

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clarithromycine UNO EG 500 mg comprimés pelliculés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Citrate de clarithromycine

Chaque comprimé pelliculé contient 638,8 mg de citrate de clarithromycine, ce qui équivaut à 500 mg de clarithromycine.

Excipient(s) à effet connu

Chaque comprimé pelliculé contient 293,2 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé à libération prolongée.

Comprimé pelliculé à libération prolongée biconvexes, de forme oblongue, de couleur jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Clarithromycine UNO EG est indiqué dans le traitement des infections suivantes causées par des organismes sensibles à la clarithromycine chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans (voir rubriques 4.4 et 5.1).

- Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique
- Pneumonie communautaire légère à modérée
- Sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de manière adéquate)
- Pharyngite bactérienne
- Infections de la peau et des tissus mous de faible à moyenne gravité

Il convient de suivre les consignes officielles relatives à l'utilisation adéquate des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)

La posologie habituelle recommandée de Clarithromycine UNO EG chez l'adulte est d'un comprimé à libération prolongée de 500 mg par jour.

Pour les infections plus sévères, la posologie peut être augmentée à deux comprimés à libération prolongée de 500 mg en une prise quotidienne.

Sujets âgés

Comme pour les adultes. (En cas d'insuffisance rénale, voir ci-dessous et rubrique 4.3).

Enfants âgés de moins de 12 ans

Clarithromycine UNO EG sous forme de comprimés n'est pas recommandé chez l'enfant âgé de moins de 12 ans ou pesant moins de 30 kg.

Des essais cliniques ont été menés avec la suspension pédiatrique de clarithromycine chez des enfants âgés de 6 mois à 12 ans. Par conséquent, les enfants de moins de 12 ans doivent utiliser la suspension pédiatrique de clarithromycine (granulés pour suspension orale). Les données sont insuffisantes pour recommander un schéma de posologie pour l'utilisation de la formulation IV de clarithromycine chez les patients de moins de 18 ans.

Pour les enfants pesant plus de 30 kg, la posologie utilisée chez les adultes et les adolescents est d'application.

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, le dosage de clarithromycine doit être réduit de moitié, soit 250 mg une fois par jour ou 250 mg deux fois par jour en cas d'infections plus sévères. Les traitements ne devraient pas se poursuivre au-delà de 14 jours chez ces patients. Le comprimé ne pouvant pas être divisé, la dose de 500 mg par jour ne peut être réduite. Clarithromycine UNO EG ne doit pas être utilisé dans cette population de patients (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

L'utilisation de Clarithromycine UNO EG n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Mode d'administration

- Les comprimés doivent être avalés entiers.
- Les comprimés doivent être pris chaque jour au même moment.
- Les comprimés doivent être pris avec de la nourriture.

Durée du traitement

La durée du traitement par clarithromycine dépend de l'état clinique du patient et doit être déterminée par le médecin dans tous les cas.

- La durée habituelle du traitement est de 6 à 14 jours.
- Le traitement doit être poursuivi au moins 2 jours après la disparition des symptômes.
- Dans le cas des infections à *Streptococcus pyogenes* (streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A), la durée du traitement doit être de 10 jours au moins.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux antibiotiques macrolides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Etant donné que la dose ne peut être réduite en deçà de 500 mg par jour, Clarithromycine UNO EG comprimés à libération prolongée est contre-indiqué chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min. Toutes les autres formulations peuvent être utilisées dans cette population de patients.

L'administration concomitante de clarithromycine et de l'un des médicaments suivants est contre-indiquée: astémizole, cisapride, pimozone, terféndine, cette association pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, incluant tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

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

L'administration concomitante de clarithromycine et d'ergotamine ou de dihydroergotamine est contre-indiquée, cette association pouvant provoquer une intoxication par l'ergot (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 congénital ou acquis et documenté) ou d'arythmie cardiaque ventriculaire, y compris les torsade de pointes (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le médecin ne doit pas prescrire de clarithromycine à des femmes enceintes sans avoir soigneusement évalué les bénéfices face au risque, en particulier durant les trois premiers mois de la grossesse (voir rubrique 4.6).

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

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie. Il convient dès lors d'être prudent lors de l'administration de l'antibiotique à des patients souffrant de fonction hépatique déficiente. La prudence sera également de mise lors de l'administration de clarithromycine à des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir aussi rubrique 4.3).

Des cas d'insuffisance hépatique fatale (voir rubrique 4.8) ont été rapportés. Certains patients peuvent avoir souffert d'une maladie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques. Il faut conseiller aux patients d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin si des signes et symptômes d'une maladie hépatique se développent, tels qu'une anorexie, une jaunisse, des urines foncées, un prurit ou un abdomen douloureux.

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés avec presque tous les agents antibactériens, y compris les macrolides, et leur sévérité peut aller d'une forme légère à une colite pouvant mettre en danger la vie du patient. Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de presque tous les agents antibactériens, y compris la clarithromycine, et leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère à une colite fatale. Le traitement par des agents antibactériens modifie la flore normale du côlon, ce qui peut entraîner une prolifération de *C. difficile*. La possibilité d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients qui présentent une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Une anamnèse médicale minutieuse doit être réalisée étant donné que la DACD a été signalée comme pouvant se produire dans les deux mois qui suivent l'administration d'agents antibactériens. Par conséquent, l'arrêt du traitement par clarithromycine doit être envisagé indépendamment de l'indication. Des analyses microbiennes doivent être effectuées et un traitement adéquat doit être instauré.

Les médicaments inhibant le péristaltisme doivent être évités.

Après la mise sur le marché du médicament, des cas de toxicité par colchicine ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine et de colchicine, en particulier chez les personnes âgées.

Certains de ces cas sont survenus 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 clarithromycine et de colchicine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de triazolobenzodiazépines, tels que le triazolam et le midazolam (voir rubrique 4.5).

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de clarithromycine et d'autres médicaments ototoxiques, en particulier les aminoglycosides. La fonction vestibulaire et auditive doit être surveillée pendant et après le traitement.

Événements cardiovasculaires

Un allongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT entraînant un risque de développer une arythmie cardiaque et une torsades de pointes, a été observé lors du traitement avec des macrolides dont la clarithromycine (voir rubrique 4.8). Par conséquent, vu que les situations suivantes peuvent augmenter le risque d'arythmies ventriculaires (y compris de torsades de pointes), la clarithromycine doit être utilisée avec précaution chez les patients suivants:

- Les patients souffrant d'une maladie coronarienne, d'une insuffisance cardiaque sévère, de troubles de la conduction ou d'une bradycardie cliniquement pertinente
- Les patients atteints de troubles électrolytiques. La clarithromycine ne doit pas être donnée aux patients présentant une hypokaliémie (voir rubrique 4.3).
- Les patients prenant en même temps d'autres médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).
- L'administration concomitante de clarithromycine avec l'astémizole, le cisapride, le pimozide et la terféndine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
- La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis et documenté, ou qui ont des antécédents d'arythmie ventriculaire (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: En raison de la résistance émergente de *Streptococcus pneumoniae* aux macrolides, il est important de réaliser une analyse de sensibilité lorsque la clarithromycine est prescrite pour traiter une pneumonie communautaire. En cas de pneumonie acquise à l'hôpital, la clarithromycine doit être utilisée en association à d'autres antibiotiques appropriés.

Infections de la peau et des tissus mous de faible à moyenne gravité: Ces infections sont principalement causées par *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*, qui peuvent tous deux s'avérer résistants aux macrolides. Par conséquent, il est important de réaliser une analyse de sensibilité. Lorsque l'utilisation d'antibiotiques bêta-lactames est exclue (p. ex.: en cas d'allergie), d'autres antibiotiques, tels que la clindamycine, peuvent être le médicament de premier choix. A l'heure actuelle, les macrolides ne sont sensés intervenir que dans certaines infections de la peau et des tissus mous, comme les infections provoquées par *Corynebacterium minutissimum*, l'acné vulgaire et l'érysipèle, et lorsque le traitement par pénicilline n'est pas possible.

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

La clarithromycine doit être utilisée avec précaution lorsqu'elle est administrée en même temps que des médicaments qui induisent l'enzyme du cytochrome CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines): L'utilisation de la clarithromycine en même temps que la simvastatine ou la lovastatine 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. Ces patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe et symptôme 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 qui ne dépend pas du métabolisme CYP3A (par exemple la fluvastatine) peut être envisagée (voir rubrique 4.5).

Agents hypoglycémisants oraux/Insuline: L'utilisation concomitante de clarithromycine et d'agents hypoglycémisants oraux (tels que les sulfamides hypoglycémisants) et/ou d'insuline peut provoquer une hypoglycémie sévère. Un suivi attentif du glucose est recommandé (voir rubrique 4.5).

Anticoagulants oraux: Il existe un risque d'hémorragie sévère et d'élévations significatives du ratio international normalisé (RIN) et du temps de prothrombine lorsque la clarithromycine est administrée avec la warfarine (voir rubrique 4.5). Le RIN et le temps de prothrombine doivent être régulièrement contrôlés lorsque les patients reçoivent concomitamment de la clarithromycine et des anticoagulants oraux.

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).

Lorsque l'on sélectionne la clarithromycine pour traiter un patient individuel, il faut tenir compte de l'opportunité d'utiliser un agent antibactérien macrolide en se basant sur un diagnostic approprié afin de s'assurer de l'étiologie bactérienne de l'infection dans les indications approuvées et de la prévalence de la résistance à la clarithromycine ou à d'autres macrolides.

Dans les zones où l'incidence de la résistance à l'érythromycine A est élevée, il est particulièrement important de prendre en compte l'évolution du modèle de sensibilité à la clarithromycine et aux autres antibiotiques.

La clarithromycine doit être réservée à la pharyngite documentée causée par des streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A, lorsqu'un traitement par bêta-lactames ne peut être utilisé.

Lors d'une thérapie microbienne contre l'infection au *H. pylori*, par exemple à la clarithromycine, des organismes résistant aux médicaments peuvent se développer.

Tout comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation prolongée de la clarithromycine peut entraîner la colonisation d'un nombre croissant de bactéries et de champignons qui n'y sont pas sensibles. En cas de super infection, il convient de commencer une thérapie appropriée.

Il faut également être attentif à l'éventualité d'une résistance croisée entre la clarithromycine et d'autres macrolides, ainsi que la lincomycine et la clindamycine.

Chaque comprimé contient 293.2 mg de lactose. Les patients atteints de maladies héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit totale en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

L'utilisation des médicaments suivants est strictement contre-indiquée en raison du risque d'effets sévères liés aux interactions médicamenteuses:

Cisapride, pimozone, astémizole et terfénadine

Des élévations des taux de cisapride ont été rapportées chez les patients traités concomitamment par clarithromycine et par cisapride. Ces élévations peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques incluant tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de

pointes. Des effets similaires ont été observés chez des patients traités concomitamment par clarithromycine et pimozide (voir rubrique 4.3).

Il a été fait mention de cas où les macrolides ont modifié le métabolisme de la terfénadine, ce qui a entraîné une augmentation des taux de terfénadine 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 chez 14 volontaires sains, l'administration concomitante de clarithromycine et de terfénadine a provoqué un doublement, voire un triplement du taux sérique du métabolite acide de la terfénadine ainsi qu'un allongement de l'intervalle QT, sans s'accompagner d'un effet cliniquement détectable. Des effets similaires ont été observés lors de l'administration concomitante d'astémizole et d'autres macrolides.

Ergotamine/dihydroergotamine

Les cas rapportés après la mise sur le marché indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et d'ergotamine ou de dihydroergotamine a été associée à une intoxication aiguë par l'ergot, caractérisée par un vasospasme et une ischémie des extrémités et d'autres tissus incluant le système nerveux central.

L'administration concomitante de clarithromycine et de ces médicaments est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)

L'utilisation concomitante de clarithromycine avec la lovastatine ou la simvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3), car ces statines sont largement métabolisées par le CYP3A4 et le traitement concomitant par clarithromycine augmente leurs concentrations plasmatiques, ce qui augmente le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients prenant simultanément de la clarithromycine et ces statines. S'il est impossible d'éviter le traitement par clarithromycine, suspendre la thérapie de lovastatine ou de simvastatine pendant toute la durée du traitement.

La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit de la clarithromycine avec des statines. Dans les situations où il est impossible d'éviter l'utilisation concomitante de clarithromycine et de statines, il est recommandé de prescrire la 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. Chez ces patients, surveiller la survenue éventuelle de signes et symptômes de myopathie.

L'utilisation de clarithromycine est également contre-indiquée avec le ticagrelor, l'ivabradine et la ranolazine (voir section 4.3).

Effets d'autres médicaments sur la clarithromycine

Les inducteurs du CYP3A4 (p. ex. la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, le millepertuis) peuvent activer le métabolisme de la clarithromycine. Cela peut conduire à des concentrations subthérapeutiques de clarithromycine, conduisant à une réduction de l'efficacité.

De plus, il pourra s'avérer nécessaire de surveiller les concentrations plasmatiques de l'inducteur du CYP3A4, qui pourraient être augmentées suite à l'inhibition du CYP3A4 par la clarithromycine (voir aussi l'information concernée du produit pour l'inducteur du CYP3A4 administré). L'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine a entraîné une augmentation des concentrations sériques de rifabutine et une diminution des concentrations sériques de clarithromycine, ainsi qu'un risque accru d'uvéite.

On sait ou on suspecte que les médicaments suivants affectent les concentrations circulantes de clarithromycine; il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de la clarithromycine ou d'envisager des traitements alternatifs.

Efavirenz, névirapine, rifampicine, rifabutine et rifapentine

Les inducteurs puissants du système métabolique du cytochrome P450 tels que l'éfavirenz, la névirapine, la rifampicine, la rifabutine et la rifapentine peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine et, ainsi, réduire les concentrations plasmatiques de cette dernière tout en augmentant

celles de la 14-OH-clarithromycine, un métabolite qui est également actif sur le plan microbiologique. Étant donné que les activités microbiologiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine diffèrent selon les bactéries, l'effet thérapeutique escompté pourrait être compromis par l'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 à raison de 200 mg par jour et de clarithromycine à raison de 500 mg deux fois par jour à 21 volontaires sains a fait augmenter la concentration minimale (C_{\min}) et l'aire sous la courbe (ASC) moyennes de la clarithromycine à l'état d'équilibre de 33 et de 18 %, respectivement. L'administration concomitante de fluconazole n'a pas influé de façon significative sur les concentrations du métabolite actif 14-OH-clarithromycine à l'état d'équilibre. Aucun ajustement de la posologie de clarithromycine n'est nécessaire.

Ritonavir

Une étude de pharmacocinétique a démontré que l'administration concomitante de ritonavir à raison de 200 mg toutes les 8 heures et de clarithromycine à raison de 500 mg toutes les 12 heures a entraîné une inhibition marquée du métabolisme de la clarithromycine. La C_{\max} de la clarithromycine a augmenté de 31 %, la C_{\min} de 182 % et l'ASC de 77 % lors de l'administration concomitante de ritonavir. On a également noté une inhibition presque complète de la formation de la 14-OH-clarithromycine. Étant donné la large fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, il ne devrait pas être nécessaire de réduire la posologie chez les patients ayant une fonction rénale normale. Toutefois, chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, il faut envisager les ajustements posologiques suivants: chez les patients ayant une CL_{CR} comprise entre 30 et 60 ml/min, la dose de clarithromycine doit être diminuée de 50 %; chez les patients ayant une $CL_{CR} < 30$ ml/min, elle doit être diminuée de 75 %, en utilisant une formule appropriée de la clarithromycine. Il ne faut pas administrer de doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour en association au ritonavir.

Des ajustements posologiques similaires doivent être envisagés chez les patients ayant une fonction rénale réduite lorsque le ritonavir est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH, incluant l'atazanavir et le saquinavir (voir rubrique ci-dessous relative aux interactions pharmacocinétiques bidirectionnelles).

Effet de la clarithromycine sur d'autres médicaments

Interactions basées sur le CYP3A

L'administration concomitante de clarithromycine, connue pour inhiber le CYP3A, et d'un médicament principalement métabolisé par le CYP3A peut être associée à des élévations des concentrations médicamenteuses pouvant augmenter ou prolonger les effets thérapeutiques et indésirables du médicament administré concomitamment.

La clarithromycine doit être utilisée avec précaution chez les patients qui suivent un traitement par d'autres médicaments connus pour être des substrats de l'enzyme CYP3A, surtout si ces derniers présentent une marge de sécurité étroite (p. ex.: la carbamazépine) et/ou sont fortement métabolisés par cette enzyme. Des ajustements posologiques peuvent être envisagés et les concentrations sériques des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A doivent si possible être étroitement surveillées chez les patients traités concomitamment par clarithromycine.

On sait ou on suspecte que les médicaments ou classes de médicaments suivants sont métabolisés par la même isoenzyme CYP3A: alprazolam, astémizole, carbamazépine, cilostazol, cisapride, cyclosporine, disopyramide, alcaloïdes de l'ergot, lovastatine, méthylprednisolone, midazolam, oméprazole, anticoagulants oraux (p. ex. warfarine, rivaroxaban, apixaban, voir rubrique 4.4), antipsychotiques atypiques (p. ex. quétiapine) pimozide, quinidine, rifabutine, sildénafil, simvastatine,

sirolimus, tacrolimus, terfénaire, triazolam et vinblastine, mais cette liste n'est pas limitative. Les médicaments qui interagissent selon des mécanismes similaires impliquant d'autres isoenzymes 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.

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).

Antiarythmiques

Après la mise sur le marché du médicament, des cas de torsades de pointes ont été rapportés avec l'utilisation concomitante de clarithromycine et de quinidine ou de disopyramide. Il faut surveiller les électrocardiogrammes afin de détecter tout allongement de l'intervalle QT lorsque la clarithromycine et ces médicaments sont administrés concomitamment. Il convient de contrôler les taux sériques de quinidine et de disopyramide lors du traitement par clarithromycine.

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

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

La clarithromycine (500 mg toutes les 8 heures) a été administrée en association à l'oméprazole (40 mg par jour) à des sujets adultes sains. Les concentrations plasmatiques de l'oméprazole à l'état d'équilibre ont augmenté (la C_{max} , l'ASC₀₋₂₄ et le $t_{1/2}$ ont ainsi augmenté de 30 %, 89 % et 34 %, respectivement) suite à l'administration concomitante de clarithromycine. Le pH gastrique moyen sur 24 heures était de 5,2 lorsque l'oméprazole a été administré seul et de 5,7 lorsqu'il a été administré avec la clarithromycine.

Sildénafil, tadalafil et vardénafil

Chacun de ces inhibiteurs de la phosphodiesterase est métabolisé, du moins en partie, par le CYP3A, et le CYP3A peut être inhibé par la clarithromycine administrée concomitamment. L'administration concomitante de clarithromycine et de sildénafil, de tadalafil ou de vardénafil entraînerait vraisemblablement une augmentation de l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiesterase. Une diminution des doses de sildénafil, de tadalafil et de vardénafil doit être envisagée lorsque ces médicaments sont administrés avec la clarithromycine.

Théophylline, carbamazépine

Les résultats d'études cliniques indiquent que les concentrations circulantes de théophylline ou de carbamazépine ont augmenté de façon modeste mais statistiquement significative ($p \leq 0,05$) lorsque ces médicaments ont été administrés en même temps que la clarithromycine. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose.

Toltérodine

La principale voie métabolique de la toltérodine passe par l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6). Cependant, dans un sous-ensemble de la population dépourvu de CYP2D6, la voie métabolique identifiée passe par le CYP3A. Dans ce sous-ensemble de la population, l'inhibition du CYP3A résulte en des concentrations sériques significativement plus élevées de toltérodine. Une diminution de la dose de toltérodine peut être nécessaire en présence d'inhibiteurs du CYP3A, comme la clarithromycine, chez la population qui métabolise lentement le CYP2D6.

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

Lorsque le midazolam a été administré en concomitance avec des comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), l'ASC du midazolam a augmenté d'un facteur de 2,7 après l'administration de midazolam par voie intraveineuse et d'un facteur de 7 après son administration par voie orale. L'administration concomitante de midazolam par voie orale et de clarithromycine doit être évitée. Si le midazolam est administré par voie intraveineuse en association à la clarithromycine, il faut surveiller étroitement le patient afin de pouvoir procéder à un ajustement posologique. Les mêmes précautions devraient également s'appliquer aux autres benzodiazépines qui sont métabolisées par le CYP3A, y compris le triazolam et l'alprazolam. Pour les benzodiazépines ne dépendant pas du CYP3A pour leur élimination (témazépam, nitrazépam, lorazépam), une interaction cliniquement importante avec la clarithromycine est peu probable.

Après la mise sur le marché du médicament, des cas d'interactions médicamenteuses et d'effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex. somnolence et confusion) ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine et de triazolam. Il est suggéré de surveiller le patient afin de détecter toute augmentation éventuelle des effets pharmacologiques 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 du CYP3A et du transporteur d'efflux appelé glycoprotéine P (Pgp). La clarithromycine et les autres macrolides sont connus pour inhiber le CYP3A et la Pgp. Lorsque la clarithromycine et la colchicine sont administrées ensemble, l'inhibition de la Pgp et/ou du CYP3A par la clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à la colchicine (voir rubriques 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. Lorsque la clarithromycine et la digoxine sont administrées ensemble, l'inhibition de la Pgp par la clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à la digoxine. Lors de la surveillance après la mise sur le marché, une augmentation des concentrations sériques de digoxine a également été rapportée chez des patients recevant de la clarithromycine et de la digoxine concomitamment. Certains patients ont présenté des signes cliniques correspondant à une toxicité par la digoxine, y compris des arythmies potentiellement fatales. Il faut surveiller attentivement les concentrations sériques de digoxine chez les patients qui reçoivent de la digoxine et de la clarithromycine simultanément.

Zidovudine

L'administration orale simultanée de comprimés de clarithromycine et de zidovudine à des patients adultes infectés par le VIH peut entraîner une baisse des concentrations de zidovudine à l'état d'équilibre. Etant donné que la clarithromycine semble nuire à l'absorption de la zidovudine administrée simultanément par voie orale, on peut en grande partie éviter cette interaction en échelonnant les prises de clarithromycine et de zidovudine afin de respecter un intervalle de 4 heures entre chaque médicament. Cette interaction ne semble pas se produire chez les patients pédiatriques infectés par le VIH qui prennent de la clarithromycine en suspension avec la zidovudine ou didéoxyinosine. Elle est peu probable lorsque la clarithromycine est administrée par voie intraveineuse.

Phénytoïne et valproate

Il y a eu des rapports spontanés ou publiés d'interactions entre des inhibiteurs du CYP3A, incluant la clarithromycine, et des médicaments dont on ne pense pas qu'ils soient métabolisés par le CYP3A (p. ex. la phénytoïne et le valproate). Il est recommandé de déterminer les concentrations sériques de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec la clarithromycine. Des augmentations des concentrations sériques ont été rapportées.

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.

Interactions médicamenteuses bidirectionnelles

Atazanavir

La clarithromycine et l'atazanavir sont tous deux des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, et il existe des éléments indiquant l'existence d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et d'atazanavir (400 mg une fois par jour) a fait doubler l'exposition à la clarithromycine et diminuer de 70 % l'exposition à la 14-OH-clarithromycine, avec une augmentation de 28 % de l'ASC de l'atazanavir. Étant donné la large fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, il ne devrait pas être nécessaire de réduire la posologie chez les patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients qui ont une fonction rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), il faut réduire la dose de clarithromycine de 50 %. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min, il faut réduire la dose de clarithromycine de 75 %, en utilisant une formule appropriée de la clarithromycine. Il ne faut pas administrer de doses de clarithromycine supérieures à 1 000 mg par jour en association à 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 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, tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. Il faut surveiller étroitement les patients prenant de l'itraconazole et de la clarithromycine en concomitance afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet pharmacologique accru ou prolongé.

Saquinavir

La clarithromycine et le saquinavir sont tous deux des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, et il existe des éléments indiquant l'existence d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (capsules de gélatine molle, 1200 mg trois fois par jour) à 12 volontaires sains a fait augmenter les valeurs à l'état d'équilibre de l'ASC et de la C_{max} du saquinavir, qui étaient 177 % et 187 % plus élevées qu'avec le saquinavir administré seul. Les valeurs de l'ASC et de la C_{max} de la clarithromycine étaient approximativement 40 % plus élevées que celles observées avec la clarithromycine administrée seule. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque les deux médicaments sont administrés ensemble pendant une période limitée aux doses/sous les formules étudiées. Il est possible que les observations provenant d'études d'interactions médicamenteuses sur les capsules de gélatine molle ne soient pas représentatives des effets observés lors de l'utilisation de capsules de saquinavir en gélatine dure. Il est possible que les observations provenant d'études d'interactions médicamenteuses sur le saquinavir seul ne soient pas représentatives des effets observés avec le traitement par le saquinavir et

le ritonavir. Lorsque le saquinavir est administré en association au ritonavir, il faut être attentif aux effets possibles du ritonavir sur la clarithromycine.

Lomitapide

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).

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 sécurité d'utilisation de la clarithromycine pendant l'allaitement n'a pas été établie. 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.

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 ou à utiliser des machines. Il faut prendre en compte le risque d'étourdissements, de vertiges, de confusion et de désorientation qui peuvent survenir avec ce médicament avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables le plus souvent décrits et associés au traitement par clarithromycine, à la fois dans la population adulte et dans la population pédiatrique, sont: douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissements et altération du goût. Ces effets indésirables sont habituellement d'intensité légère et correspondent au profil de sécurité connu des antibiotiques macrolides (voir point b de la rubrique 4.8).

En ce qui concerne l'incidence de ces effets indésirables gastro-intestinaux, il n'y a pas eu de différence significative, durant les essais cliniques, entre la population de patients qui présentait des infections mycobactériennes préexistantes et celle qui n'en présentait pas.

b. Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés lors d'essais clinique et dans le cadre de l'expérience avec les comprimés à libération prolongée de clarithromycine depuis leur mise sur le marché.

Les réactions considérées comme étant au moins potentiellement liées à la clarithromycine sont présentées par classe de systèmes d'organes et par fréquence, selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) et fréquence

indéterminée (effets indésirables rapportés dans le cadre de l'expérience depuis la mise sur le marché; ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité, lorsque celle-ci a pu être évaluée.

Infections et infestations

Peu fréquent: Gastro-entérite, candidose, infection vaginale
Fréquence indéterminée: Colite pseudomembraneuse, érysipèle

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent: Leucopénie
Fréquence indéterminée: Agranulocytose, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire⁵

Peu fréquent: Hypersensibilité
Fréquence indéterminée: Réaction anaphylactique, angio-œdème

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent: Anorexie, perte d'appétit

Affections psychiatriques

Fréquent: Insomnie
Peu fréquent: Anxiété, nervosité
Fréquence indéterminée: Troubles psychotiques, état confus, dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucination, rêves anormaux, manie

Affections du système nerveux

Fréquent: Dysgueusie, céphalée, altération du goût
Peu fréquent: Etourdissements, tremblements, somnolence⁶
Fréquence indéterminée: Convulsion, agueusie, parosmie, anosmie, paresthésie

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent: Troubles de l'audition, acouphènes, vertiges
Fréquence indéterminée: Surdité

Affections cardiaques

Peu fréquent: Arrêt cardiaque, fibrillation auriculaire, prolongation de l'intervalle QT⁷ à l'électrocardiogramme, extrasystoles, palpitations
Fréquence indéterminée: Torsade de pointes⁷, tachycardie ventriculaire⁷, fibrillation ventriculaire

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée: Hémorragie⁸

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent: Epistaxis

Affections gastro-intestinales:

Fréquent: Douleur abdominale, diarrhée⁹, dyspepsie, nausées, vomissements
Peu fréquent: Constipation, sécheresse de la bouche, éructation, flatulence, stomatite, glossite, reflux gastro-œsophagien, gastrite, proctalgie
Fréquence indéterminée: Pancréatite aiguë, décoloration de la langue, décoloration dentaire

Affections hépatobiliaires

Fréquent: Test de la fonction hépatique anormal
Peu fréquent: élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase
Fréquence indéterminée: Insuffisance hépatique¹⁰, jaunisse hépatocellulaire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: Eruption, hyperhidrose
Peu fréquent: Prurit, urticaire
Fréquence indéterminée: Syndrome de Stevens-Johnson⁵, nécrolyse épidermique toxique⁵, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), acné

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent: Myalgie
Fréquence indéterminée: Rhabdomyolyse¹¹, myopathie

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée: Insuffisance rénale, néphrite interstitielle

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent: Asthénie

Investigations

Fréquence indéterminée: Augmentation du ratio international normalisé⁸, allongement du temps de prothrombine⁸, couleur de l'urine anormale

^{5,7,9,10} Voir rubrique a.

^{6,8,11} Voir rubrique c.

c. Description d'effets indésirables sélectionnés

Dans certains rapports sur la rhabdomyolyse, la clarithromycine a été administrée simultanément à des statines, des fibrates, de la colchicine ou de l'allopurinol (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Après la commercialisation du médicament, des cas d'interactions médicamenteuses et des effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex. somnolence et confusion) ont été rapportés en cas d'utilisation concomitante de clarithromycine et de triazolam. Il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter une éventuelle augmentation des effets pharmacologiques sur le SNC (voir rubrique 4.5).

De rares cas de résidus de comprimés de clarithromycine à libération prolongée dans les selles ont été rapportés, et la plupart de ces cas sont survenus chez des patients ayant des troubles gastro-intestinaux anatomiques (tels qu'une iléostomie ou une colostomie) ou fonctionnels s'accompagnant d'un temps de transit GI plus court. Dans plusieurs cas, les résidus de comprimés s'observaient dans un contexte de diarrhée. Chez les patients observant des résidus de comprimés dans leurs selles et ne présentant aucune amélioration de leur affection, il est recommandé d'utiliser une autre formulation de clarithromycine (p. ex. suspension) ou un autre antibiotique.

Populations particulières: effets secondaires chez les patients immunocompromis (voir rubrique e).

d. Populations pédiatriques

Des essais cliniques ont été menés avec la suspension pédiatrique de clarithromycine chez des enfants de 6 mois à 12 ans. Par conséquent, les enfants âgés de moins de 12 ans doivent utiliser la suspension pédiatrique de clarithromycine. Il n'existe pas suffisamment de données pour recommander un schéma posologique convenant à l'utilisation de la formule IV de la clarithromycine chez les patients âgés de moins de 18 ans.

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant devraient être identiques à ceux rapportés chez l'adulte.

e. Autres populations spéciales

Patients immunocompromis

Chez les sidéens et les autres patients immunocompromis recevant des doses plus élevées de clarithromycine pendant de longues périodes pour des infections mycobactériennes, il a souvent été difficile de distinguer les effets indésirables pouvant être liés à l'administration de clarithromycine des manifestations sous-jacentes de la maladie par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ou d'une maladie intercurrente.

Chez les patients adultes traités au moyen de doses quotidiennes totales de 1000 mg et de 2000 mg de clarithromycine, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient: nausées, vomissements, altération du goût, douleur abdominale, diarrhée, éruption, flatulence, céphalée, constipation, troubles de l'audition, élévations de la transaminase glutamique oxalo-acétique sérique (TGOS) et de la transaminase glutamique pyruvique sérique (TGPS). Les autres effets observés peu fréquemment ont inclus: dyspnée, insomnie et sécheresse de la bouche. Les incidences observées chez les patients traités par 1000 mg et 2000 mg étaient comparables, mais elles étaient généralement 3 à 4 fois plus élevées chez les patients qui ont reçu des doses quotidiennes totales de 4000 mg de clarithromycine.

Chez les patients immunocompromis, les résultats des épreuves de laboratoire ont été évalués en analysant les valeurs qui se trouvaient en dehors du taux très anormal (c.-à-d. les limites supérieure ou inférieure extrêmes) pour l'épreuve en question. Sur la base de ces critères, environ 2 % à 3 % des patients qui ont reçu 1000 mg ou 2000 mg de clarithromycine par jour ont présenté des taux très anormalement élevés de TGOS et de TGPS, ainsi qu'un nombre anormalement faible de globules blancs et de plaquettes. Dans ces deux groupes posologiques, un pourcentage plus faible de patients a également présenté une augmentation des taux sanguins d'azote uréique. Une incidence légèrement supérieure de valeurs anormales a été notée chez les patients qui ont reçu 4000 mg par jour, et ce 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 :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Des rapports indiquent que l'on peut s'attendre à ce que l'ingestion de quantités importantes de clarithromycine provoque des symptômes gastro-intestinaux. Un patient ayant des antécédents de trouble bipolaire a ingéré 8 grammes de clarithromycine et a présenté un état mental modifié, un comportement paranoïde, une hypokaliémie et une hypoxémie.

Les effets indésirables accompagnant un surdosage doivent être traités par élimination rapide du médicament non absorbé et par des mesures de soutien. Comme c'est le cas avec d'autres macrolides, les concentrations sériques de clarithromycine ne devraient pas être sensiblement modifiées par une hémodialyse ou par une dialyse péritonéale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classification ATC

Classe pharmacothérapeutique: anti-infectieux, code ATC: J01FA09.

Mécanisme d'action

La clarithromycine est un antibiotique qui appartient à la classe des antibiotiques macrolides. Elle exerce son action antibactérienne en inhibant la synthèse protéique intracellulaire des bactéries sensibles. Elle se lie de manière sélective à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens et prévient ainsi la translocation des acides aminés activés.

Le métabolite 14(R)-hydroxy de la clarithromycine, un produit du métabolisme du médicament mère chez l'humain, exerce aussi une activité antimicrobienne. Le métabolite est moins actif que le composé mère vis-à-vis de la plupart des organismes, y compris *Mycobacterium spp.* *Haemophilus influenzae* constitue toutefois une exception, le métabolite étant 1 à 2 fois plus actif que le composé mère vis-à-vis de cet organisme. La clarithromycine combinée au métabolite a présenté un effet additif ou synergique dépendant de la souche à la fois *in vitro* et *in vivo*.

Relation PC/PD

La clarithromycine se distribue fortement dans les tissus et fluides corporels. En raison de la pénétration tissulaire élevée, les concentrations intracellulaires sont supérieures aux concentrations sériques.

Les principaux paramètres pharmacodynamiques permettant de prévoir une activité macrolide ne sont pas définitivement établis. Le temps > CMI pourrait présenter la meilleure corrélation avec l'efficacité de la clarithromycine; cependant, étant donné que les concentrations de clarithromycine atteintes dans les tissus respiratoires et le liquide de la muqueuse épithéliale dépassent les concentrations plasmatiques, l'utilisation de paramètres basés sur les concentrations plasmatiques pourrait ne pas permettre de prévoir avec précision la réponse en cas d'infections des voies respiratoires.

Les concentrations de clarithromycine dans les amygdales et l'ensemble du tissu pulmonaire sont 2 à 6 fois plus élevées que celles observées dans le sérum. Les concentrations tissulaires et sériques observées lors d'études Abbott réalisées avec les comprimés à libération immédiate (LI) sont présentées ci-dessous.

Concentration moyenne de clarithromycine [250 mg 2 fois par jour]

Type de tissu	Tissu	Sérum
Amygdales	1,6 µg/g	0,8 µg/g
Poumon	8,8 µg/g	1,7 µg/g

La pharmacocinétique des comprimés à libération prolongée (LP) de clarithromycine administrés par voie orale a été étudiée chez des adultes (voir rubrique 5.2) et a été comparée à celle des comprimés à LI de 250 mg et de 500 mg de clarithromycine. Le taux d'absorption – aire sous la courbe (ASC) – s'est révélé équivalent lorsque des doses quotidiennes totales égales ont été administrées. Etant donné

l'équivalence des ASC, on pourrait s'attendre à ce que les concentrations tissulaires atteignent un niveau équivalent à celles observées avec les comprimés à LI de clarithromycine.

Une étude menée chez des volontaires sains a démontré que les concentrations de clarithromycine dans le liquide de la muqueuse épithéliale (LME) après administration de la formule à LP sont restées supérieures à 1 µg/ml pendant 24 heures et supérieures à 10 µg/ml pendant une période allant jusqu'à 18 heures. Chez la plupart des sujets, les concentrations de clarithromycine dans le LME étaient environ 30 fois plus élevées que celles observées dans le plasma, et le ratio semblait indépendant de la formule et du moment de l'évaluation. Une concentration tissulaire maximale supérieure à 40 µg/ml a été observée pour la formule à LP, ce qui démontre une absorption importante de la clarithromycine dans le tissu pulmonaire. Cette concentration se situe bien au-delà des valeurs de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de tous les pathogènes respiratoires communautaires communs.

La clarithromycine s'est fortement accumulée dans les macrophages alvéolaires (MA), les concentrations observées dans les MA étant environ 100 à 600 fois plus élevées que celles observées dans le plasma et 4 à 18 fois plus élevées que celles observées dans le LME chez la plupart des sujets. Tandis que les concentrations de la 14(R)-hydroxy-clarithromycine dans les MA n'étaient pas quantifiables chez certains sujets et étaient plutôt variables, elles étaient généralement similaires pour les comprimés à LP et ceux à LI. Les concentrations observées dans les MA étaient supérieures à celles observées dans le plasma, mais l'accumulation du métabolite était inférieure à celle de la clarithromycine mère.

Mécanisme de résistance

La résistance acquise aux macrolides chez *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* et *S. aureus* est principalement médiée par la présence de l'un de deux mécanismes (c.-à-d. *erm* et *mef* ou *msr*).

La méthylation du ribosome par une enzyme (*erm*) empêche la liaison ribosomale de l'antimicrobien. Alternativement, un mécanisme d'efflux (*mef* ou *msr*) peut empêcher l'antimicrobien d'atteindre sa cible ribosomale en pompant l'antimicrobien hors de la cellule. Aucun mécanisme de résistance acquise n'a été identifié pour *Moraxella* ou *Haemophilus spp.* Les mécanismes de résistance aux macrolides sont tout aussi efficaces contre les macrolides à 14 et 15 chaînons, y compris l'érythromycine, la clarithromycine, la roxithromycine et l'azithromycine. Les mécanismes de résistance à la pénicilline et aux macrolides ne sont pas liés.

Il y a lieu d'être attentif à la résistance croisée médiée par *erm* entre les macrolides tels que la clarithromycine et les lincosamides tels que la lincomycine et la clindamycine.

La clarithromycine antagonise les effets bactériens des antibiotiques bêta-lactames. Les effets de la lincomycine et de la clindamycine sont également antagonisés, du moins *in vitro*.

Concentrations critiques

Le European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) a établi les concentrations critiques suivantes pour la clarithromycine, en séparant les organismes sensibles des organismes résistants.

Les concentrations critiques actuelles établies par l'EUCAST se présentent comme suit:

Concentrations critiques de l'EUCAST: Macrolides, lincosamides, streptogramines – Valeurs cliniques des CMI critiques établies par l'EUCAST 2010-04-27 (v 1.1)

Acinetobacter	Staphylococcus	Enterococcus	Streptococcus A,B,C,G	S.pneumoniae	Autres streptococci	H.influenzae	M.catarr-halis	N.gonorrhoeae
--	1/2	--	0,25/ 0,5	0,25/ 0,5	PI	1/32 ^D	0,25/ 0,5	--

A. Les concentrations critiques non liées à l'espèce ont été déterminées principalement sur la base des données PC/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles ne sont à utiliser que pour les espèces non mentionnées dans le tableau ou les notes de bas de page. Cependant, 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 solides, d'où la mention «PI».

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

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

D. La corrélation entre les CMI des macrolides *H. influenzae* et le résultat clinique est faible. Dès lors, les concentrations critiques pour les macrolides et les antibiotiques apparentés ont été déterminées en classant le *H. influenzae* de type sauvage comme étant modéré.

La clarithromycine est utilisée pour éradiquer *H.pylori*: concentration minimale inhibitrice (CMI) < 0,25 µg/ml, qui a été établie comme étant la concentration critique sensible par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

La prévalence des taux de résistance acquise peut varier de manière géographique et dans le temps pour des espèces sélectionnées. Il est donc souhaitable d'obtenir des informations locales concernant la résistance, en particulier lorsqu'on traite des infections sévères. Si nécessaire, il faut solliciter l'avis d'un expert lorsque la prévalence locale de résistance est telle que l'utilité d'un agent est discutable pour au moins certains types d'infections.

Catégorie 1: organismes sensibles

Gram positifs

Clostridium perfringens
Peptococcus niger
Propionibacterium acnes
Streptococcus du groupe F

Gram négatifs

Haemophilus influenzae§
Legionella pneumophila
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Autres

Chlamydia pneumoniae
(TWAR)
Mycobacterium avium
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium intracellulare
Mycobacterium kansasii
Mycoplasma pneumoniae

Catégorie 2: organismes présentant une résistance acquise pouvant poser problème

Staphylococcus aureus (résistant ou sensible* à la méthicilline) +
Staphylococcus à coagulase négative +
Streptococcus pneumoniae *+

Streptococcus pyogenes *
Streptococcus des groupes B, C, G
Streptococcus spp.

Catégorie 3: organismes présentant une résistance intrinsèque

Enterobacteriaceae

Pseudomonas aeruginosa

* espèces contre lesquelles une efficacité a été démontrée lors d'investigations cliniques (si sensibles)

§ Les concentrations critiques pour les macrolides et les antibiotiques apparentés ont été déterminées en classant le *H. influenzae* de type sauvage comme étant modéré.

+ Indique une espèce pour laquelle un taux de résistance élevé (c.-à-d. supérieur à 50 %) a été observé dans une zone/un pays/une région ou plus de l'UE.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les propriétés cinétiques des comprimés à libération prolongée de clarithromycine administrés par voie orale ont été étudiées chez des adultes et ont été comparées à celles des comprimés à libération immédiate de 250 mg et de 500 mg de clarithromycine. Le taux d'absorption s'est révélé équivalent lorsque des doses quotidiennes totales égales ont été administrées. La biodisponibilité absolue est d'approximativement 50 %. On a observé une accumulation imprévue faible voire nulle et la disposition métabolique n'a été modifiée chez aucune espèce après des administrations multiples. Étant donné le constat d'absorption équivalente, les données *in vitro* et *in vivo* suivantes sont applicables à la formule à libération prolongée.

Distribution

In vitro: Les résultats d'études *in vitro* ont montré que la liaison de la clarithromycine aux protéines dans le plasma humain se situait autour de 70 % en moyenne aux concentrations de 0,45-4,5 µg/ml. Une baisse de la liaison à 41 % à la concentration de 45,0 µg/ml a suggéré que les sites de liaison pourraient arriver à saturation, mais ce phénomène ne s'est produit qu'à des concentrations dépassant largement les taux thérapeutiques du médicament.

In vivo: Les résultats d'études *in vivo* ont montré que les concentrations de clarithromycine dans tous les tissus, à l'exception du système nerveux central, étaient plusieurs fois supérieures aux concentrations du médicament circulant. Les concentrations les plus élevées ont été observées dans les tissus hépatique et pulmonaire, où les ratios tissu/plasma ont atteint une valeur de 10 à 20.

Le comportement pharmacocinétique de la clarithromycine est non linéaire. Chez les patients qui s'étaient alimentés et auxquels on a administré 500 mg par jour de clarithromycine à libération prolongée, la concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre de la clarithromycine et de son métabolite actif, la 14-hydroxy-clarithromycine, était de 1,3 et de 0,48 µg/ml, respectivement. Lorsque la posologie a été augmentée à 1000 mg par jour, ces valeurs à l'état d'équilibre étaient de 2,4 µg/ml et de 0,67 µg/ml, respectivement.

Biotransformation

Le métabolisme se fait dans le foie et implique le système du cytochrome P450. Trois métabolites sont décrits: N-déméthyl-clarithromycine, décladinosyl-clarithromycine et 14-hydroxy-clarithromycine. La demi-vie d'élimination du médicament mère et de son métabolite était d'approximativement 5,3 et 7,7 heures, respectivement. La demi-vie apparente de la clarithromycine et de son métabolite hydroxylé avait tendance à être plus longue aux doses plus élevées.

Élimination

L'excrétion urinaire correspondait à environ 40 % de la dose de clarithromycine.

L'élimination fécale correspondait à approximativement 30 %.

5.3 Données de sécurité préclinique

Au cours d'études en administration répétée, la toxicité de la clarithromycine a été associée au dosage et à la durée du traitement. Le foie est apparu comme étant le premier organe cible chez toutes les espèces, des lésions y ayant été découvertes après 14 jours chez les chiens et les singes. Les niveaux d'exposition systémique associés à cette toxicité ne sont pas connus mais les doses toxiques de mg/kg étaient plus élevées que la dose recommandée pour le traitement de patients.

Aucun signe indiquant un potentiel mutagène de la clarithromycine n'a été observé au cours d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*.

Les études sur la fertilité et la reproduction menées chez le rat n'ont mis en évidence aucun effet indésirable. Les études de tératogénicité menées chez le rat (Wistar (PO) et Sprague-Dawley (PO et IV)), le lapin blanc de Nouvelle-Zélande et le macaque de Buffon n'ont pas mis en évidence de tératogénicité liée à la clarithromycine. Cependant, une autre étude similaire réalisée sur le rat Sprague-Dawley a révélé une faible incidence (6 %) d'anomalies cardiovasculaires, qui semblaient dues à une expression spontanée de modifications génétiques. Deux études sur des souris ont révélé une incidence variable (3-30 %) de fente palatine et une perte embryonnaire a été observée chez des singes, mais uniquement à des niveaux de dose clairement toxiques pour la mère.

Aucune autre observation toxicologique considérée comme pertinente pour le niveau de dose recommandé pour le traitement de patients n'a été rapportée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Lactose monohydraté

Hydroxypropylméthylcellulose (E464)

Hydroxypropylméthylcellulose phtalate

Stéarate de magnésium (E572)

Talc (E553b)

Pelliculage:

Hypromellose 15cP (HPMC 2910)(E464)

Lactose monohydraté

Laque aluminique de jaune de quinoléine (E104)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol/PEG 4000

Macrogol/PEG 400

Talc (E553b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette transparente en PVC/PVDC-Aluminium de:

5, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30 comprimés pelliculés à libération prolongée

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

EG SA - Esplanade Heysel b22 - 1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE397275

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

Date de première autorisation: 01/08/2011.

Date de dernier renouvellement: 14/04/2016.

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 05/2024.

Date de mise à jour du texte: 04/2024.