une interaction similaire à celle qui est observée après l'administration intraveineuse de midazolam, plutôt qu'après une administration orale. Prendre également les mêmes mesures de précaution avec les autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A, y compris le triazolam et l'alprazolam. Pour les benzodiazépines dont l'élimination ne dépend pas du CYP3A (témazépam, nitrazépam, lorazépam), une interaction cliniquement importante avec la clarithromycine est peu probable.

Des cas d'interactions médicamenteuses et d'effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex. somnolence et confusion) ont été signalés après la mise sur le marché lors de la coadministration de clarithromycine et de triazolam. Il est conseillé de surveiller le patient afin de détecter tout effet pharmacologique sur le SNC.

### **Autres interactions médicamenteuses**

#### Aminoglycosides

Il est conseillé d'être prudent en cas d'administration concomitante de clarithromycine avec d'autres médicaments ototoxiques, en particulier les aminoglycosides (voir rubrique 4.4).

#### Colchicine

La colchicine est un substrat à la fois du CYP3A et du transporteur d'efflux, la P-glycoprotéine (Pgp). On sait que la clarithromycine et d'autres macrolides inhibent le CYP3A et Pgp. En cas d'administration simultanée de clarithromycine et de colchicine, l'inhibition de la Pgp et/ou du CYP3A par la clarithromycine peut accroître l'exposition à la colchicine (voir rubrique 4.3 et 4.4).

#### Digoxine

On pense que la digoxine est un substrat du transporteur d'efflux glycoprotéine P (Pgp). On sait que la clarithromycine inhibe la Pgp. En cas d'administration concomitante de clarithromycine et de digoxine, l'inhibition de la Pgp par la clarithromycine peut induire une exposition plus élevée 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 fait l'objet de rapports de pharmacovigilance. Certains patients ont présenté des signes cliniques évoquant une intoxication par la digoxine, notamment des arythmies potentiellement fatales. Il convient de contrôler attentivement les concentrations sériques de digoxine pendant le traitement combiné par digoxine et clarithromycine.

#### Zidovudine

L'administration concomitante orale de comprimés de clarithromycine et de zidovudine à des patients adultes infectés par le VIH peut donner lieu à une diminution des concentrations de zidovudine à l'état d'équilibre. Étant donné que la clarithromycine paraît influencer l'absorption de la zidovudine administrée simultanément par voie orale, il est possible d'éviter une majeure partie de cette interaction en espaçant les doses de clarithromycine et de zidovudine, afin de respecter un intervalle de 4 heures entre la prise de 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 didéoxyinosine. Elle est improbable lorsque la clarithromycine est administrée par perfusion intraveineuse.

#### Phénytoïne et valproate

Des cas d'interactions entre les inhibiteurs du CYP3A, y compris la clarithromycine, et des médicaments non censés être métabolisés par le CYP3A (p. ex. la phénytoïne et le valproate), ont été rapportés spontanément ou ont fait l'objet de publication. Il est recommandé de déterminer les taux sériques de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en association avec la clarithromycine. Une élévation des taux 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. La coadministration 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 diminué de 70 % l'exposition à la 14-OH-clarithromycine, avec une augmentation de 28 % de l'ASC de l'atazanavir. En raison de l'index thérapeutique élevé de la clarithromycine, aucune réduction posologique ne devrait s'imposer chez les patients dont la fonction rénale est normale. Chez les patients ayant une 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 faut éviter d'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 de rigueur 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 taux plasmatiques de l'itraconazole, tandis que l'itraconazole peut augmenter les taux plasmatiques de la clarithromycine. Les patients recevant un traitement simultané par itraconazole et 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 de gélatine, 1 200 mg trois fois par jour) à 12 volontaires en bonne santé a induit une ASC à l'équilibre et des valeurs de  $C_{max}$  de saquinavir supérieures de 177 % et de 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 observées avec la clarithromycine seule. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire lorsque les deux médicaments sont coadministrés pendant une période limitée aux doses/formulations étudiées. Il est possible que les observations émanant des études d'interactions médicamenteuses basées sur la présentation de capsule de gélatine molle ne soient pas représentatives des effets observés lors de l'utilisation de la gélule de gélatine dure de saquinavir. Les observations émanant des études d'interactions médicamenteuses menées avec le saquinavir seul peuvent ne pas être représentatives des effets observés avec le traitement par saquinavir/ritonavir. En cas de coadministration du ritonavir, il faut tenir compte des effets potentiels du ritonavir sur la clarithromycine.

### 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 potentiel d'induction d'arythmie cardiaque et d'événements indésirables cardiovasculaires graves.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

La sécurité de l'utilisation de la clarithromycine au cours de la grossesse n'a pas été établie. Compte tenu de résultats variables obtenus lors d'études chez l'animal, et des données cliniques disponibles chez l'homme, la possibilité d'effets indésirables sur le développement embryofœtal ne peut être exclue. 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 pas recommandée sans avoir soigneusement évalué les bénéfices par rapport aux risques.

### Allaitement

La clarithromycine est excrétée dans le lait maternel 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. Par conséquent, une diarrhée et des infections fongiques des muqueuses peuvent survenir chez l'enfant allaité, nécessitant l'arrêt de l'allaitement. Il convient de tenir compte du risque de sensibilisation. Il faut mettre en balance le bénéfice du traitement pour la mère et le risque potentiel pour le nourrisson.

### Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet de la clarithromycine sur la fertilité chez l'homme. Chez le rat, les études de fertilité n'ont montré aucun signe d'effets nocifs.

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

Les effets de la clarithromycine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. La possibilité d'étourdissements, vertige, confusion et désorientation pouvant survenir avec ce médicament doit être prise en compte avant que des patients conduisent des véhicules ou utilisent des machines.

Des troubles visuels et une vision floue peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

## **4.8 Effets indésirables**

### ***a. Résumé du profil de sécurité***

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

Dans les essais cliniques, on n'a observé aucune différence significative dans l'incidence de ces effets indésirables gastro-intestinaux entre la population de patients présentant des infections mycobactériennes préexistantes et celle ne présentant pas ces infections.

## ***b. Résumé des effets indésirables sous forme de tableau***

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés au cours d'études cliniques et après l'expérience acquise après la commercialisation du médicament avec la clarithromycine en granules pour suspension buvable.

Les réactions considérées comme étant au moins éventuellement liés à l'administration de clarithromycine sont présentée par classe de systèmes d'organes et par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) et fréquence indéterminée (effets indésirables mentionnés après la commercialisation du médicament ; ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

### Infections et infestations

Peu fréquent : Cellulite<sup>1</sup>, candidose, gastro-entérite<sup>2</sup>, infection<sup>3</sup>, infection vaginale

Fréquence indéterminée\* : Colite pseudomembraneuse, érysipèle

### Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : Leucopénie, neutropénie<sup>4</sup>, thrombocythémie<sup>3</sup>, éosinophilie<sup>4</sup>

Fréquence indéterminée\* : Agranulocytose ; thrombocytopenie

### Affections du système immunitaire\*

Peu fréquent : Réaction anapylactoïde<sup>1</sup>, hypersensibilité

Fréquence indéterminée\* : Réaction anaphylactique, angio-œdème

### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : Anorexie, diminution de l'appétit

### Affections psychiatriques

Fréquent : Insomnies

Peu fréquent : Anxiété, nervosité<sup>3</sup>

Fréquence indéterminée\* : Affection psychotique, état confusionnel<sup>5</sup>, dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucinations, rêves anormaux, manie

### Affections du système nerveux

Fréquent : Dysgueusie, céphalées

Peu fréquent : Perte de connaissance<sup>1</sup>, dyskinésie<sup>1</sup>, étourdissements, somnolence<sup>5</sup>, tremblements

Fréquence indéterminée\* : Convulsions, agueusie, parosmie, anosmie, paresthésies

### Affections oculaires

Fréquence indéterminée\* : Troubles visuels, Vision floue

### Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Vertige, troubles de l'audition, acouphène

Fréquence indéterminée\* : Surdité

### Affections cardiaques

Peu fréquent : Arrêt cardiaque<sup>1</sup>, fibrillation auriculaire<sup>1</sup>, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, extrasystoles<sup>1</sup>, palpitations

Fréquence indéterminée\* : Torsades de pointe, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire

### Affections vasculaires

Fréquent : Vasodilatation<sup>1</sup>

Fréquence indéterminée\* : Hémorragie

### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Asthme<sup>1</sup>, épistaxis<sup>2</sup>, embolie pulmonaire<sup>1</sup>

### Affections gastro-intestinales

Fréquent : Diarrhée, vomissements, dyspepsie, nausées, douleur abdominale

Peu fréquent : Œsophagite<sup>1</sup>, reflux gastro-œsophagien<sup>2</sup>, gastrite, stomatite, glossite, distension abdominale<sup>4</sup>, constipation, sécheresse buccale, éructations, flatulence

Fréquence indéterminée\* : Pancréatite aiguë, modification de la couleur de la langue, modification de la couleur des dents

### Affections hépatobiliaires

Fréquent : Anomalies des tests de fonction hépatique

Peu fréquent : Cholestase<sup>4</sup>, hépatite<sup>4</sup>, augmentation des taux d'alanine aminotransférase, augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, augmentation des taux de gamma-glutamyltransférase<sup>4</sup>

Fréquence indéterminée\* : Insuffisance hépatique\*, ictère hépatocellulaire

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Éruption cutanée, hyperhidrose

Peu fréquent : Dermate bulleuse<sup>1</sup>, prurit, urticaire, éruption cutanée maculo-papuleuse<sup>3</sup>

Fréquence indéterminée\* : Réactions cutanées indésirables sévères (SCAR) (par ex, pustulose exanthématique aiguë généralisée [PEAG]), syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, éruption médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (syndrome DRESS), acné

### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : Spasmes musculaires<sup>3</sup>, raideur musculaire<sup>1</sup>, myalgie<sup>2</sup>

Fréquence indéterminée\* : Rhabdomyolyse<sup>2,6</sup>, myopathie

### Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : augmentation de la créatinine sanguine<sup>1</sup>, augmentation de l'urée sanguine<sup>1</sup>

Fréquence indéterminée\* : Insuffisance rénale, néphrite interstitielle

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Phlébite au site d'injection<sup>1</sup>

Fréquent : Douleur au site d'injection<sup>1</sup>, inflammation au site d'injection<sup>1</sup>

Peu fréquent : Malaise<sup>4</sup>, pyrexie<sup>3</sup>, asthénie, douleur thoracique<sup>4</sup>, frissons<sup>4</sup>, fatigue<sup>4</sup>

### Investigations

Peu fréquent : rapport albumine/globuline anormal<sup>1</sup>, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine<sup>4</sup>, augmentation de la lactate deshydrogénase sanguine<sup>4</sup>

Fréquence indéterminée\* : Augmentation de l'INR, allongement du temps de prothrombine, coloration anormale des urines

<sup>1</sup> Réactions indésirables au médicament rapportées uniquement pour la formulation poudre pour solution injectable

<sup>2</sup> Réactions indésirables au médicament rapportées uniquement pour la formulation comprimés à libération prolongée

<sup>3</sup> Réactions indésirables au médicament rapportées uniquement pour la formulation granulés pour suspension buvable

<sup>4</sup> Réactions indésirables au médicament rapportées uniquement pour la formulation comprimés à libération immédiate

<sup>5,6</sup> voir Description de certaines réactions indésirables

\* Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament. L'exposition des patients est estimée être supérieure à un milliard de jours de traitement pour la clarithromycine.

#### ***c. Description d'effets indésirables particuliers***

Pour certains des cas signalés de rhabdomyolyse, la clarithromycine avait été administrée simultanément à des statines, des fibrates, de la colchicine ou de l'allopurinol (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Des cas d'interactions médicamenteuses et d'effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex. somnolence et confusion) ont été signalés après la mise sur le marché lors de la coadministration de clarithromycine et de triazolam. Il est conseillé de surveiller le patient afin de détecter tout effet pharmacologique sur le SNC (voir rubrique 4.5).

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

#### ***d. Populations pédiatriques***

Des essais cliniques portant sur la clarithromycine sous forme de suspension pédiatrique ont été menés chez des enfants de 6 mois à 12 ans. Les enfants de moins de 12 ans doivent donc utiliser la clarithromycine sous forme de suspension pédiatrique.

On s'attend à ce que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants soient les mêmes que ceux observés chez les adultes.

#### ***e. Autres populations particulières***

##### *Patients immunodéprimés*

Chez les patients atteints du SIDA et les autres patients immunodéprimés traités par des doses élevées de clarithromycine sur des périodes prolongées pour des infections mycobactériennes, il s'est souvent avéré difficile de distinguer les effets indésirables éventuellement associés à l'administration de la clarithromycine des signes sous-jacents du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou d'une maladie intercurrente.

Chez les patients adultes, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par des doses quotidiennes totales de 1 000 mg et 2 000 mg de clarithromycine étaient les suivants : nausées, vomissements, altération du goût, douleurs abdominales, diarrhée, éruption cutanée, flatulences, céphalées, constipation, troubles de l'audition, élévation des taux de SGOT (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase) et de SGPT (Serum Glutamic Pyruvate Transaminase). Parmi les autres effets peu fréquents figurent la dyspnée, les insomnies et la sécheresse buccale. Les incidences étaient comparables chez les patients traités par 1 000 mg et par 2 000 mg, mais elles étaient généralement 3 à 4 fois plus fréquentes environ chez les patients traités par des doses quotidiennes totales de 4 000 mg de clarithromycine.

Chez ces patients immunodéprimés, on a évalué les paramètres de laboratoire en analysant les valeurs situées en dehors des niveaux correspondant à des anomalies graves (c.-à-d. les limites supérieures ou inférieures extrêmes) pour le test précisé. Sur la base de ces critères, environ 2 % à 3 % des patients ayant reçu une dose quotidienne de 1.000 mg ou 2.000 mg de clarithromycine ont présenté des taux anormalement élevés de SGOT et de SGPT, ainsi que des taux anormalement bas de globules blancs et de plaquettes. Un pourcentage plus faible de patients inclus dans ces deux groupes posologiques a également présenté une élévation des taux d'azote uréique sanguin. Chez les patients ayant reçu une



dose quotidienne de 4 000 mg, on a observé une incidence légèrement accrue de valeurs anormales 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, [www.afmps.be](http://www.afmps.be), Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Surdosage**

#### *Symptômes d'intoxication :*

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.

#### *Prise en charge de l'intoxication :*

Il n'existe aucun antidote spécifique du surdosage. Comme c'est le cas pour les autres macrolides, les niveaux sériques de clarithromycine ne devraient pas être sensiblement influencés par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

Les réactions indésirables accompagnant le surdosage doivent être traitées par l'élimination rapide du médicament non absorbé et la prise des mesures de soutien. Très rarement, on a observé des réactions allergiques aiguës sévères (p. ex. choc anaphylactique). Dès les premiers signes d'hypersensibilité, il faut arrêter le traitement par clarithromycine et instaurer immédiatement les mesures nécessaires.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, Macrolides, code ATC : J01FA09.

#### Mécanisme d'action

La clarithromycine est un dérivé semi-synthétique de l'érythromycine. Elle exerce son activité antibactérienne en se liant à la sous-unité ribosomale 50 S des bactéries sensibles et inhibe la synthèse des protéines. Elle exerce un effet extrêmement puissant contre un large spectre de microorganismes aérobies et anaérobies à Gram positif à et à Gram négatif. Généralement, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la clarithromycine sont deux fois plus faibles que celles de l'érythromycine.

Le métabolite 14-hydroxy de la clarithromycine possède également une activité antimicrobienne. Les CMI de ce métabolite sont égales ou deux fois supérieures à celles de la substance mère, excepté pour *Haemophilus influenzae*, où le métabolite 14-hydroxy est deux fois plus actif que la substance mère.

#### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

La clarithromycine est largement distribuée dans les tissus et les liquides corporels. En raison de la forte pénétration tissulaire, les concentrations intracellulaires sont plus élevées que les concentrations sériques.

Les principaux paramètres pharmacodynamiques pour la prédiction de l'activité du macrolide n'ont pas été établis de façon concluante. Il est possible que le temps passé au-dessus de la CMI (T/CMI) soit le paramètre le mieux corrélé avec l'efficacité de la clarithromycine, mais comme les concentrations de clarithromycine obtenues dans les tissus respiratoires et les liquides du revêtement

épithélial sont plus élevées que les concentrations plasmatiques, il se peut que l'utilisation de paramètres basés sur des concentrations plasmatiques ne permette pas de prédire avec exactitude la réponse pour les infections des voies respiratoires.

#### Mécanisme de résistance :

Les mécanismes de résistance aux antibiotiques macrolides incluent notamment une modification du site cible de l'antibiotique, ou se basent sur une modification et/ou un efflux actif de l'antibiotique. Le développement d'une résistance peut dépendre de chromosomes ou de plasmides, et peut être induit pour exister de manière constitutive. Les bactéries résistantes aux macrolides produisent des enzymes qui provoquent la méthylation de l'adénine résiduelle sur l'ARN ribosomal et par conséquent l'inhibition de la liaison de l'antibiotique au ribosome.

Compte tenu de la méthylation du site ribosomal de liaison, les microorganismes résistants aux macrolides présentent généralement une résistance croisée aux lincosamides et à la streptogramine B. La clarithromycine figure également parmi les inducteurs puissants de cette enzyme. De plus, les macrolides possèdent une activité bactériostatique, car ils inhibent la peptidyl-transférase des ribosomes.

Il existe une résistance croisée complète entre la clarithromycine, l'érythromycine et l'azithromycine. Les staphylocoques résistants à la méthicilline et à l'oxacilline (SARM) et le *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline sont également résistants à tous les antibiotiques bêta-lactamines actuellement disponibles et aux macrolides tels que la clarithromycine.

#### **Concentrations critiques**

L'EUCAST (Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens) a établi les concentrations critiques suivantes pour la clarithromycine, distinguant les microorganismes sensibles des microorganismes résistants 2010-12-20 (v 1.2) :

Pathogènes	Concentrations critiques liées à l'espèce pour la clarithromycine <sup>B,C</sup>	
	Sensible ≤ (mg/l)	Résistant > (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-
<i>Pseudomonas</i> spp.	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
Streptocoques, groupes A, B, C et G	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>D</sup>	0,25	0,5
Autres streptocoques	PI	PI
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
Anaérobies à Gram positif (à l'exception de <i>Clostridium difficile</i> )	-	-
Anaérobies à Gram négatif	-	-
Concentrations critiques non liées à l'espèce <sup>A</sup>	PI	PI

A. Les concentrations critiques non liées à l'espèce ont été essentiellement déterminées sur la base des données PK/PD et sont indépendantes des distributions des CMI des espèces spécifiques. Elles ne sont à utiliser que pour les espèces non mentionnées dans le tableau ou les notes en bas de page. En revanche, les données pharmacodynamiques utilisées pour calculer les concentrations critiques non liées à l'espèce pour les macrolides, les lincosamines et les streptogramines ne sont pas robustes, d'où la mention « PI ».

B. L'érythromycine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité des bactéries mentionnées aux autres macrolides (azithromycine, clarithromycine et roxithromycine).

C. La clarithromycine est utilisée pour l'éradication de *H. pylori* (CMI  $\leq 0,25$  mg/l pour les isolats de type sauvage).

D. La corrélation entre les CMI des macrolides pour *H. influenzae* et le résultat clinique est faible. Les concentrations critiques pour les macrolides et les antibiotiques apparentés ont donc été établies de façon à classer la souche *H. influenzae* de type sauvage comme intermédiaire.

« PI » indique qu'il n'existe pas suffisamment de preuves indiquant que l'espèce en question constitue une bonne cible pour le traitement par le médicament.

La clarithromycine est utilisée pour l'éradication de *H. pylori* ; la concentration minimale inhibitrice (CMI)  $\leq 0,25$   $\mu\text{g/ml}$  a été établie comme seuil de sensibilité par le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

### Sensibilité

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations locales concernant la résistance, en particulier lorsque l'on traite des infections sévères. Si nécessaire, l'avis d'un expert sera sollicité lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité du recours à l'agent est contestable au moins dans certains types d'infections.

Pathogènes pour lesquels la résistance peut constituer un problème : la prévalence de la résistance est supérieure ou égale à 10 % dans au moins un pays de l'Union européenne.

<b>Espèces habituellement sensibles</b>
Microorganismes aérobies à Gram positif <i>Corynebacterium diphtheriae</i> Streptocoque, groupe F
Microorganismes aérobies à Gram négatif <i>Bordetella pertussis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Anaérobies <i>Clostridium</i> spp. autres que <i>C. difficile</i>
Autres microorganismes <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia philippsitacci</i> <i>Mycobacterium</i> spp. <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b>Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut constituer un problème</b>
Microorganismes aérobies à Gram positif <i>Enterococcus</i> spp. + <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline et résistant à la méthicilline+) <i>Staphylococcus epidermidis</i> + Streptocoques, groupes A*, B, C et G <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+
Microorganismes aérobies à Gram négatif <i>Haemophilus influenzae</i> § <i>Helicobacter pylori</i>

Anaérobies <i>Bacteroides spp.</i> <i>Peptococcus / Peptostreptococcus spp.</i>
<b>Micro-organismes intrinsèquement résistants</b>
Microorganismes aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaérobies <i>Fusobacterium spp.</i>
Autres microorganismes <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

# ≥ 10 % de résistance dans au moins un pays de l'Union européenne

\* Espèces contre lesquelles l'efficacité a été démontrée dans des études cliniques (si sensibles)

+ Indique les espèces pour lesquelles un taux de résistance élevé (plus de 50 %) a été observé dans un(e) ou plusieurs zones/pays/régions au sein de l'Union européenne.

§ Les concentrations critiques pour les macrolides et les antibiotiques apparentés ont été établies de façon à classer la souche *H. influenzae* de type sauvage comme intermédiaire.

### Autres informations

La sensibilité et la résistance de *Streptococcus pneumoniae* et de *Streptococcus spp.* à la clarithromycine peuvent être prédites en testant l'érythromycine.

L'essentiel de l'expérience clinique disponible sur la base des études cliniques contrôlées randomisées indique que l'administration de clarithromycine à raison de 500 mg deux fois par jour en association avec un autre antibiotique, p. ex. l'amoxicilline ou le métronidazole, et p. ex. l'oméprazole (administré aux doses approuvées), pendant 7 jours, a permis d'obtenir un taux d'éradication > 80 % de *H. pylori* chez les patients souffrant d'ulcères gastro-duodénaux. Conformément aux attentes, on a observé des taux d'éradication significativement plus faibles chez les patients présentant en début d'étude des isolats de *H. pylori* résistants au métronidazole. Par conséquent, il convient de tenir compte des informations locales sur la prévalence de la résistance ainsi que des recommandations thérapeutiques locales lors du choix du schéma combiné approprié pour le traitement d'éradication de *H. pylori*. En outre, chez les patients présentant une infection persistante, on tiendra compte, lorsque l'on envisagera un nouveau schéma de retraitement, du risque de développement d'une résistance secondaire (chez les patients ayant des souches essentiellement sensibles) à un agent antimicrobien.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption :

La clarithromycine est rapidement et bien absorbée au niveau du tube gastro-intestinal – surtout au niveau du jéjunum ; toutefois, après une administration orale, elle subit un important métabolisme de premier passage. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 250 mg de clarithromycine est d'environ 50 %. La biodisponibilité de la suspension est identique, voire légèrement supérieure, à celle des comprimés. Le profil pharmacocinétique de la suspension observé chez les enfants correspond à celui observé pour la suspension chez les adultes. La prise de nourriture ralentit quelque peu l'absorption, mais n'influence pas la biodisponibilité. La clarithromycine peut donc être administrée indépendamment des repas. En raison de sa structure chimique (6-O-méthylérythromycine), la clarithromycine résiste relativement bien à la dégradation par l'acide gastrique. Chez l'adulte, après l'administration orale d'une dose de 250 mg deux fois par jour, les taux plasmatiques maximaux de la clarithromycine variaient entre 1 et 2 µg/ml. Suite à l'administration d'une dose de 500 mg de clarithromycine deux fois par jour, les taux plasmatiques maximaux étaient de 2,8 µg/ml. Chez les enfants, les paramètres suivants à l'état d'équilibre ont été observés en moyenne pour la clarithromycine après la neuvième dose dans le cadre d'un schéma posologique de 7,5 mg/kg deux fois par jour : C<sub>max</sub> 4,60 µg/ml, ASC 15,7 µg.heure/ml et T<sub>max</sub> 2,8 heures. Les valeurs moyennes

correspondantes pour le métabolite 14-OH étaient de respectivement 1,64 µg/ml, 6,69 µg.heure/ml et 2,7 heures.

Après l'administration d'une dose de 250 mg de clarithromycine deux fois par jour, les concentrations plasmatiques maximales du métabolite microbiologiquement actif 14-hydroxy s'élevaient à 0,6 µg/ml. L'état d'équilibre est atteint dans les 2 jours qui suivent l'administration.

#### *Distribution :*

La clarithromycine pénètre bien dans les divers compartiments, avec un volume de distribution estimé à 200-400 l. Dans certains tissus, la clarithromycine atteint des concentrations plusieurs fois supérieures aux taux circulants de la substance active. Des concentrations accrues ont été relevées tant au niveau des amygdales que du tissu pulmonaire. La clarithromycine pénètre également dans le mucus gastrique.

Aux concentrations thérapeutiques, son taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 70 %.

#### *Biotransformation et élimination :*

La clarithromycine est rapidement et largement métabolisée au niveau hépatique. Le métabolisme hépatique fait intervenir le système du cytochrome P450. On décrit trois métabolites : la N-déméthyl-clarithromycine, la descladinosyl-clarithromycine et la 14-hydroxy-clarithromycine.

Vu la saturation du métabolisme hépatique à fortes doses, la pharmacocinétique de la clarithromycine n'est pas linéaire. Après l'administration d'une dose de 250 mg de clarithromycine deux fois par jour, la demi-vie d'élimination était de 2 à 4 heures ; elle passait à 5 heures après l'administration d'une dose de 500 mg de clarithromycine deux fois par jour. Suite à l'administration d'une dose de 250 mg de clarithromycine toutes les 12 heures (deux fois par jour), la demi-vie du métabolite actif 14-hydroxy varie entre 5 et 6 heures.

Environ 20 à 40 % de la clarithromycine est éliminé sous forme de substance active inchangée dans l'urine. Ce pourcentage augmente lorsque la dose est augmentée. Un pourcentage supplémentaire de 10 % à 15 % est excrété dans l'urine sous la forme du métabolite 14-hydroxy. Le reste est excrété par voie fécale. L'insuffisance rénale accroît les concentrations plasmatiques de clarithromycine dans le cas où la dose n'est pas réduite.

La clairance plasmatique totale est estimée à environ 700 ml/min (11,7 ml/s), avec une clairance rénale d'environ 170 ml/min (2,8 ml/s).

#### *Populations particulières*

Insuffisance rénale : Une diminution de la fonction rénale provoque une augmentation des taux plasmatiques de clarithromycine et du métabolite actif.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Lors d'études effectuées chez l'animal pendant 4 semaines, la toxicité de la clarithromycine s'est avérée liée à la dose et à la durée du traitement. Dans toutes les espèces étudiées, les premiers signes de toxicité s'observaient au niveau du foie. Chez le chien et le singe, on y observait des lésions après 14 jours. Les concentrations d'exposition systémique associées à cette toxicité ne sont pas connues en détail, mais les doses toxiques (300 mg/kg/jour) étaient clairement plus élevées que les doses thérapeutiques recommandées chez l'homme. Les autres tissus affectés incluaient l'estomac, le thymus et d'autres tissus lymphoïdes, ainsi que les reins. À des doses proches des doses thérapeutiques, une conjonctivite et un larmolement sont uniquement survenus 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.

La clarithromycine n'a montré aucun pouvoir génotoxique dans des études *in vitro* et *in vivo*.

Des études de la toxicité sur la reproduction ont montré qu'en cas d'administration de doses 2 fois plus élevées que la dose clinique à des lapines (par voie IV) et de doses 10 fois plus élevées à des singes (par voie orale), la clarithromycine provoquait une augmentation de l'incidence des avortements spontanés. Ces posologies étaient associées à une toxicité maternelle. De manière générale, aucune embryotoxicité ni tératogénicité n'a été relevée dans les études sur le rat. Néanmoins, dans deux études menées sur des rats traités par des doses de 150 mg/kg/jour, on a observé des malformations cardiovasculaires. Chez des souris recevant des doses 70 fois supérieures à la posologie clinique, on a observé la survenue de fentes palatines, dont l'incidence était variable (3 à 30 %).

De la clarithromycine a été retrouvée dans le lait d'animaux qui allaitent.

Chez des rats et souris âgés de 3 jours, les valeurs LD<sub>50</sub> relevées correspondaient à environ la moitié de celles observées chez les animaux adultes. Les animaux juvéniles ont présenté des profils de toxicité similaires à celui des animaux matures, mais une néphrotoxicité accrue a été signalée chez des rats néonataux dans certaines études. De légères réductions des érythrocytes, des plaquettes et des leucocytes ont également été observées chez les animaux juvéniles.

Le potentiel de carcinogénicité de la clarithromycine n'a pas été testé.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Poloxamère 188  
Povidone K 30 (E1201)  
Hypromellose (E464)  
Macrogol 6000  
Dioxyde de titane (E171)  
Copolymère d'acide méthacrylique – éthylacrylate (1:1)  
Citrate de triéthyle (E1505)  
Monostéarate de glycérol  
Polysorbate 80 (E433)  
Saccharose  
Maltodextrine  
Sorbate de potassium (E202)  
Silice colloïdale anhydre (E551)  
Gomme de xanthane (E415)  
Arôme de punch aux fruits (substances aromatiques naturelles et artificielles, y compris maltodextrine, amidon modifié, sodium et maltol).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Après reconstitution : 14 jours.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

Après reconstitution : À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en PEHD de 60 ml, 120 ml et 240 ml munis de bouchons à vis en PP à l'épreuve des enfants, fournis avec une seringue buccale graduée en PE/PP (5 ml) comportant des repères de remplissage à 2,5 ml, 3,75 ml et 5,0 ml et une cuillère graduée en PE/PP comportant des repères de remplissage à 1,25 ml, 2,5 ml et 5,0 ml.

125 mg/5 ml :

Présentations :

1 flacon contient 34,1 g de granulés pour suspension buvable pour 50 ml de suspension prête à l'emploi (quantité d'eau requise : 29,5 ml) ou

41,0 g de granulés pour suspension buvable pour 60 ml de suspension prête à l'emploi (quantité d'eau requise : 35,4 ml) ou

54,6 g de granulés pour suspension buvable pour 80 ml de suspension prête à l'emploi (quantité d'eau requise : 47,2 ml) ou

68,3 g de granulés pour suspension buvable pour 100 ml de suspension prête à l'emploi (quantité d'eau requise : 59,0 ml) ou

81,9 g de granulés pour suspension buvable pour 120 ml de suspension prête à l'emploi (quantité d'eau requise : 70,8 ml).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

250 mg/5 ml :

Présentations :

1 flacon contient 34,1 g de granulés pour suspension buvable pour 50 ml de suspension prête à l'emploi (quantité d'eau requise : 28,5 ml) ou

41,0 g de granulés pour suspension buvable pour 60 ml de suspension prête à l'emploi (quantité d'eau requise : 34,2 ml) ou

54,6 g de granulés pour suspension buvable pour 80 ml de suspension prête à l'emploi (quantité d'eau requise : 45,6 ml) ou

68,3 g de granulés pour suspension buvable pour 100 ml de suspension prête à l'emploi (quantité d'eau requise : 57,0 ml).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Remplir le flacon avec deux tiers de la quantité totale d'eau requise ; agiter ensuite le flacon vigoureusement et ajouter de l'eau jusqu'au repère, puis agiter à nouveau. Agiter le flacon vigoureusement avant chaque application.

Après reconstitution avec de l'eau, le médicament donne une suspension blanche à beige.

Si la dose doit être administrée à l'aide de la seringue d'administration buccale, l'adaptateur de la seringue doit être inséré dans le col du flacon.

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens

Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

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

125 mg/5 ml : BE408825

250 mg/5 ml : BE408834

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

Date de première autorisation : 12 janvier 2012

Date de dernier renouvellement : 10 mars 2018

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

05/2024

Date d'approbation du texte : 05/2024