

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clarithromycine Sandoz 250 mg comprimés pelliculés

Clarithromycine Sandoz 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de clarithromycine

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 0,13 mmol (3,06 mg) de sodium.

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de clarithromycine

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 0,27 mmol (6,12 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de 250 mg

Comprimés pelliculés jaune foncé en forme de gélule (15,6 x 7,9 mm).

Comprimés pelliculés de 500 mg

Comprimés pelliculés jaune pâle de forme ovale (18,8 x 8,8 mm)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La clarithromycine est indiquée chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus pour traiter les infections suivantes lorsqu'elles sont dues à des bactéries sensibles à la clarithromycine (voir rubriques 4.4 et 5.1).

- Pharyngite bactérienne
- Sinusite bactérienne aiguë
- Exacerbation aiguë d'origine bactérienne d'une bronchite chronique
- Pneumonie extrahospitalière légère à modérée
- Infections de la peau et infections des tissus mous d'une sévérité légère à modérée, p. ex. folliculite, cellulite et érysipèle.

Clarithromycine Sandoz 250 mg/500 mg comprimés pelliculés peut également être utilisé en association dans le cadre d'un schéma thérapeutique antibactérien, ou avec un antiulcéreux approprié, dans un but d'éradication d'*H. pylori* chez les patients qui souffrent d'ulcères dus à cette bactérie (voir rubrique 4.2).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie de la clarithromycine dépend de l'état clinique du patient et sera toujours déterminée par le médecin.

Adultes et adolescents (12 ans et plus) :

- Posologie habituelle : La dose habituelle est de 250 mg deux fois par jour.
- Traitement à posologie élevée (infections sévères) : La dose habituelle peut être portée à 500 mg deux fois par jour en cas d'infection sévère.

Enfants de moins de 12 ans :

La clarithromycine sous forme de comprimés ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans qui pèsent moins de 30 kg. Pour ces patients, la clarithromycine existe sous d'autres formes pharmaceutiques, p. ex. sous forme de suspension. Des essais cliniques ont été réalisés sur la clarithromycine en suspension pédiatrique chez des enfants âgés de 6 mois à 12 ans.

Chez les enfants qui pèsent plus de 30 kg, la posologie recommandée pour les adultes et les adolescents sera utilisée.

Patients âgés :

Comme chez les adultes.

*Élimination d'*Helicobacter pylori* chez l'adulte :*

Chez les patients qui souffrent d'ulcères gastro-duodénaux dus à une infection à *H. pylori*, la clarithromycine peut être utilisée à la dose de 500 mg deux fois par jour pendant le traitement d'éradication, en association avec 1 000 mg d'amoxicilline deux fois par jour et 20 mg d'oméprazole deux fois par jour.

Posologie en cas d'insuffisance rénale :

Chez les insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, la posologie de la clarithromycine sera réduite de moitié, c.-à-d. à 250 mg une fois par jour, ou à 250 mg deux fois par jour pour les infections plus sévères. Le traitement ne dépassera pas 14 jours chez ces patients.

Insuffisants hépatiques :

L'administration de clarithromycine à des patients atteints d'insuffisance hépatique doit se faire avec prudence (voir rubrique 4.3 et 4.4).

Durée du traitement :

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

- La durée habituelle est comprise entre 6 et 14 jours.
- Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après la disparition des symptômes.

- En cas d'infections à streptocoques β -hémolytiques, le traitement doit durer au moins 10 jours afin de prévenir les complications telle que le rhumatisme articulaire aigu et la glomérulonéphrite.
- La polythérapie visant à éradiquer une infection à *H. pylori*, p. ex. par 500 mg de clarithromycine (deux comprimés à 250 mg ou un comprimé à 500 mg) deux fois par jour associés à 1 000 mg d'amoxicilline deux fois par jour et à 20 mg d'oméprazole deux fois par jour, doit être poursuivie pendant 7 jours.

Mode d'administration :

La clarithromycine peut être administrée avec ou sans prise de nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la substance active, aux 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 suivants est contre-indiquée : astémizole, cisapride, dompéridone, pimozide, terfénadine, car elle peut entraîner l'allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, y compris 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'alcaloïdes de l'ergot (p. ex. ergotamine ou dihydroergotamine) est contre-indiquée, car elle peut provoquer une intoxication à l'ergot (voir rubrique 4.5).

La clarithromycine ne devrait 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'arythmie cardiaque ventriculaire, y compris les torsades de pointes (voir rubriques 4.4 et 4.5).

La clarithromycine ne devrait pas être utilisée en association avec des inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase (statines), métabolisés en grande partie par le cytochrome 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).

La clarithromycine ne devrait pas être administrée aux 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 souffrant d'une insuffisance hépatique sévère associée à une insuffisance rénale.

Comme les autres inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4, la clarithromycine ne devrait pas être utilisée 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 prescrira pas de clarithromycine aux femmes enceintes sans avoir soigneusement évalué les avantages et les risques, en particulier au cours des trois premiers mois de grossesse (voir rubrique 4.6).

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

La clarithromycine est principalement métabolisée par le foie. La prudence est donc recommandée lors de l'administration d'antibiotiques aux patients dont la fonction hépatique est affaiblie. Il convient également d'être prudent en cas d'administration de clarithromycine aux patients présentant 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 (voir rubrique 4.8) ont été signalés. Certains de ces patients présentaient peut-être une maladie hépatique préexistante ou prenaient peut-être d'autres médicaments hépatotoxiques. Les patients doivent recevoir pour instruction d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin s'ils observent les signes et symptômes d'une maladie du foie tels qu'une anorexie, un ictère, des urines foncées, un prurit ou une sensibilité de l'abdomen à la palpation.

Des colites pseudomembraneuses ont été signalées sous presque tous les agents antibactériens, y compris les macrolides ; elles peuvent aussi bien être de gravité légère que menacer le pronostic vital. Une diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) a été signalée lors de l'utilisation de quasi tous les agents antibactériens, y compris la clarithromycine, et sa gravité peut osciller entre diarrhée bénigne et colite fatale. Les traitements par agents antibactériens modifient la flore normale du côlon, ce qui peut provoquer une prolifération de *C. difficile*. Une DACD doit être envisagée chez tous les patients qui présentent une diarrhée suite à l'utilisation d'un antibiotique. Une anamnèse attentive est indispensable, car on a signalé l'apparition de cas de DACD plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens. Il convient donc d'envisager l'arrêt du traitement par clarithromycine indépendamment de son indication. Il faut effectuer des tests microbiens et instaurer un traitement adéquat. Les médicaments inhibant le péristaltisme doivent être évités.

Des cas d'intoxication à la colchicine ont été notifiés depuis la mise sur le marché lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine et de colchicine, en particulier chez les personnes âgées ; certains sont survenus chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Des décès ont été signalés parmi ces patients (voir rubrique 4.5). L'administration concomitante de clarithromycine et de colchicine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Il est conseillé de se montrer prudent en cas d'administration concomitante de clarithromycine et de triazolobenzodiazépines, comme le triazolam et le midazolam par voie intraveineuse ou buccale (trans-muqueuse buccale) (voir rubrique 4.5).

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de clarithromycine et d'autres médicaments ototoxiques, en particulier les aminosides. Il faut 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 terfénaire 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 : Étant donné l'apparition d'une résistance de *Streptococcus pneumoniae* aux macrolides, il importe de réaliser des tests de sensibilité lorsque la clarithromycine est prescrite pour une pneumonie extrahospitalière. En cas de pneumonie nosocomiale, la clarithromycine doit être associée à d'autres antibiotiques appropriés.

Infections de la peau et des tissus mous de gravité légère à modérée : Ces infections sont généralement dues à *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*, qui peuvent tous deux se montrer résistants aux macrolides. Il importe donc d'évaluer leur sensibilité. Dans les cas où les antibiotiques de type bêtalactamine ne peuvent être utilisés (p. ex., du fait d'une allergie), d'autres antibiotiques, tels que la clindamycine, peuvent représenter le médicament de choix. Actuellement, l'utilisation des macrolides n'est envisagée que dans certaines infections de la peau et des tissus mous, comme celles dues à *Corynebacterium minutissimum*, l'acné vulgaire et l'érysipèle, ainsi que dans les situations où le traitement par pénicilline ne peut pas être utilisé.

En cas de réactions d'hypersensibilité aiguë sévère, comme l'anaphylaxie, ou de réactions indésirables cutanées graves (SCAR) [p. ex. la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et l'éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)], le traitement par clarithromycine doit être interrompu immédiatement et un traitement adapté instauré en urgence.

La clarithromycine doit être utilisée avec prudence en cas d'administration concomitante de médicaments qui induisent l'enzyme du cytochrome CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase (statines) : l'utilisation concomitante de clarithromycine avec la lovastatine ou la simvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La prudence doit être de mise lors de la prescription de clarithromycine en même temps que d'autres statines. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez les patients prenant de la clarithromycine et des statines. Les signes et symptômes de myopathie doivent être étroitement surveillés. Dans les situations où l'utilisation concomitante de clarithromycine et de statines ne peut être évitée, il est recommandé de prescrire la dose la plus faible autorisée de statine. L'utilisation d'une statine non dépendante du métabolisme CYP3A (p. ex. la fluvastatine) peut être envisagée (voir rubrique 4.5).

Hypoglycémiant oraux/insuline : l'utilisation concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiant oraux (comme les sulfonylurées) et/ou l'insuline peut entraîner une hypoglycémie significative. Il est recommandé de surveiller étroitement la glycémie (voir rubrique 4.5).

Anticoagulants oraux : il existe un risque d'hémorragie sévère et d'augmentation significative de l'INR (International Normalised Ratio) et du temps de prothrombine si la clarithromycine est administrée

conjointement à la warfarine (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). L'INR et les temps de prothrombine doivent être fréquemment contrôlés pendant que les patients reçoivent de la clarithromycine et des anticoagulants oraux.

L'utilisation d'un traitement antimicrobien, comme la clarithromycine, pour lutter contre les infections à *H. pylori* peut entraîner la sélection d'organismes résistants aux médicaments.

L'utilisation à long terme peut, comme pour les autres antibiotiques, provoquer la colonisation d'un nombre accru de bactéries et champignons non sensibles. En cas de surinfection, un traitement adapté doit être instauré.

Il convient également de surveiller le risque de résistance croisée entre la clarithromycine et les autres macrolides, ou la lincomycine et la clindamycine.

Clarithromycine Sandoz contient du sodium.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, 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 vu le risque de conséquences sévères d'une interaction médicamenteuse.

Astémizole, cisapride, dompéridone, pimozide et terfénadine

Une élévation des concentrations de cisapride a été signalée chez des patients traités à la fois par clarithromycine et cisapride. Ce phénomène peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, y compris une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des « torsades de pointes ». Des effets similaires ont été observés chez des patients traités concomitamment par clarithromycine et pimozide (voir rubrique 4.3).

Selon certains rapports, les macrolides modifieraient le métabolisme de la terfénadine et entraîneraient ainsi une élévation de ses taux, occasionnellement associée à l'apparition d'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 portant sur 14 volontaires sains, l'administration concomitante de clarithromycine et de terfénadine a provoqué l'augmentation par un facteur deux à trois de la concentration sérique du métabolite acide de la terfénadine, ainsi qu'un allongement de l'intervalle QT sans effet clinique détectable. Des effets similaires ont été observés lors de l'administration concomitante d'astémizole et d'autres macrolides.

Ergotamine/dihydroergotamine

Certains rapports postérieurs à la mise sur le marché indiquent que la co-administration de clarithromycine de d'ergotamine ou de dihydroergotamine a été associée à des cas d'intoxication aiguë à l'ergot, caractérisés par un vasospasme et une ischémie des extrémités et d'autres tissus, y compris du 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 des 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 simvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3), car ces statines sont en grande partie métabolisées par le cytochrome CYP3A4 et le traitement concomitant avec clarithromycine augmente leur concentration plasmatique, ce qui accroît le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse. Les constats de rhabdomyolyse ont été faits pour des patients prenant de la clarithromycine en même temps que ces statines. Si le traitement par clarithromycine est indispensable, la lovastatine ou la simvastatine doivent être suspendues pendant la durée du traitement.

La prudence est de mise lors de la prescription de clarithromycine et de statines. Dans les situations où leur utilisation concomitante ne peut être évitée, il est recommandé de prescrire la dose la plus faible autorisée de statine. L'utilisation d'une statine non dépendante du métabolisme du cytochrome CYP3A (p. ex. la fluvastatine) peut être envisagée. Les signes et symptômes de myopathie doivent être surveillés.

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 cytochrome CYP3A (comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, le millepertuis) peuvent induire le métabolisme de la clarithromycine et entraîner des taux sous-thérapeutiques de clarithromycine et donc une efficacité moindre. Par ailleurs, il peut être nécessaire de surveiller les taux plasmatiques de l'inducteur du cytochrome CYP3A, pouvant être augmentés du fait de l'inhibition du CYP3A par la clarithromycine (voir aussi les informations sur le produit concerné pour l'inhibiteur CYP3A4 administré). L'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine a provoqué l'augmentation de la rifabutine et la diminution des taux de clarithromycine sérique ainsi qu'un risque accru d'uvéite.

L'influence des substances actives ci-dessous sur les concentrations circulantes de clarithromycine est avérée ou suspectée ; il peut être nécessaire d'ajuster la dose de la clarithromycine ou d'envisager un autre traitement.

Éfavirenz, névirapine, rifampicine, rifabutine et rifapentine

Les inducteurs puissants du système métabolique appelé cytochrome P450, comme l'éfavirenz, la névirapine, la rifampicine, la rifabutine et la rifapentine, peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine et réduire ainsi les concentrations plasmatiques de ce produit, tout en augmentant celles de la 14-OH-clarithromycine, métabolite également actif sur le plan microbiologique. Étant donné que les activités microbiologiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine diffèrent d'une bactérie à l'autre, l'administration concomitante de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques pourrait altérer l'effet thérapeutique recherché.

Étravirine

L'exposition de clarithromycine a été diminuée par l'étravirine ; toutefois, les concentrations du métabolite actif, la 14-OH-clarithromycine, étaient augmentées. Comme la 14-OH-clarithromycine présente une activité réduite contre le complexe *Mycobacterium avium* (MAC), l'activité globale contre ce pathogène peut être altérée ; il faut donc envisager des alternatives à la clarithromycine pour le traitement du MAC.

Fluconazole

L'administration concomitante de 200 mg de fluconazole par jour et de 500 mg de clarithromycine deux fois par jour à 21 volontaires sains a augmenté la concentration minimale moyenne de clarithromycine à l'état d'équilibre (C_{\min}) de 33 % et l'aire sous la courbe (ASC) de 18 %. Les concentrations à l'état d'équilibre du métabolite actif, la 14-OH-clarithromycine, n'étaient pas

significativement influencées par l'administration concomitante de fluconazole. Aucun ajustement de la dose de clarithromycine ne s'impose.

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 entraînait une inhibition marquée du métabolisme de la clarithromycine. La C_{max} de clarithromycine a augmenté de 31 %, la C_{min} a augmenté de 182 % et l'ASC a augmenté de 77 % avec l'administration concomitante de ritonavir. Une inhibition presque complète de la formation de 14-OH-clarithromycine a été notée. En raison de la large fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, aucune réduction de dose ne devrait être nécessaire chez les patients avec une fonction rénale normale. En revanche, pour les patients présentant une insuffisance rénale, les ajustements suivants de la posologie peuvent être envisagés : pour les patients avec une CLCR de 30 à 60 ml/min, la dose de clarithromycine devrait être réduite de 50 %. Pour les patients avec une CLCR <30 ml/min, la dose de clarithromycine devrait être diminuée de 75 %. Les doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour ne devraient pas être administrées avec le ritonavir.

Des ajustements posologiques comparables seront envisagés chez les patients qui présentent une fonction rénale réduite quand le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de protéases anti-VIH, y compris l'atazanavir et le saquinavir (voir rubrique ci-dessous, Interactions médicamenteuses bidirectionnelles).

Effet de la clarithromycine sur les autres médicaments

Interactions liées au CYP3A

La co-administration de clarithromycine, connue pour inhiber le CYP3A, et d'un médicament principalement métabolisé par le CYP3A peut être associée à une élévation des concentrations en principe actif susceptible d'augmenter ou de prolonger à la fois les effets thérapeutiques et les effets indésirables du médicament administré en concomitance.

L'utilisation de la clarithromycine est contre-indiquée chez les patients recevant les substrats du CYP3A astémizole, cisapride, dompéridone, pimozide et terfénadine, 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 la clarithromycine est également contre-indiquée avec les alcaloïdes de l'ergot, le midazolam par voie orale, les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase métabolisés principalement 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 (p. ex. 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 (p. ex. warfarine), les antipsychotiques atypiques (p. ex. quétiapine), la quinidine, la rifabutine, le sildénafil, le sirolimus, le tacrolimus, le triazolam et la vinblastine. Parmi les médicaments interagissant par des mécanismes similaires qui font appel à d'autres isoenzymes du système du cytochrome P450 figurent 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 en 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.

Anticoagulants oraux directs

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).

Antiarythmiques

Des comptes rendus de pharmacovigilance ont mis en évidence la survenue de torsades de pointes en cas d'utilisation concomitante de clarithromycine et de quinidine ou disopyramide. Les électrocardiogrammes doivent être surveillés pour déceler l'apparition d'un allongement de l'intervalle QT pendant l'administration concomitante de clarithromycine et de ces médicaments. Les taux sériques de quinidine et disopyramide devraient être surveillés pendant le traitement par clarithromycine.

Les comptes rendus de pharmacovigilance ont mis en évidence une hypoglycémie en cas d'administration concomitante de clarithromycine et disopyramide. En conséquence, les taux de glycémie doivent être surveillés pendant l'administration simultanée de clarithromycine et de disopyramide.

Hypoglycémisants oraux/insuline

Certains hypoglycémisants, comme le natéglinide et le répaglinide, impliquent l'inhibition de l'enzyme du cytochrome CYP3A par la clarithromycine, ce qui peut provoquer une hypoglycémie en cas d'utilisation simultanée. Il est recommandé de surveiller étroitement la glycémie.

Oméprazole

La clarithromycine (500 mg toutes les 8 heures) a été associée à l'oméprazole (40 mg par jour) chez des adultes sains. Les concentrations plasmatiques de l'oméprazole à l'état d'équilibre ont augmenté (la C_{max} , l' ASC_{0-24} et $t_{1/2}$ se sont élevées respectivement de 30, 89 et 34 %) en cas d'administration concomitante de clarithromycine. La valeur moyenne du pH gastrique sur 24 heures était de 5,2 lors de l'administration isolée d'oméprazole, et de 5,7 en cas de co-administration d'oméprazole et de clarithromycine.

Sildénafil, tadalafil et vardénafil

Chacun de ces inhibiteurs des phosphodiésterases est métabolisé, au moins en partie, par le CYP3A, et ce dernier peut être inhibé par l'administration concomitante de clarithromycine. La co-administration de clarithromycine et de sildénafil, de tadalafil ou de vardénafil se traduirait probablement par une augmentation de l'exposition à l'inhibiteur des phosphodiésterases. Une réduction des doses de sildénafil, de tadalafil et de vardénafil doit être envisagée en cas de co-administration de clarithromycine.

Théophylline, carbamazépine

Les résultats des études cliniques indiquent une élévation, modeste mais statistiquement significative ($p \leq 0,05$), des concentrations circulantes de théophylline ou de carbamazépine lors de l'administration concomitante de ces médicaments avec la clarithromycine. Il peut s'avérer nécessaire d'envisager une réduction des doses.

Toltérodine

La principale voie métabolique de la toltérodine fait intervenir l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6). Toutefois, dans un sous-groupe de la population présentant une déficience en CYP2D6, la

voie métabolique identifiée fait appel au CYP3A. Dans ce sous-groupe de la population, l'inhibition du CYP3A se traduit par une élévation significative des concentrations sériques de toltérodone. Une réduction des doses de toltérodone peut s'imposer en présence d'inhibiteurs du CYP3A, tels que la clarithromycine, dans la population des métaboliseurs lents du CYP2D6.

Triazolobenzodiazépines (p. ex. alprazolam, midazolam, triazolam)

Lors de l'administration simultanée de midazolam et de comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), l'ASC du midazolam a augmenté de 2,7 fois après l'administration intraveineuse de midazolam et de 7 fois en cas d'administration orale. L'administration concomitante de midazolam oral et de clarithromycine doit être évitée. Si le midazolam est co-administré par voie intraveineuse avec la clarithromycine, le patient doit être étroitement suivi pour permettre un ajustement posologique. 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. Les mêmes précautions doivent aussi s'appliquer aux 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), toute interaction cliniquement importante avec la clarithromycine est peu probable.

Des comptes rendus de pharmacovigilance ont mis en évidence des interactions médicamenteuses et des effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex. somnolence et confusion) en cas d'utilisation concomitante de clarithromycine et triazolam. Il est recommandé de surveiller l'augmentation des effets pharmacologiques sur le SNC.

Autres interactions médicamenteuses

Aminoglycosides

Il est recommandé d'être prudent lors de l'administration concomitante de clarithromycine avec d'autres médicaments ototoxiques, notamment avec les aminoglycosides. Voir rubrique 4.4.

Colchicine

La colchicine est un substrat commun au CYP3A et au transporteur d'efflux appelé glycoprotéine P (Pgp). La clarithromycine et les autres macrolides sont connus pour inhiber le CYP3A et la Pgp. Quand la clarithromycine et la colchicine sont administrées ensemble, l'inhibition de la Pgp et/ou du CYP3A par la clarithromycine peut provoquer une augmentation de 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 appelé glycoprotéine P (Pgp). La clarithromycine est connue pour inhiber la Pgp. Quand la clarithromycine et la digoxine sont administrées ensemble, l'inhibition de la Pgp par la clarithromycine peut provoquer une augmentation de l'exposition à la digoxine. Des concentrations sériques élevées de digoxine ont également été signalées après la mise sur le marché chez des patients concomitamment traités par clarithromycine et digoxine. Certains patients ont montré des signes cliniques compatibles avec une intoxication à la digoxine, y compris des arythmies potentiellement fatales. Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées attentivement chez les patients traités simultanément par digoxine et clarithromycine.

Zidovudine

L'administration orale simultanée de comprimés de clarithromycine et de zidovudine à des patients adultes infectés par le VIH peut diminuer des concentrations de zidovudine à l'état d'équilibre. Étant donné que la clarithromycine semble perturber l'absorption de la zidovudine simultanément administrée par voie orale, il est possible d'éviter cette interaction dans une large mesure en étalant l'administration des doses de clarithromycine et de zidovudine de façon à ménager un intervalle de 4

heures entre les prises de chacun des médicaments. Cette interaction ne semble pas se produire chez les patients pédiatriques infectés par le VIH traités à la fois par la suspension de clarithromycine et par zidovudine ou didéoxynosine. Cette interaction est peu probable en cas d'administration de clarithromycine par perfusion intraveineuse.

Phénytoïne et valproate

Des cas d'interactions ont été spontanément signalés ou publiés entre des inhibiteurs du CYP3A, y compris la clarithromycine, et des médicaments non soupçonnés d'être métabolisés par le CYP3A (p. ex. la phénytoïne et le valproate). Il est recommandé de déterminer les concentrations sériques de ces médicaments quand ils sont administrés en même temps que la clarithromycine. Des augmentations de ces concentrations ont été signalées.

Interactions médicamenteuses bidirectionnelles

Atazanavir

La clarithromycine et l'atazanavir sont, tous deux, des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, et il existe des indices d'interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La co-administration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et d'atazanavir (400 mg une fois par jour) a entraîné un doublement de l'exposition à la clarithromycine et une diminution de 70 % de l'exposition à la 14-OH-clarithromycine, accompagnés d'une augmentation de 28 % de l'ASC de l'atazanavir. Du fait du large spectre thérapeutique de la clarithromycine, il est en principe inutile de réduire sa dose chez les patients qui présentent une fonction rénale normale. Il faut diminuer de 50 % la dose de clarithromycine chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min). Chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min, la dose de clarithromycine sera réduite de 75 % en utilisant une présentation appropriée de ce médicament. Les doses de clarithromycine supérieures à 1 000 mg par jour ne doivent pas être co-administrées avec les inhibiteurs de protéases.

Inhibiteurs calciques

La prudence est recommandée concernant l'administration concomitante de clarithromycine et d'inhibiteurs calciques métabolisés par le CYP3A4 (comme le vérapamil, l'amlodipine, le diltiazem) en raison du risque d'hypotension. Les concentrations plasmatiques de clarithromycine et d'inhibiteurs calciques peuvent augmenter à cause de l'interaction. L'hypotension, les bradyarythmies et l'acidose lactique ont été observées chez des patients prenant de la clarithromycine et du vérapamil en même temps.

Itraconazole

La clarithromycine et l'itraconazole sont, tous deux, des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, ce qui entraîne une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole et, inversement, l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de la clarithromycine. Les patients concomitamment traités par itraconazole et clarithromycine doivent être suivis étroitement, à la recherche de signes ou de symptômes d'une augmentation ou d'une prolongation de l'effet pharmacologique.

Saquinavir

La clarithromycine et le saquinavir sont, tous deux, des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, et il existe des indices d'interaction médicamenteuse bidirectionnelle. 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 sains a entraîné des valeurs à l'état d'équilibre de l'ASC et de la C_{\max} du saquinavir plus élevées de 177 et 187 % que lors de la prise isolée de saquinavir. Les valeurs de l'ASC et de la C_{\max} de la clarithromycine étaient environ 40 % plus élevées que celles observées lors de l'administration isolée de clarithromycine. Aucun ajustement posologique ne s'impose quand les deux médicaments sont co-administrés pendant une période limitée, en utilisant les doses et les présentations étudiées. Les observations issues des études d'interactions médicamenteuses portant sur la présentation en capsules molles de gélatine ne sont peut-être pas représentatives des effets observés

lors de l'utilisation du saquinavir en gélule de gélatine. Il est également possible que les observations effectuées lors des études d'interactions médicamenteuses portant sur l'administration isolée de saquinavir ne soient pas représentatives des effets constatés sous l'association de saquinavir et de ritonavir. Quand le saquinavir est associé au ritonavir, il faut tenir compte des effets possibles 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 d'utilisation de la clarithromycine pendant la grossesse n'a pas été établie. D'après les différents résultats 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 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. En conséquence, l'utilisation pendant la grossesse n'est pas recommandée sans évaluer soigneusement les bénéfices par rapport aux risques.

Allaitement

La sécurité d'utilisation de la clarithromycine pendant l'allaitement de nourrissons 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

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

Il n'existe pas de données concernant l'effet de la clarithromycine sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Le potentiel de vertiges, étourdissements, confusion et désorientation, pouvant survenir avec ce médicament, devrait être pris en compte avant que les patients ne conduisent ou n'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 fréquents et les plus courants liés au traitement par clarithromycine dans la population adulte comme dans la population pédiatrique sont les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées, les vomissements et l'altération du goût. Ces effets indésirables sont généralement de faible intensité et concordent avec le profil de sécurité connu des macrolides (voir point b de la rubrique 4.8).

Aucune différence significative de l'incidence de ces réactions gastro-intestinales indésirables n'a été constatée lors des essais cliniques portant sur des populations de patients présentant ou non une infection mycobactérienne préexistante.

b. Tableau synoptique des effets indésirables

Le tableau suivant récapitule les effets indésirables signalés dans les essais cliniques et à partir des études de pharmacovigilance avec les comprimés de clarithromycine à libération immédiate, les granulés pour suspension buvable, la poudre pour solution injectable, les comprimés à libération prolongée et les comprimés à libération modifiée.

Les effets considérés comme au moins éventuellement liés à la clarithromycine sont récapitulés par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et fréquence indéterminée (effets indésirables d'après les études de pharmacovigilance ; ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont cités par ordre de gravité décroissante lorsque la gravité a pu être évaluée.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$	Fréquence indéterminée* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
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, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire ⁵			Réaction anaphylactoïde ¹ , hypersensibilité	Réaction anaphylactique, angioedème
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie, perte d'appétit	
Affections psychiatriques		Insomnie	Anxiété, nervosité ³	Troubles psychotiques, état confus, dépersonnalisation, dépression, manie, désorientation, hallucinations, rêves anormaux
Affections du système nerveux		Dysgueusie, céphalées	Perte de conscience ¹ , dyskinésie ¹ , vertiges, somnolence ⁶ , tremblements	Convulsions, agueusie, parosmie, anosmie, paresthésie
Affections oculaires				Troubles visuels, vision floue
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges, troubles de l'audition, acouphènes	Surdité
Affections cardiaques			Arrêt cardiaque ¹ , fibrillation atriale ¹ , allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme ¹ , extrasystoles ¹ , palpitations	Torsades 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,	(Esophagite ¹ , reflux gastro-œsophagien ² , gastrite, proctalgie ² , stomatite,	Pancréatite aiguë, décoloration de la langue, décoloration des dents

		douleurs abdominales	glossite, distension abdominale ⁴ , constipation, bouche sèche, éructations, flatulences	
Affections hépatobiliaires		Anomalie du bilan hépatique	Cholestase ⁴ , hépatite ⁴ , augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase ⁴	Insuffisance hépatique, ictère hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée, hyperhidrose	Dermatite bulleuse ¹ , prurit, urticaire, éruption maculopapuleuse ³	Réactions cutanées indésirables sévères (SCAR) (p. ex. pustulose exanthématique aiguë généralisée [PEAG]), syndrome de Stevens-Johnson ⁵ , syndrome de Lyell ⁵ , syndrome DRESS (éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques), acné
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Spasmes musculaires ³ , raideur musculo-squelettique ¹ , myalgie ²	Rhabdomyolyse ^{2,6} , myopathie
Affections du rein et des voies urinaires			Augmentation de la créatinine sanguine ¹ , augmentation de l'urémie ¹	Insuffisance rénale, 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 thoracique ⁴ , frissons ⁴ , fatigue ⁴	
Investigations			Rapport albumine/globuline anormal ¹ , augmentation de la phosphatase alcaline sanguine ⁴ , augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine ⁴	Augmentation de l'INR, prolongation du temps de prothrombine, couleur anormale des urines

¹ Effets indésirables uniquement signalés avec la poudre pour solution injectable

² Effets indésirables uniquement signalés avec les comprimés à libération prolongée

³ Effets indésirables uniquement signalés avec les granulés pour suspension buvable

⁴ Effets indésirables uniquement signalés avec les comprimés à libération immédiate

^{5,6} 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 de certains effets indésirables

La phlébite au site d'injection, la douleur au site d'injection, la douleur au site de piqûre du vaisseau et l'inflammation au site d'injection sont spécifiques de la forme intraveineuse de clarithromycine.

Dans certains cas signalés de rhabdomyolyse, la clarithromycine avait été administrée en concomitance avec 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 notifiés, depuis la mise sur le marché, lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine et de triazolam. Il est recommandé de surveiller le patient, à la recherche d'effets pharmacologiques sur le SNC (voir rubrique 4.5).

Certains comptes rendus ont rarement constaté la présence de comprimés de clarithromycine à libération prolongée dans les selles, pour la plupart dans le cas de patients présentant des troubles gastro-intestinaux anatomiques (y compris iléostomie ou colostomie) ou fonctionnels avec des temps de transit GI réduits. Dans plusieurs comptes rendus, les résidus de comprimés sont survenus dans un contexte de diarrhée. Il est recommandé, pour les patients qui présentent des résidus de comprimés dans les selles et dont l'état ne s'améliore pas, de basculer sur une autre forme de clarithromycine (p. ex. suspension) ou un autre antibiotique.

Population particulière : Réactions indésirables constatées chez les patients immunodéprimés (voir rubrique e)

d. Populations pédiatriques

Des essais cliniques ont été réalisés sur la clarithromycine en suspension pédiatrique chez des enfants âgés de 6 mois à 12 ans. Dès lors, les enfants de moins de 12 ans doivent utiliser cette forme pharmaceutique. Les données sont insuffisantes pour recommander une posologie d'utilisation de la clarithromycine IV chez les patients de moins de 18 ans.

La fréquence, le type et l'intensité des réactions indésirables constatées chez les enfants devraient être semblables à celles observées chez les adultes.

e. Autres populations particulières

Patients immunodéprimés

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

Chez les patients adultes, les réactions indésirables le plus fréquemment signalées par les patients traités par des doses journalières totales de 1 000 et 2 000 mg de clarithromycine étaient : nausées, vomissements, altération du goût, douleur abdominale, diarrhée, éruption cutanée, flatulences, céphalée, constipation, troubles de l'audition, élévation de la transaminase glutamique oxaloacétique sérique (SGOT) et de la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT). D'autres événements de faible fréquence concernaient une dyspnée, une insomnie et une sécheresse buccale. Les incidences étaient comparables sous 1 000 mg et 2 000 mg, mais étaient généralement 3 à 4 fois plus élevées chez les patients qui recevaient des doses journalières totales de 4 000 mg de clarithromycine.

Chez ces patients immunodéficients, les valeurs de laboratoire étaient évaluées par une analyse des chiffres situés au-delà du seuil d'anomalie grave (à savoir, la limite haute ou basse extrême) décrit pour chaque examen. Compte tenu de ces critères, environ 2 à 3 % des patients qui avaient reçu 1 000 mg ou 2 000 mg de clarithromycine par jour ont présenté une élévation anormalement grave du taux de SGOT et de SGPT et un nombre anormalement faible de globules blancs et de plaquettes. Une plus faible proportion des patients appartenant à ces deux groupes posologiques a présenté également une augmentation de la concentration sanguine d'azote uréique. Une légère élévation de l'incidence des valeurs anormales a été constatée chez les patients qui recevaient 4 000 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 l'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

Les comptes rendus indiquent que l'ingestion de grandes quantités de clarithromycine pourrait produire des symptômes gastro-intestinaux. Un patient avec des antécédents de trouble bipolaire a ingéré huit grammes de clarithromycine et a présenté un état mental altéré, un comportement paranoïde, une hypokaliémie et une hypoxémie.

Les effets indésirables accompagnant le surdosage doivent être traités par l'élimination rapide des médicaments non absorbés et des mesures d'assistance. Comme pour les autres macrolides, les taux sériques de la clarithromycine ne devraient pas être sensiblement affectés par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

En cas de surdosage, l'utilisation de la clarithromycine doit être interrompue et toutes les mesures de soutien adéquates devront être prises.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Propriété générales

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, Macrolides.

Code ATC : J01FA09.

Mécanisme d'action :

La clarithromycine, dérivé semi-synthétique de l'érythromycine, exerce son effet antibactérien en se liant à la sous-unité ribosomale 50s des bactéries sensibles et inhibe la synthèse des protéines. Elle est très puissante contre un large éventail d'organismes aérobies et anaérobies à Gram positif et à Gram négatif. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la clarithromycine sont généralement deux fois plus basses 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 plus élevées que celles de la substance mère, sauf contre *H influenzae* vis-à-vis duquel le métabolite 14-hydroxy est deux fois plus actif que la substance mère.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique :

La clarithromycine est largement distribuée dans les tissus et liquides de l'organisme. Du fait d'une importante pénétration tissulaire, les concentrations intracellulaires sont plus élevées que les concentrations sériques.

Les paramètres pharmacodynamiques les plus importants pour prédire l'activité des macrolides n'ont pas été établis avec certitude. Le temps pendant lequel la concentration sérique est supérieure à la CMI ($T > CMI$) est peut-être le paramètre le mieux corrélé à l'efficacité dans le cas de la clarithromycine ; toutefois, étant donné que les concentrations de clarithromycine atteintes dans les tissus respiratoires et les liquides du revêtement épithélial dépassent les concentrations plasmatiques, il se peut que l'utilisation de paramètres reposant sur ces mêmes concentrations plasmatiques ne permette pas de prédire précisément la réponse en cas d'infection des voies respiratoires.

Mécanisme de résistance :

Les mécanismes de résistance aux macrolides sont notamment liés à une altération du site cible de l'antibiotique ou à une modification de l'antibiotique et/ou au phénomène d'efflux actif.

L'apparition d'une résistance peut se faire par l'intermédiaire des chromosomes ou des plasmides, être induite ou exister de manière constitutionnelle. Les bactéries résistantes aux macrolides produisent des enzymes qui entraînent une méthylation du résidu adénine sur l'ARN ribosomique et, par conséquent, une inhibition de la liaison de l'antibiotique au ribosome.

Les organismes résistants aux macrolides présentent généralement une résistance croisée aux lincosamides et à la streptogramine B du fait de la méthylation du site de liaison ribosomal. La clarithromycine se classe également parmi les inducteurs de cette enzyme. De plus, les macrolides exercent une action bactériostatique en inhibant la peptidyl-transférase des ribosomes.

Il existe une résistance croisée totale 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 résistent à tous les antibiotiques actuellement disponibles de la classe des bêta-lactamines et des macrolides, y compris à la clarithromycine.

Seuils

Les seuils suivants, qui distinguent les organismes sensibles des organismes résistants, ont été établis pour la clarithromycine par le Comité européen des antiobiotogrammes (EUCAST) 2010-12-20 (v 1,2) :

Agents pathogènes	Seuils spécifiques d'espèces pour la clarithromycine ^{B,C}	
	Sensibles ≤ (mg/l)	Résistants > (mg/l)
Entérobactériacée	-	-
<i>Pseudomonas</i> spp.	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
<i>Streptococcus</i> groupes A, B, C, G	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^D	0,25	0,5
Autres streptocoques	PI	PI
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
Anaérobies à Gram positif (à l'exception de <i>Clostridium difficile</i>)	-	-
Anaérobies à Gram négatif	-	-
Seuils non spécifiques d'espèces ^A	PI	PI

A. Les seuils non spécifiques d'espèces ont été essentiellement déterminés sur la base des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et sont indépendants des distributions des CMI pour une espèce déterminée. Ils ne sont utiles que pour les espèces non mentionnées dans le tableau ou dans les notes. Cependant, les données pharmacodynamiques utilisées pour le calcul des seuils non spécifiques d'espèces de sensibilité aux macrolides, lincosamines et streptogramines ne sont pas suffisamment fiables, d'où la mention « PI ».

B. L'érythromycine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité des bactéries énumérées aux autres macrolides que sont l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine.

C. La clarithromycine est utilisée à des fins d'éradication d'*H. pylori* (CMI ≤ 0,25 mg/l pour les isolats sauvages).

D. La corrélation entre les CMI des macrolides contre *H. influenzae* et les résultats cliniques est faible. Par conséquent, les seuils applicables aux macrolides et aux antibiotiques apparentés ont été fixés de manière à classer le type sauvage d'*H. influenzae* à un niveau intermédiaire.

« PI » indique qu'il n'existe pas de preuves suffisantes selon lesquelles les espèces en question constituent une bonne cible de traitement par ce médicament.

La clarithromycine est utilisée à des fins d'éradication d'*H. pylori* ; une concentration minimale inhibitrice (CMI) ≤ 0,25 µg/ml a été définie comme seuil de sensibilité par le *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).

Sensibilité

La prévalence des résistances acquises peut varier dans l'espace et dans le temps pour certaines espèces ; des renseignements locaux sur les résistances sont donc souhaitables, en particulier si l'on doit traiter des infections graves. Si nécessaire, il conviendra de demander l'avis d'experts quand la

prévalence locale d'une résistance est telle que l'utilité de l'agent en question pour traiter au moins certains types d'infections peut être mise en doute.

Espèces fréquemment sensibles
Micro-organismes aérobies à Gram positif <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Streptococcus</i> groupe F Micro-organismes 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 micro-organismes <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydochila psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycobacterium</i> spp.
Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut poser un problème
Micro-organismes 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> + <i>Streptococcus</i> Groupe A*, B, C, G <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+ Micro-organismes aérobies à Gram négatif <i>Haemophilus influenzae</i> § <i>Helicobacter pylori</i> Anaérobies <i>Bacteroides</i> spp. <i>Peptococcus / peptostreptococcus</i> spp.
Organismes intrinsèquement résistants
Micro-organismes aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> Entérobactériacée <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Anaérobies <i>Fusobacterium</i> spp. Autres micro-organismes <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

Résistance $\geq 10\%$ dans au moins un pays de l'Union européenne

* Espèces contre lesquelles l'efficacité a été prouvée lors des investigations cliniques (si elles sont sensibles)

+ Indique les espèces pour lesquelles un taux élevé de résistance (c.-à-d. supérieur à 50 %) a été observé dans un(e) ou plusieurs zone(s)/pays/région(s) de l'UE

§ Les seuils applicables aux macrolides et aux antibiotiques apparentés ont été fixés de manière à classer le type sauvage d'*H. influenzae* à un niveau intermédiaire.

Autres informations

La sensibilité et la résistance de *Streptococcus pneumoniae* et des *Streptococcus* spp. à la clarithromycine peuvent être prédites en réalisant les tests sur l'érythromycine.

La plupart des données cliniques disponibles à l'issue d'essais cliniques contrôlés et randomisés indiquent que la clarithromycine, administrée pendant 7 jours à raison de 500 mg deux fois par jour en association avec un autre antibiotique comme l'amoxicilline ou le métronidazole et, p. ex., l'oméprazole (aux doses recommandées), permet d'atteindre un taux d'éradication d'*H. pylori* > 80 % chez les patients atteints d'ulcères gastro-duodénaux. Comme on pouvait s'y attendre, des taux d'éradication significativement plus bas ont été observés chez les patients qui présentaient au départ des isolats d'*H. pylori* résistants au métronidazole. Dès lors, les informations locales sur la prévalence des résistances et les recommandations thérapeutiques locales seront prises en compte lors du choix d'un schéma d'association approprié comme traitement d'éradication d'*H. pylori*. En outre, chez les

patients qui présentent une infection persistante, le risque d'apparition d'une résistance secondaire (alors que ces patients présentaient d'emblée des souches sensibles) à un agent antimicrobien doit être pris en compte avant d'instaurer un nouveau schéma thérapeutique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

La clarithromycine est rapidement et bien absorbée à partir du tractus gastro-intestinal – principalement au niveau du jéjunum – mais subit un important métabolisme de premier passage après une administration orale. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de clarithromycine à 250 mg est d'environ 50 %. Les aliments retardent légèrement l'absorption mais n'ont pas d'influence sur le degré de biodisponibilité. Dès lors, les comprimés de clarithromycine peuvent être administrés sans tenir compte de l'ingestion d'aliments. De par sa structure chimique (6-O-méthylérythromycine), la clarithromycine résiste assez bien à la dégradation par l'acide gastrique. Des concentrations plasmatiques maximales de 1 à 2 µg/ml de clarithromycine ont été observées chez l'adulte après l'administration orale d'une dose de 250 mg deux fois par jour. Après l'administration de 500 mg de clarithromycine deux fois par jour, la concentration plasmatique maximale s'élevait à 2,8 µg/ml.

Après l'administration de 250 mg de clarithromycine deux fois par jour, le métabolite actif 14-hydroxy atteint une concentration plasmatique maximale de 0,6 µg/ml. À l'état d'équilibre, cette concentration est atteinte après 2 jours d'utilisation.

Distribution :

La clarithromycine pénètre bien dans les différents compartiments, avec un volume de distribution de l'ordre de 200 à 400 L. Dans certains tissus, ses concentrations sont plusieurs fois supérieures aux concentrations circulantes du médicament. Des taux élevés ont notamment été mis en évidence dans les amygdales et le tissu pulmonaire. La clarithromycine pénètre également le mucus gastrique.

Aux concentrations thérapeutiques, la clarithromycine se lie approximativement à 70 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation et élimination :

La clarithromycine est rapidement et largement métabolisée par le foie. Son métabolisme fait intervenir le système du cytochrome P450. Il existe trois métabolites identifiés : la N-déméthyl-clarithromycine, la descladinosyl- clarithromycine et la 14-hydroxy-clarithromycine.

La pharmacocinétique de la clarithromycine est non linéaire du fait de la saturation du métabolisme hépatique lors de l'utilisation de doses élevées. La demi-vie d'élimination était comprise entre 2 et 4 heures après l'administration de 250 mg de clarithromycine deux fois par jour et passait à 5 heures après l'administration de 500 mg de clarithromycine deux fois par jour. La demi-vie du métabolite actif 14-hydroxy varie entre 5 et 6 heures après l'administration de 250 mg de clarithromycine deux fois par jour.

Environ 20 à 40 % de la dose de clarithromycine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Cette proportion augmente avec la dose. Dix à quinze autres pour cent sont excrétés dans l'urine sous la forme du métabolite 14-hydroxy. Le reste est excrété dans les selles. L'insuffisance rénale augmente les concentrations de clarithromycine dans le plasma si la dose n'est pas réduite.

La clairance plasmatique totale a été estimée à environ 700 ml/min (11,7 ml/s) et la clairance rénale à environ 170 ml/min (2,8 ml/s).

Populations particulières :

Insuffisance rénale : Une réduction de la fonction rénale entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de la clarithromycine et du métabolite actif.

5.3 Données de sécurité préclinique

Plusieurs études sur 4 semaines effectuées chez l'animal ont montré que la toxicité de la clarithromycine était liée à la dose et à la durée du traitement. Chez toutes les espèces, les premiers signes de toxicité apparaissaient dans le foie, qui présentait des lésions après 14 jours chez le chien et le singe. Les niveaux d'exposition systémiques liés à cette toxicité ne sont pas connus en détail mais les doses toxiques (300 mg/kg/jour) étaient nettement plus élevées que les doses thérapeutiques recommandées chez l'homme. Les autres tissus touchés sont, notamment, l'estomac, le thymus et les autres tissus lymphoïdes, ainsi que les reins. Une injection conjonctivale et des larmolements ont été observés uniquement chez le chien à des doses quasi-thérapeutiques. À une dose de 400 mg/kg/jour, on a pu observer une opacité et/ou un œdème de la cornée chez certains chiens et certains singes. Les études *in vitro* et *in vivo* montrent que la clarithromycine n'a pas de potentiel génotoxique.

Aucun effet mutagène n'a été mis en évidence lors des études *in vitro* et *in vivo* consacrées à la clarithromycine.

Les études consacrées à la toxicité sur la reproduction ont montré que l'administration de clarithromycine à des doses deux fois plus élevées que la dose clinique chez le lapin (par voie intraveineuse) et dix fois plus élevées chez le singe (par voie orale) entraînait une incidence accrue des avortements spontanés. Ces doses étaient toxiques pour la mère. Aucune embryotoxicité et aucune tératogénicité n'ont été mise en évidence dans les études menées chez le rat. Cependant, des malformations cardiovasculaires ont été observées dans le cadre de deux études portant sur des rats recevant des doses de 150 mg/kg/j.

Chez des souris recevant des doses 70 fois supérieures à la dose clinique, des fentes palatines sont apparues selon une incidence variable (3-30 %).

La clarithromycine était présente dans le lait de femelles allaitantes.

Chez des souris et des rats âgés de 3 jours, les valeurs de la DL₅₀ étaient environ deux fois plus basses que chez les animaux adultes. Les jeunes présentaient des profils de toxicité similaires à ceux observés chez les animaux adultes mais une néphrotoxicité accrue chez les rats nouveau-nés a été signalée dans certaines études. Une légère réduction du nombre de globules rouges, de plaquettes et de globules blancs a été observée chez certains jeunes animaux.

Le pouvoir cancérogène de la clarithromycine n'a pas été évalué.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

croscarmellose sodique (E 468)
cellulose microcristalline (E 460)
povidone
stéarate de magnésium (E 572)
silice colloïdale anhydre (E 551)
talc (E 553b)

Pelliculage :

hypromellose (E 464)
propylèneglycol (E 1520)
dioxyde de titane (E171)

hydroxypropylcellulose (E 463)
mono-oléate de sorbitane (E494)
jaune de quinoléine (E104)
vanilline

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 concernant la température.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PVDC/aluminium

Présentations :

Comprimés pelliculés de 250 mg: 7, 10, 12, 14 ou 21 comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés de 500 mg: 7, 10, 14 ou 21 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

250 mg : BE402437

500 mg : BE402446

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

Date de première autorisation : 20 octobre 2011

Date de dernier renouvellement : 08 septembre 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 05/2024