

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Clarithromycine Teva 250 mg comprimés pelliculés
Clarithromycine Teva 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients (à effet notoire)

250 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 0,297 mg de tartrazine (E102) et 0,003 mg de laque aluminique rouge allura (E129).

500 mg : Chaque comprimé pelliculé contient 0,135 mg de tartrazine (E102) et 0,009 mg de laque aluminique rouge allura (E129).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

250 mg

Comprimé pelliculé, jaune et ovale, portant les inscriptions "93" d'un côté et "7157" de l'autre côté.

500 mg

Comprimé pelliculé, jaune pâle et ovale, portant les inscriptions "93" d'un côté et "7158" de l'autre côté.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Clarithromycine Teva est destiné au traitement des infections bactériennes aiguës et chroniques chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, causées par des agents pathogènes sensibles à la clarithromycine.

- Infections des voies aériennes supérieures, telles que : pharyngite, sinusite.
- Infections des voies aériennes inférieures, telles que : exacerbation d'une bronchite chronique, pneumonie contractée en dehors du milieu hospitalier.
- Infections légères à modérément sévères de la peau et des tissus mous.

Clarithromycine Teva peut également être utilisé lors de l'association adéquate d'antibiotiques et de médicaments luttant contre les ulcères gastriques pour éradiquer *H. pylori* chez les patients ayant des ulcères gastriques causés par *H. pylori* (voir rubrique 4.2).

Il faut tenir compte des directives officielles relatives à l'utilisation adéquate des antibiotiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie de clarithromycine dépend de l'état clinique du patient. Dans tous les cas, elle doit toujours être déterminée par le médecin.

Des comprimés de 250 et 500 mg sont disponibles.

Posologie

Adultes et adolescents de plus de 12 ans

La dose recommandée est de 250 mg, deux fois par jour.

En cas d'infections sévères, on peut augmenter la posologie à 500 mg, deux fois par jour.

Pour traiter les infections des voies respiratoires, la pénicilline reste l'antibiotique de premier choix, vu le haut degré de résistance de certains agents pathogènes (par ex., *S. Pneumoniae*). Chez les patients ayant une hypersensibilité connue à la pénicilline et dans toutes les situations où l'usage de pénicilline s'avère inadéquat, on peut utiliser la clarithromycine.

Eradication d'*H. pylori* chez l'adulte

Chez les patients ayant des ulcères gastro-duodénaux causés par une infection à *H. pylori*, on peut utiliser la clarithromycine (500 mg, deux fois par jour) en association avec un autre traitement antibiotique adéquat et des inhibiteurs de la pompe à protons.

Population spéciale

Population pédiatrique

Des études cliniques ont été réalisées sur l'utilisation d'une suspension pédiatrique de clarithromycine chez des enfants âgés de 6 mois à 12 ans. Les enfants de moins de 12 ans doivent donc utiliser la suspension pédiatrique de clarithromycine (granulés pour suspension buvable). Les données sont insuffisantes pour émettre des recommandations concernant la posologie à utiliser pour la formulation IV de clarithromycine chez les patients de moins de 18 ans.

Les comprimés de clarithromycine ne conviennent pas aux enfants de moins de 12 ans pesant moins de 30 kg. Pour ces patients, il existe d'autres formes pharmaceutiques plus adaptées.

Population âgée

Voir adultes.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, la posologie de la clarithromycine doit être réduite de moitié, c.-à-d. à 250 mg une fois par jour ou à 250 mg deux fois par jour en cas d'infections plus graves. Ne pas poursuivre le traitement pendant plus de 14 jours chez ces patients.

Durée du traitement

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

- Habituellement, la durée du traitement varie entre 6 et 14 jours.
- Il faut poursuivre le traitement pendant minimum les deux jours suivant la disparition des symptômes.
- En cas d'infections causées par *Streptococcus pyogenes* (streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A), la durée du traitement est de minimum 10 jours.

Il faut poursuivre pendant 7 jours la thérapie combinée visant à éradiquer une infection à *H. pylori*, par ex. : clarithromycine (500 mg, soit 2 comprimés de 250 mg ou 1 comprimés de 500 mg, deux fois par jour) en association avec l'amoxicilline (1000 mg, deux fois par jour) et l'oméprazole (20 mg, deux fois par jour).

Mode d'administration

On peut prendre Clarithromycine Teva indépendamment des repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres antibiotiques de type macrolides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Administration concomitante de clarithromycine et de l'un des médicaments suivants est contre-indiquée : astémizole, cisapride, dompéridone, de pimozide ou de terfénaire, car cela pourrait induire un 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 ou la ranolazine est contre-indiquée.
- L'administration concomitante de clarithromycine avec d'alkaloïdes de l'ergot (par exemple l'ergotamine ou la dihydroergotamine) est contre-indiquée, car cela pourrait induire un ergotisme (voir rubrique 4.5).
- L'administration concomitante de clarithromycine et de lométapide est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).
- L'administration concomitante de clarithromycine et de midazolam par voie orale est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).
- La clarithromycine ne doit pas être administrée aux patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT (allongement du QT congénital ou acquis documenté) ou de troubles du rythme ventriculaire, y compris torsades de pointes (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- La clarithromycine ne doit pas être utilisée en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) qui sont largement métabolisés par le CYP3A4 (lovastatine ou simvastatine), en raison du risque accru de myopathie, y compris de rhabdomyolyse (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Comme c'est le cas avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, la clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients sous traitement par la colchicine (voir rubriques 4.4 et 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 qui souffrent d'une insuffisance hépatique sévère associée à une insuffisance rénale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

Le médecin ne peut pas prescrire la clarithromycine aux femmes enceintes sans évaluer soigneusement le rapport risques/bénéfices, surtout pendant le premier et deuxième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.6).

Insuffisance hépatique

La clarithromycine est principalement métabolisée par voie hépatique. La prudence est donc de rigueur lorsqu'on l'administre à des patients ayant une insuffisance hépatique.

Un dysfonctionnement hépatique, y compris une élévation des enzymes hépatiques et une hépatite hépatocellulaire et/ou cholestatique, avec ou sans ictère, a été signalé avec la clarithromycine. Ce dysfonctionnement hépatique peut être sévère et est habituellement réversible.

Des cas d'insuffisance hépatique fatale ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Certains patients présentaient éventuellement une maladie hépatique préexistante ou prenaient d'autres médicaments hépatotoxiques. Conseiller aux patients d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin s'ils développent des signes et des symptômes de maladie hépatique, p. ex. anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou sensibilité abdominale.

Insuffisance rénale

La prudence est de rigueur chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2). La prudence est également de rigueur lorsqu'on administre la clarithromycine aux patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère.

Diarrhée et colite

Une colite pseudomembraneuse est rapportée avec presque tous les médicaments antibactériens, y compris les macrolides, et la sévérité de cette affection peut aller de légère à potentiellement fatale. Une diarrhée associée à *Clostridioïdes difficile* (DACD) est rapportée en cas d'utilisation de presque tous les médicaments antibactériens, y compris la clarithromycine, et la sévérité de cette diarrhée peut aller d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Un traitement antibactérien induit une perturbation de la flore normale du côlon, ce qui peut donner lieu à une prolifération de *C. difficile*. Envisager le diagnostic de DACD chez tous les patients développant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Une anamnèse médicale soigneuse est nécessaire car une DACD peut survenir plus de deux mois après l'administration de médicaments antibactériens. L'arrêt du traitement par clarithromycine doit donc être envisagé, indépendamment de l'indication. Un examen microbien est indiqué et un traitement adéquat doit être instauré. Éviter les médicaments antipéristaltiques.

Colchicine

Après la commercialisation du médicament, des cas de toxicité de la colchicine ont été rapportés en cas d'utilisation concomitante de clarithromycine et de colchicine, surtout chez les patients âgés et/ou chez des patients atteints d'insuffisance rénale ; ces cas ont parfois donné lieu à des décès (voir rubriques 4.5 et 4.8). L'administration concomitante de clarithromycine et de colchicine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Triazolo-benzodiazépines

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de clarithromycine et de triazolo-benzodiazépines telles que le triazolam et le midazolam par voie intraveineuse ou orale (voir rubrique 4.5).

Aminoglycosides

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de clarithromycine avec d'autres médicaments ototoxiques, en particulier les aminoglycosides. Surveiller les fonctions vestibulaire et auditive pendant et après le traitement.

Événements cardiovasculaires

Des cas d'allongement de l'intervalle QT reflétant des effets sur la repolarisation cardiaque et conférant un risque de développement d'arythmies cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés chez des patients traités par des macrolides, dont la clarithromycine (voir rubrique 4.8).

Compte tenu du risque accru d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires (y compris de torsades de pointes), l'utilisation de clarithromycine est contre-indiquée :

- chez les patients prenant de l'astémizole, du cisapride, de la dompéridone, du pimozide ou de la terfénaire,
- chez les patients présentant des déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie ou hypomagnésémie)
- et chez les patients ayant un antécédent d'allongement de l'intervalle QT ou d'arythmie ventriculaire (voir rubrique 4.3).

Par ailleurs, la clarithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients suivants :

- Les patients atteints de maladie coronarienne, insuffisance cardiaque sévère, troubles de la conduction ou une bradycardie cliniquement pertinente.
- Les patients prenant de façon concomitante d'autres médicaments associés à l'allongement du QT, autres que ceux qui sont contre-indiqués (voir rubrique 4.5).

Des études épidémiologiques sur le risque d'effets indésirables cardiovasculaires avec les macrolides ont démontré des résultats variables. Certaines études observationnelles ont identifié un risque rare d'arythmie, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire associée aux macrolides, y compris la clarithromycine. Il faudrait trouver un compromis entre ces résultats et les avantages du traitement lors de la prescription de clarithromycine.

Pneumonie

Suite à l'émergence d'une résistance de *Streptococcus pneumoniae* à l'égard des macrolides, il est important de réaliser des tests de sensibilité en cas de prescription de clarithromycine pour traiter une pneumonie communautaire. En cas de pneumonie nosocomiale, utiliser la clarithromycine en association avec d'autres antibiotiques adéquats.

Infections légères à modérées de la peau et des tissus mous

Ces infections sont généralement causées par *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*, deux espèces qui peuvent être résistantes aux macrolides. Il est donc important de réaliser des tests de sensibilité. Si l'utilisation d'antibiotiques bêta-lactames s'avère impossible (p. ex. en cas d'allergie), d'autres antibiotiques tels que la clindamycine peuvent constituer le traitement de premier choix. Les macrolides ne jouent un rôle qu'en cas de certaines infections de la peau et des tissus mous, notamment les infections causées par *Corynebacterium minutissimum*, l'acné vulgaire et l'érysipèle, si l'utilisation d'un traitement par pénicilline s'avère impossible.

En cas de réactions d'hypersensibilité sévère et aiguë, 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)], arrêter immédiatement le traitement par clarithromycine et instaurer en urgence un traitement adéquat.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)

L'utilisation concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou simvastatine est contre-indiquée (voir

rubrique 4.3). La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit de la clarithromycine avec d'autres statines. Une rhabdomyolyse a été rapportée chez des patients prenant de la clarithromycine et des statines. Surveiller les patients afin de détecter les signes et symptômes de myopathie. Dans les situations où il est impossible d'éviter l'utilisation concomitante de clarithromycine et de statines, il est recommandé de prescrire la dose la plus faible possible de la statine. L'utilisation d'une statine dont le métabolisme ne dépend pas du CYP3A4 (p. ex. fluvastatine) peut être envisagée (voir rubrique 4.5).

Antidiabétiques oraux/insuline

L'utilisation concomitante de clarithromycine et d'antidiabétiques oraux (comme le sulfamide hypoglycémiant) et/ou d'insuline peut induire une hypoglycémie significative. Il est recommandé de contrôler soigneusement la glycémie (voir rubrique 4.5).

Anticoagulants oraux

En cas d'administration concomitante de clarithromycine et de warfarine, il existe un risque d'hémorragie sévère et significative d'élévation de l'INR (Rapport International Normalisé) et du temps de prothrombine (voir rubrique 4.5). Contrôler fréquemment l'INR et le temps de prothrombine si les patients sont traités simultanément par clarithromycine et anticoagulants oraux.

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

Helicobacter pylori

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

Surinfection

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

Résistance croisée et hypersensibilité croisée avec d'autres antibiotiques

Il faut également envisager la résistance croisée entre la clarithromycine et d'autres antibiotiques macrolides, ainsi qu'avec la lincomycine et la clindamycine.

Les patients hypersensibles à la lincomycine ou à la clindamycine peuvent également présenter une hypersensibilité à la clarithromycine. La prudence est donc de rigueur lorsqu'on prescrit la clarithromycine à ces patients.

Myasthénie grave

Comme on le sait pour d'autres macrolides, la clarithromycine peut induire une exacerbation ou une aggravation d'une myasthénie grave. Il faut donc l'utiliser avec prudence chez les patients atteints de cette affection.

Interactions avec le CYP3A4

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

La clarithromycine inhibe le CYP3A4. Il faut donc limiter l'utilisation concomitante d'autres médicaments

principalement métabolisés par cette enzyme aux situations où cette association est strictement indiquée (voir rubrique 4.5).

Excipients

La tartrazine et la laque rouge Allura

Ce médicament contient de la tartrazine (E102) et de la laque rouge Allura (E129), qui peuvent induire la survenue de réactions allergiques.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, 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 en raison du risque d'interactions médicamenteuses sévères.

Astémizole, cisapride, dompéridone, pimozide et terfénadine

Une augmentation des taux de cisapride est rapportée chez des patients ayant reçu simultanément de la clarithromycine et du cisapride. Cela peut donner lieu à un allongement de l'intervalle QT et à des troubles du rythme cardiaque, incluant une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes. Des effets similaires sont observés chez des patients ayant pris simultanément de la clarithromycine et du pimozide (voir rubrique 4.3).

Les macrolides perturbent le métabolisme de la terfénadine, ce qui induit une élévation des taux de terfénadine, ce qui peut parfois provoquer des troubles du rythme cardiaque tels qu'un allongement de l'intervalle QT, une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes (voir rubrique 4.3). Au cours d'une étude réalisée chez 14 volontaires sains, l'administration concomitante de clarithromycine et de terfénadine a induit une multiplication par deux à trois des taux sériques du métabolite acide de la terfénadine et un allongement de l'intervalle QT, ce qui n'avait aucun effet clinique décelable. Des effets similaires sont observés en cas d'administration concomitante d'astémizole et d'autres macrolides.

Colchicine

La colchicine est un substrat du CYP3A et du transporteur d'efflux, glycoprotéine P (Pgp). La clarithromycine et d'autres macrolides inhibent le CYP3A et la Pgp. En cas d'administration concomitante de clarithromycine et de colchicine, l'inhibition de la Pgp et/ou du CYP3A par la clarithromycine peut induire une exposition plus élevée à la colchicine. L'utilisation concomitante de clarithromycine et de colchicine est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Alcaloïdes de l'ergot

Après la commercialisation du médicament, des cas de toxicité aiguë de l'ergot ont été rapportés suite à l'administration concomitante de clarithromycine et d'ergotamine ou de dihydroergotamine. Cette toxicité se caractérisait par des vasospasmes et une ischémie des extrémités et d'autres tissus, y compris du système nerveux central. L'administration concomitante de clarithromycine et des alcaloïdes de l'ergot est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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).

Inhibiteurs de l'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 largement métabolisés par le CYP3A4 et leurs concentrations plasmatiques augmentent en cas de traitement concomitant par clarithromycine, ce qui induira un risque accru de myopathie, y compris de rhabdomyolyse. Des cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients prenant simultanément de la clarithromycine avec ces statines. S'il est impossible d'éviter le traitement par clarithromycine, l'administration de lovastatine ou de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement.

La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit de la clarithromycine avec des statines. Dans les situations où il est impossible d'éviter l'utilisation concomitante de clarithromycine et de statines, il est recommandé de prescrire la dose 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.

Midazolam par voie orale

Lorsque le midazolam oral est administré en même temps que des comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), l'ASC du midazolam est 7 fois plus élevée. L'administration concomitante de midazolam oral et de clarithromycine est contre-indiquée (voir la rubrique 4.3).

Ticagrélol ou ranolazine

L'administration concomitante avec le ticagrélol ou la ranolazine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Effet d'autres médicaments sur la clarithromycine

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

La clarithromycine est métabolisée par l'enzyme CYP3A4. Les inhibiteurs puissants de cette enzyme peuvent donc inhiber le métabolisme de la clarithromycine et induire ainsi une augmentation de ses concentrations plasmatiques.

On sait ou on suspecte que les médicaments suivants exercent un effet sur les concentrations circulantes de clarithromycine ; il peut s'avérer nécessaire d'adapter la posologie de la clarithromycine ou d'envisager un autre traitement.

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 donc diminuer les concentrations plasmatiques de clarithromycine et augmenter les

concentrations de la 14-OH clarithromycine, un métabolite qui est également microbiologiquement actif. Étant donné que les activités microbiologiques de la clarithromycine et de la 14-OH clarithromycine diffèrent selon le type de bactéries, l'effet thérapeutique escompté pourrait diminuer en cas d'administration concomitante de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques.

Etravirine

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 200 mg de fluconazole par jour et de 500 mg de clarithromycine deux fois par jour chez 21 volontaires sains a induit une augmentation de 33% des concentrations minimales moyennes (C_{min}) à l'état d'équilibre de clarithromycine et une augmentation de 18% de son aire sous la courbe (ASC). Les concentrations à l'état d'équilibre du métabolite actif 14-OH clarithromycine n'ont pas été influencées de manière significative par l'administration concomitante de fluconazole. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de la clarithromycine.

Antiacides et ranitidine

L'administration concomitante d'antiacides ou de ranitidine peut également augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

Ritonavir

Une étude pharmacocinétique a démontré que l'administration concomitante de ritonavir (200 mg toutes les huit heures) et de clarithromycine (500 mg toutes les 12 heures) a induit une inhibition marquée du métabolisme de la clarithromycine. La C_{max} , la C_{min} et l'ASC de la clarithromycine augmentaient de respectivement 31, 182 et 77 % en cas d'administration concomitante de ritonavir. Une inhibition presque complète de la formation de 14-OH clarithromycine a été constatée. En raison du large index thérapeutique de la clarithromycine, il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie chez les patients ayant une fonction rénale normale.

Cependant, chez les patients ayant une insuffisance rénale, envisager les ajustements de la posologie suivants :

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min, diminuer de 50 % la dose de clarithromycine.

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min, diminuer de 75 % la dose de clarithromycine.

En cas d'administration concomitante de ritonavir, ne pas administrer des doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour.

Envisager une adaptation similaire de la posologie chez les patients ayant une altération de la fonction rénale si l'on utilise le ritonavir comme amplificateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH, tels que l'atazanavir et le saquinavir (voir rubrique ci-dessous, interactions médicamenteuses bidirectionnelles).

Effet de la clarithromycine sur d'autres médicaments

Interactions sur base du CYP3A

L'administration concomitante de clarithromycine, qui est connue pour inhiber le CYP3A, et d'un médicament principalement métabolisé par le CYP3A peut donner lieu à une élévation des concentrations de ce médicament, ce qui pourrait augmenter ou prolonger les effets thérapeutiques et les effets indésirables du médicament administré simultanément.

L'utilisation de clarithromycine est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent les substrats du CYP3A astémizole, cisapride, dompéridone, pimozide et terfénaire en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies cardiaques, y compris de tachycardie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire et de torsades de pointes (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'utilisation de clarithromycine est aussi contre-indiquée en association avec les alcaloïdes de l'ergot, le midazolam par voie orale, les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase qui sont largement métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. lovastatine et simvastatine), la colchicine, le ticagrélor et la ranolazine (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante de clarithromycine et de lométapide est contre-indiquée en raison de la possibilité d'augmentation importante des transaminases (voir rubrique 4.3).

La prudence est de rigueur en cas d'utilisation concomitante de clarithromycine avec d'autres médicaments substrats de l'enzyme CYP3A, surtout si le substrat du CYP3A présente une faible marge de sécurité (p. ex. carbamazépine) et/ou si le substrat est fortement métabolisé par cette enzyme.

Une adaptation de la posologie peut être envisagée, et si possible, les concentrations sériques des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A doivent être étroitement surveillées chez les patients traités simultanément par clarithromycine.

Les médicaments ou classes de médicaments connus ou suspectés d'être métabolisés par la même isoenzyme CYP3A incluent (liste non exhaustive) : alprazolam, carbamazépine, cilostazol, ciclosporine, disopyramide, ibrutinib, méthylprednisolone, midazolam (par voie intraveineuse), oméprazole, anticoagulants oraux (p. ex. warfarine, rivaroxaban, apixaban), antipsychotiques atypiques (p. ex. la quétiapine), quinidine, rifabutine, sildénafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam et vinblastine. Les médicaments induisant des interactions par les mêmes mécanismes mais par l'intermédiaire d'autres isoenzymes du système du cytochrome P450 incluent la phénytoïne, la théophylline et le valproate.

Anticoagulants oraux

Anticoagulants oraux directs (AOD)

L'AOD dabigatran est un substrat 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).

Warfarine et acénocoumarol

Dans des cas isolés, les patients recevant un traitement combiné à base de clarithromycine et d'anticoagulants oraux peuvent présenter une augmentation des effets pharmacologiques, voire une augmentation des effets toxiques de ces médicaments. Le rapport normalisé international (RNI) et le temps de Quick doivent être soigneusement contrôlés lorsque les patients suivent un traitement simultané par clarithromycine et par anticoagulants oraux.

Antiarythmiques

Après la commercialisation du médicament, des cas de torsades de pointes sont rapportés en cas

d'utilisation concomitante de clarithromycine et de quinidine ou de disopyramide. En cas d'administration concomitante de clarithromycine et de ces médicaments, surveiller l'électrocardiogramme afin de détecter un allongement de l'intervalle QT. Contrôler les taux sériques de quinidine et de disopyramide pendant le traitement par clarithromycine.

Après la commercialisation du médicament, des cas d'hypoglycémie ont été rapportés 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.

Hypoglycémifiants oraux/Insuline

Avec certains médicaments hypoglycémifiants 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 avec de l'oméprazole (40 mg par jour) à des sujets adultes sains. Les concentrations plasmatiques de l'oméprazole à l'état d'équilibre ont augmenté (augmentation de la C_{max} , de l'ASC₀₋₂₄ et de $t_{1/2}$ de respectivement 30%, 89% et 34%) en cas d'administration concomitante de clarithromycine. La valeur moyenne du pH gastrique sur 24 heures était de 5,2 en cas d'administration d'oméprazole seul et de 5,7 en cas d'administration concomitante avec la clarithromycine.

Sildénafil, tadalafil et vardénafil

Ces inhibiteurs de la phosphodiesterase sont tous au moins partiellement métabolisés par le CYP3A et il est possible que le CYP3A soit inhibé par l'administration concomitante de clarithromycine.

L'administration concomitante de clarithromycine avec le sildénafil, tadalafil ou vardénafil induira probablement une exposition plus élevée aux inhibiteurs de la phosphodiesterase. Envisager une diminution de la posologie du sildénafil, tadalafil et vardénafil si ces médicaments sont administrés simultanément avec la clarithromycine.

Théophylline, carbamazépine

Les résultats des études cliniques indiquent que les taux circulants de théophylline ou de carbamazépine augmentent légèrement mais de manière statistiquement significative ($p \leq 0,05$) en cas d'administration concomitante avec la clarithromycine. Envisager une diminution éventuelle de la posologie.

Toltérodine

La toltérodine est principalement métabolisée par l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6). Néanmoins, dans un sous-groupe de la population n'ayant pas de CYP2D6, le métabolisme s'effectue par l'intermédiaire du CYP3A. Dans ce sous-groupe, l'inhibition du CYP3A induit une augmentation significative des concentrations sériques de toltérodine. Une réduction de la posologie de la toltérodine peut s'avérer nécessaire en présence d'inhibiteurs du CYP3A tels que la clarithromycine chez les métaboliseurs faibles par CYP2D6.

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

En cas d'administration concomitante de midazolam et de clarithromycine en comprimés (500 mg deux fois par jour), l'ASC du midazolam était 2,7 fois plus élevée après une administration intraveineuse de midazolam. Si l'on administre simultanément du midazolam par voie intraveineuse et de la clarithromycine, surveiller étroitement le patient afin de pouvoir adapter la posologie. L'administration

de midazolam par voie sublinguale ce qui court-circuite l'élimination présystémique de ce médicament, entraîne probablement des interactions qui ressemblent plus à celles décrites après l'administration de midazolam intraveineux qu'à celles décrites après l'administration orale. Prendre les mêmes mesures de précaution avec les autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A, p. ex. le triazolam et l'alprazolam. Quant aux benzodiazépines qui ne dépendent pas du CYP3A pour leur élimination (témazépam, nitrazépam, lorazépam), une interaction cliniquement importante avec la clarithromycine est peu probable.

Après la commercialisation du médicament, des cas d'interactions médicamenteuses et des effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex. une somnolence et une confusion) ont été rapportés en cas d'utilisation concomitante de clarithromycine et de triazolam. Il est recommandé de surveiller les patients afin de vérifier si les effets pharmacologiques sur le SNC n'augmentent pas.

Ciclosporine, tacrolimus et sirolimus

L'utilisation concomitante de clarithromycine par voie orale et de ciclosporine ou de tacrolimus a donné lieu à une augmentation (jusqu'à deux fois plus) des concentrations C_{min} , tant de la ciclosporine que du tacrolimus. On prévoit également des effets similaires avec le sirolimus. Lorsqu'on instaure un traitement par clarithromycine chez des patients déjà traités par l'un de ces immunosuppresseurs, les concentrations plasmatiques de ciclosporine, tacrolimus ou sirolimus doivent être contrôlées soigneusement. Si nécessaire, il faut réduire la posologie. Lorsqu'on arrête le traitement par clarithromycine chez ces patients, il faut également contrôler à nouveau les concentrations plasmatiques de ciclosporine, de tacrolimus ou de sirolimus, afin d'adapter la posologie.

Aprépitant, élétriptan, halofantrine et ziprasidone

Il n'existe pas de données humaines in vivo décrivant les interactions entre la clarithromycine et les médicaments suivants : aprépitant, élétriptan, halofantrine et ziprasidone. Néanmoins, comme les données in vitro semblent indiquer que ces médicaments sont des substrats du CYP3A, leur coadministration avec la clarithromycine doit s'effectuer avec prudence.

La coadministration de l'élétriptan avec des inhibiteurs du CYP3A, tels que la clarithromycine, est contre-indiquée.

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).

Digoxine

La digoxine est un substrat du transporteur d'efflux, glycoprotéine P (Pgp). La clarithromycine inhibe la Pgp. En cas d'administration concomitante de clarithromycine et de digoxine, l'inhibition de la Pgp par la clarithromycine peut induire une exposition plus élevée à la digoxine. Après la commercialisation du médicament, une augmentation des concentrations sériques de digoxine est également rapportée chez des patients ayant reçu simultanément de la clarithromycine et de la digoxine. Certains patients ont présenté des signes cliniques compatibles avec une toxicité de la digoxine, tels que des troubles du rythme cardiaque potentiellement fatals. Surveiller attentivement les concentrations sériques de digoxine en cas d'administration concomitante de clarithromycine et de digoxine.

Zidovudine

L'administration concomitante orale de comprimés de clarithromycine et de zidovudine à des patients adultes VIH-positifs peut donner lieu à une diminution des concentrations de zidovudine à l'état

d'équilibre. Etant donné que la clarithromycine semble interférer avec l'absorption de zidovudine en cas d'administration concomitante par voie orale, il est possible d'éviter en grande partie cette interaction en respectant un intervalle d'au moins 4 heures entre la prise de clarithromycine et la prise de zidovudine. Cette interaction ne semble pas se produire chez les patients pédiatriques VIH-positifs ayant pris simultanément une suspension de clarithromycine et de la zidovudine ou de la didéoxyinosine. Cette interaction est improbable en cas d'administration de clarithromycine en perfusion intraveineuse.

Phénytoïne et valproate

Des cas spontanés et publiés d'interactions entre des inhibiteurs du CYP3A tels que la clarithromycine et des médicaments qui ne seraient pas métabolisés par le CYP3A (p. ex. phénytoïne et valproate). Il est recommandé de déterminer les taux sériques de ces médicaments en cas d'administration concomitante avec la clarithromycine. Une augmentation des taux sériques a été rapportée.

Interactions médicamenteuses bidirectionnelles

Atazanavir

La clarithromycine et l'atazanavir sont deux substrats et inhibiteurs du CYP3A4, et il existe des indications 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 induit un doublement de l'exposition à la clarithromycine, une diminution de 70% de l'exposition à la 14-OH-clarithromycine et une augmentation de 28% de l'ASC de l'atazanavir.

En raison du large index thérapeutique de la clarithromycine, il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie chez les patients ayant une fonction rénale normale.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), diminuer de 50% la posologie de la clarithromycine.

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min, diminuer de 75% la posologie de la clarithromycine en utilisant une forme galénique adéquate de clarithromycine.

Ne pas administrer des posologies de clarithromycine supérieures à 1.000 mg par jour en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de la protéase.

Antagonistes du calcium

Il est conseillé d'être prudent 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 deux substrats et inhibiteurs du CYP3A, ce qui induit une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole, tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. Surveiller étroitement les patients prenant simultanément de l'itraconazole et de la clarithromycine afin de détecter les signes et symptômes d'un renforcement ou d'un prolongement de l'effet pharmacologique.

Saquinavir

La clarithromycine et le saquinavir sont deux substrats et inhibiteurs du CYP3A, et il existe des indications d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. L'administration concomitante de

clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (1.200 mg trois fois par jour sous la forme de capsules en gélatine) à 12 volontaires sains a induit pour le saquinavir des valeurs d'ASC et de C_{max} à l'état d'équilibre respectivement 177% et 187% plus élevées que pour le saquinavir administré seul. Les valeurs d'ASC et de C_{max} de la clarithromycine étaient environ 40% plus élevées que pour la clarithromycine administrée seule. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en cas d'administration concomitante des deux médicaments pendant une durée limitée en cas d'utilisation des posologies/formes galéniques étudiées. Il est possible que les observations tirées des études d'interactions médicamenteuses réalisées avec les capsules en gélatine ne soient pas représentatives des effets observés avec les gélules en gélatine de saquinavir. Il est possible que les observations tirées des études d'interactions médicamenteuses réalisées avec le saquinavir seul ne soient pas représentatives des effets observés avec un traitement par saquinavir/ritonavir. En cas d'administration concomitante de ritonavir et de saquinavir, tenir compte des effets potentiels du ritonavir sur la clarithromycine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'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.

L'utilisation de ce médicament est donc déconseillée pendant la grossesse sans une évaluation soigneuse des bénéfices et des risques liés au traitement.

Allaitement

La sécurité d'utilisation de la clarithromycine pendant la grossesse et 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. Une diarrhée et des infections mycosiques des muqueuses peuvent ainsi survenir chez l'enfant allaité, et il faut donc arrêter l'allaitement. Il faut mettre en balance les avantages du traitement pour la mère et les éventuels inconvénients pour l'enfant.

Fertilité

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

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

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet de la clarithromycine sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Avant de conduire un véhicule ou utiliser des machines, les patients doivent tenir compte du fait que les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament : étourdissements, vertiges, confusion et désorientation.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents survenant en cas de traitement par clarithromycine chez les adultes et les enfants sont : douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements et troubles du goût. Ces effets indésirables sont généralement légers et correspondent au profil de sécurité connu des antibiotiques macrolides (voir « Tableau résumant les effets indésirables » à la rubrique 4.8).

Aucune différence significative n'a été observée au niveau de l'incidence de ces effets indésirables gastro-intestinaux au cours des études cliniques, entre les patients avec et sans infection mycobactérienne préexistante.

b. Tableau listant les effets indésirables

Le tableau suivant mentionne les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et après la commercialisation de la clarithromycine en comprimés à libération immédiate, granulés pour suspension buvable, poudre pour solution injectable, comprimés à libération prolongée et comprimés à libération modifiée.

Les réactions considérées comme étant au moins éventuellement liés à l'administration de clarithromycine sont présentés 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 $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) très rare ($< 1/10.000$) et fréquence indéterminée (effets indésirables mentionnés après la commercialisation du médicament ; la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité, quand 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 $< 1/100$)	Très rare ($< 1/10.000$)	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, érythrasma
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie, neutropénie ⁴ , thrombocythémie ³ , éosinophilie ⁴		Agranulocytose, thrombocytopenie
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique ¹ , hypersensibilité		Réaction anaphylactique, angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie, diminution de l'appétit		Hypoglycémie ⁵
Affections		Insomnie	Anxiété, nervosité ³		Trouble

psychiatriques					psychotique, attitude confuse ⁵ , dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucinations, rêves anormaux, manie
Affections du système nerveux		Dysgueusie, céphalées	Diminution de la conscience ¹ , dyskinésie ¹ , étourdissements, somnolence ⁵ , tremblements		Convulsions, agueusie, parosmie, anosmie, paresthésies
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Étourdissements, perte d'audition, acouphènes		Surdité
Affections cardiaques			Infarctus cardiaque ¹ , fibrillation auriculaire ¹ , allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, extrasystoles ¹ , palpitations		Torsades de pointes ⁵ , 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, douleur abdominale	Œsophagite ¹ , reflux gastro-œsophagien ² , gastrite, proctalgie ² , stomatite, glossite, distension abdominale ⁴ , constipation, sécheresse buccale, éructations, flatulence		Pancréatite aiguë, modification de la couleur de la langue, coloration anormale des dents
Affections hépatobiliaires		Anomalies des tests de fonction hépatique	Cholestase ⁴ , hépatite ⁴ , augmentation des taux d'alanine aminotransférase, augmentation des taux d'aspartate aminotransférase,		Insuffisance hépatique, ictère hépatocellulaire

			augmentation des taux de gamma-glutamyltransférase ⁴		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée, hyperhidrose	Dermatite bulleuse ¹ , prurit, urticaire, éruption cutanée maculo-papuleuse ³		Effets indésirables cutanés graves (SCAR) (p.ex. pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, éruption cutanée médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (DRESS)), acné
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Spasmes musculaires ³ , raideur des muscles squelettiques, myalgies ² , arthralgies		Rhabdomyolyse ^{2,5} , myopathie
Affections du rein et des voies urinaires			Augmentation des taux sanguins de créatinine ¹ , augmentation des taux d'urée sanguine ¹		Insuffisance rénale, néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Phlébite à l'endroit d'injection ^{1,5}	Douleur à l'endroit d'injection ^{1,5} , inflammation à l'endroit d'injection ^{1,5}	Malaise ⁴ , pyrexie ³ , asthénie, douleur dans la poitrine ⁴ , frissons ⁴ , fatigue ⁴		
Investigations			Rapport anormal albumine/globuline ¹ , augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline ⁴ , Augmentation des taux		Élévation de l'INR (rapport international normalisé), allongement du temps de

			sanguins de lactate déshydrogénase ⁴		prothrombine, coloration anormale des urines
--	--	--	---	--	--

* Comme ces réactions ont été rapportées spontanément par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence, ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament. Pour la clarithromycine, on estime que l'exposition des patients est de plus de 1 milliard de jours de traitement.

¹ Effets indésirables uniquement rapportés avec la poudre pour solution injectable

² Effets indésirables uniquement rapportés avec les comprimés à libération prolongée

³ Effets indésirables uniquement rapportés avec les granulés pour suspension buvable

⁴ Effets indésirables uniquement rapportés avec les comprimés à libération immédiate

⁵ Voir rubrique « Description d'effets indésirables sélectionnés »

c. Description d'effets indésirables sélectionnés

Une phlébite à l'endroit d'injection, une douleur à l'endroit d'injection, une douleur à l'endroit de ponction veineuse et une inflammation à l'endroit d'injection sont des effets indésirables spécifiques à la forme intraveineuse de clarithromycine.

Pour certains des cas signalés de rhabdomyolyse, la clarithromycine avait été administrée en même temps que d'autres médicaments connus pour être associés à la rhabdomyolyse (tels que des statines, des fibrates, de la colchicine ou de l'allopurinol) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

De rares cas d'hypoglycémie ont été rapportés, et certains cas sont survenus chez des patients ayant reçu un traitement concomitant par des antidiabétiques oraux ou insuline (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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 vérifier si les effets pharmacologiques sur le SNC n'augmentent pas (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 en cas 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 forme galénique de clarithromycine (p. ex. suspension) ou un autre antibiotique.

Populations particulières : effets indésirables chez les patients immunodéprimés (voir rubrique « Autres populations particulières »).

d. Population pédiatrique

Des études cliniques ont été réalisées avec une suspension pédiatrique de clarithromycine chez des enfants âgés de 6 mois à 12 ans. Les enfants de moins de 12 ans doivent donc utiliser la suspension pédiatrique de clarithromycine.

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables seront probablement les mêmes chez les enfants que chez les adultes.

e. Autres populations particulières

Patients immunodéprimés

Chez les patients atteints du SIDA et chez les autres patients immunodéprimés ayant pris des posologies plus élevées de clarithromycine pendant une longue durée en raison d'infections mycobactériennes, il était souvent difficile de distinguer les effets indésirables éventuels associés à l'administration de clarithromycine des signes de l'infection à VIH (virus de l'immunodéficience humaine) ou d'une maladie concomitante.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients adultes ayant été traités par une posologie de 1.000 mg ou 2.000 mg de clarithromycine par jour étaient : nausées, vomissements, troubles du goût, douleur abdominale, diarrhée, éruption cutanée, flatulence, céphalées, constipation, altération de l'audition, élévation des taux sériques de glutamate-oxaloacétate transaminase (SGOT) et de glutamate-pyruvate transaminase (SGPT). D'autres effets indésirables peu fréquents étaient : dyspnée, insomnie et sécheresse buccale. Les incidences de ces effets étaient comparables pour les patients ayant été traités avec des doses de 1.000 mg et 2.000 mg mais étaient généralement environ 3 à 4 fois plus élevées chez les patients ayant reçu une posologie quotidienne totale de 4.000 mg de clarithromycine.

Chez ces patients immunodéprimés, les valeurs biologiques ont été évaluées en analysant les valeurs se situant en dehors des valeurs très anormales (les limites extrêmes supérieure et inférieure) pour le test spécifié. Selon ces critères, environ 2 à 3% des patients ayant reçu 1.000 ou 2.000 mg de clarithromycine par jour présentaient une forte augmentation des taux de SGOT et de SGPT ainsi qu'un nombre anormalement faible de globules blancs et de plaquettes sanguines. Un pourcentage plus faible de patients appartenant à ces deux groupes de posologie présentait également une augmentation des taux d'urée. Des fréquences légèrement plus élevées de valeurs anormales ont été mesurées chez des patients ayant reçu 4.000 mg par jour, pour tous les paramètres à l'exception du nombre de 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 - Division Vigilance – Boîte Postale 97 - 1000 Bruxelles Madou - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be .

4.9 Surdosage

Symptômes

Les cas rapportés démontrent que la prise de quantités importantes de clarithromycine peut induire des plaintes gastro-intestinales. Les symptômes d'un surdosage correspondent en grande partie au profil d'effets indésirables. Un patient ayant des antécédents de trouble bipolaire a pris 8 g de clarithromycine et a présenté une modification de l'état mental, un comportement paranoïde, une hypokaliémie et une hypoxémie.

Traitement

En cas de surdosage, il n'existe aucun antidote spécifique. Comme c'est le cas avec d'autres macrolides, on ne prévoit pas que l'hémodialyse et la dialyse péritonéale puissent exercer un effet

notable sur les taux sériques de clarithromycine.

Il faut traiter les effets indésirables consécutifs à un surdosage par l'élimination rapide du médicament non absorbé et la prise des mesures de soutien. On a très rarement observé la survenue de réactions allergiques aiguës sévères (par ex., choc anaphylactique). Dès les premiers signes d'hypersensibilité, il faut arrêter le traitement par clarithromycine et prendre immédiatement les mesures adéquates.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, macrolides.

Code ATC : J01FA09.

Mécanisme d'action

La clarithromycine est un dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A. Elle exerce son activité en se liant aux sous-unités ribosomales 50 S des bactéries sensibles et inhibe la synthèse des protéines. Le médicament est extrêmement actif contre un large spectre d'organismes aérobies et anaérobies gram-positifs et gram-négatifs. Généralement, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la clarithromycine sont deux fois plus faibles que celles de l'érythromycine.

Le métabolite 14-hydroxy-clarithromycine possède également une activité antimicrobienne. Les CMI de ce métabolite sont égales ou deux fois supérieures à celles de la clarithromycine, excepté pour *H. Influenza*, où la 14-hydroxy-clarithromycine est deux fois plus active que la molécule-mère.

Relation PC/PD

La clarithromycine est très largement distribuée dans les tissus et les fluides corporels. Etant donné la forte pénétration tissulaire, les concentrations intracellulaires sont supérieures aux concentrations sériques.

Les concentrations de clarithromycine dans les amygdales et dans le tissu pulmonaire dans son ensemble, sont 2 à 6 fois supérieures à celles observées dans le sérum. Les concentrations tissulaires et sériques observées dans les études avec les comprimés à libération immédiate (IR) sont présentées ci-dessous.

Concentration moyenne de clarithromycine [250mg BID]

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

La clarithromycine s'est accumulée de manière importante dans les macrophages alvéolaires (MA), avec des niveaux de MA environ 100 à 600 fois plus élevés que ceux du plasma et 4 à 18 fois plus élevés que ceux du FEL pour la plupart des sujets. Alors que les concentrations de 14(R)-hydroxycarithromycine dans le MA n'étaient pas quantifiables chez certains sujets et étaient plutôt variables, les niveaux du MA étaient généralement similaires pour les comprimés MR et IR. Les concentrations dans le MA étaient supérieures à celles du plasma, mais l'accumulation était moindre pour le métabolite que pour la clarithromycine mère.

Mécanismes de résistance

Les mécanismes de résistance aux antibiotiques macrolides comprennent entre autre une modification

de l'endroit cible de l'antibiotique, ou se basent sur une modification et/ou un efflux actif de l'antibiotique. La stimulation ou l'existence préalable de chromosomes ou de plasmides peut induire la survenue d'une résistance.

Les bactéries résistantes aux macrolides produisent des enzymes provoquant la méthylation de l'adénine restante sur l'ARN ribosomal et par conséquent l'inhibition de la liaison de l'antibiotique au ribosome. Vu la méthylation du site ribosomal de liaison, les organismes résistants aux macrolides présentent généralement une résistance croisée aux lincosamides et à la streptogramine B. La clarithromycine appartient à la classe des médicaments qui constituent des inducteurs puissants de cette enzyme. De plus, les macrolides possèdent une activité bactériostatique, car ils inhibent la peptidyl-transférase des ribosomes.

Il existe une résistance croisée complète entre la clarithromycine, l'érythromycine et l'azithromycine. Les staphylocoques résistants à la méthicilline et le *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline présentent également une résistance aux macrolides tels que la clarithromycine.

Concentrations critiques(v.12.0; 2022)

Les concentrations critiques suivantes pour la clarithromycine, séparant les organismes sensibles des organismes moyennement sensibles résistants, ont été établies par le « European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing » (EUCAST).

Concentrations critiques (MIC, mcg/ml)		
Microorganisme	Sensible	Résistant
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> ¹ (groups A, B, C and G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
¹ L'érythromycine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à la clarithromycine.		

Sensibilité

Pour certaines souches, le degré de résistance acquise peut varier avec le temps et selon la géographie. Une information locale concernant la résistance est donc souhaitable, surtout en cas de traitement d'infections sévères. Si nécessaire, lorsque la résistance locale est telle que l'utilité du médicament est mise en doute, il faut demander l'avis de spécialistes, au moins pour certains types d'infections.

Catégorie 1: Organismes sensibles		
Gram-positif	Gram-négatif	Autres
Listeria monocytogenes Clostridium perfringens Peptococcus niger Propionibacterium acnes Streptococcus du groupe F	Bordetella pertussis Haemophilus influenzae§ Legionella pneumophila Moraxella catarrhalis Pasteurella multocida	Borrelia burgdorferi Chlamydia pneumoniae (TWAR) Chlamydia trachomatis Mycobacterium avium Mycobacterium chelonae Mycobacterium fortuitum Mycobacterium intracellulare Mycobacterium kansasii Mycobacterium leprae Mycoplasma pneumoniae
Catégorie 2 : Organismes pour lesquels une résistance acquise pourrait être un problème #		

Staphylococcus aureus (résistant ou sensible * à la méthicilline) + Staphylococcus coagulase négatif + Streptococcus pneumonia + Streptococcus pyogenes * Streptococcus group B, C, G Streptococcus spp.		
Catégorie 3 : Organismes avec une résistance intrinsèque		
Entérobactéries Bacilles Gram-négatifs ne fermentant pas le lactose		
* Indique les espèces contre lesquelles l'efficacité a été démontrée par des recherches cliniques (si sensible) § concentrations critiques pour les macrolides et les antibiotiques apparentés ont été définies en catégorisant le type sauvage d' <i>H. influenzae</i> en tant qu'intermédiaire + Indique les espèces pour lesquelles un taux élevé de résistance a été observé (c.-à-d. supérieur à 50%) dans une ou plusieurs zones/pays/régions de l'UE. # ≥ 10% de résistance dans au moins 1 pays de l'Union Européenne		

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La clarithromycine est rapidement et bien absorbée au niveau du tube gastro-intestinal – surtout au niveau du jéjunum – mais après une administration orale, le médicament subit un important métabolisme de premier passage. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de clarithromycine de 250 mg est d'environ 50%. La prise de nourriture ralentit quelque peu l'absorption, mais n'influence pas la biodisponibilité. On peut donc prendre la clarithromycine indépendamment des repas. Vu sa structure chimique (6-O-méthyl-érythromycine), la clarithromycine n'est pas dégradée par l'acide gastrique. Chez l'adulte, après l'administration orale d'une dose de 250 mg deux fois par jour, les concentrations plasmatiques maximales de la clarithromycine variaient entre 1 et 2 µg/ml. Suite à l'administration orale d'une dose de 500 mg deux fois par jour, elles étaient de 2,8 µg/ml.

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

Distribution

La clarithromycine pénètre bien dans les divers compartiments, et on évalue son volume de distribution à 200-400 l. Dans certains tissus, la clarithromycine atteint des concentrations supérieures à celles des médicaments circulants. Tant au niveau des amygdales que du tissu pulmonaire, on observe des concentrations accrues. La clarithromycine pénètre également dans le mucus gastrique. Aux concentrations thérapeutiques, son taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 80%.

Biotransformation et élimination

La clarithromycine est rapidement et largement métabolisée au niveau hépatique (cytochrome p450). La métabolisation consiste principalement en une N-désalkylation, en une oxydation et en une hydroxylation stéréospécifique du C 14.

Vu la saturation du métabolisme hépatique aux fortes posologies, la pharmacocinétique de la clarithromycine n'est pas linéaire. Après l'administration d'une dose de 250 mg deux fois par jour, son temps de demi-vie d'élimination était de 2 à 4 heures. Il augmentait à 5 heures, lorsqu'on administrait une dose de 500 mg deux fois par jour. Suite à l'administration d'une dose de 250 mg deux fois par

jour, le temps de demi-vie du métabolite actif, la 14-hydroxy-clarithromycine, est de 5 à 6 heures.

Après l'administration orale de clarithromycine radioactive, on retrouvait 70 à 80 % de la radioactivité au niveau des selles. Environ 20 à 30 % de la clarithromycine s'éliminent par voie urinaire, sous forme active inchangée. Ce pourcentage augmente si l'on administre une dose plus forte. En cas d'insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques de clarithromycine augmentent si l'on ne réduit pas la posologie. Lorsque la clairance rénale est d'environ 170 ml/min, on évalue la clairance plasmatique totale à environ 700 ml/min.

Groupes spécifiques de patients

Insuffisance rénale : une insuffisance rénale provoque une augmentation des concentrations plasmatiques de la clarithromycine et de ses métabolites actifs.

5.3 Données de sécurité préclinique

Au cours d'études réalisées chez l'animal durant 4 semaines, la toxicité de la clarithromycine semblait dépendre de la dose administrée et associée à la durée du traitement. Dans toutes les espèces étudiées, les premiers signes de toxicité s'observaient au niveau du foie. Chez le chien et le singe, on y observait des lésions après 14 jours. On ne connaît pas de manière détaillée le degré de l'exposition systémique associée à cette toxicité, mais les posologies toxiques s'avéraient nettement plus élevées que les posologies thérapeutiques recommandées chez l'être humain.

On n'a mis en évidence aucun effet mutagène, ni lors d'études *in vitro*, ni lors d'études *in vivo*.

Une étude évaluant la toxicité sur les fonctions de reproduction a démontré qu'en cas d'administration de doses deux fois plus élevées que la posologie utilisée en clinique chez le lapin (par voie i.v.) et de doses dix fois plus élevées chez le singe (par voie orale), la clarithromycine provoquait une augmentation de l'incidence des avortements spontanés. Ces posologies étaient associées à une toxicité maternelle. Une étude réalisée chez le rat n'a révélé aucune toxicité embryonnaire ni aucune tératogénicité. Néanmoins, chez des rats traités par des doses de 150 mg/kg/jour, on a observé des malformations cardiovasculaires. Chez la souris, lorsqu'on administrait des doses 70 fois supérieures à la posologie utilisée en clinique, on observait la survenue d'une fente palatine, dont l'incidence variait entre 3 et 30 %.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

NOYAU

Glycolate d'amidon sodique,
Cellulose microcristalline,
Povidone (PVP K-30),
Hydroxyde de magnésium,
Croscarmellose sodique,
Gel de silice colloïdal,
Acide stéarique,
Stéarate de magnésium.

PELLICULAGE

Hypromellose (E464),
Dioxyde de titane (E171),
Macrogol 400,
Tartrazine (E102),
Rouge allura AC (E129),
Carmin d'indigo (E132),
Vanilline.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

250 mg

Disponible en emballage de plaquettes transparentes ou opaques blanches, en PVC ou PVC/PVdC/Aluminium.

Emballages contenant 7, 8, 10, 12, 14, 14 (emballage calendrier), 16, 20, 30, 100 et 120 (10 x 12, emballage hospitalier) comprimés pelliculés.

500 mg

Disponible en emballage de plaquettes transparentes ou opaques blanches, en PVC ou PVC/PVdC/Aluminium.

Emballages contenant 7, 8, 10, 14, 14 (emballage calendrier), 16, 20, 21, 30, 42 et 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigence particulière.

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

Teva Pharma Belgium S.A.

Laarstraat 16

B-2610 Wilrijk

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Clarithromycine Teva 250 mg (plaquette en PVC) : BE294917

Clarithromycine Teva 250 mg (plaquette en PVC/PVdC/aluminium) : BE294901

Clarithromycine Teva 500 mg (plaquette en PVC) : BE294935

Clarithromycine Teva 500 mg (plaquette en PVC/PVdC/aluminium) : BE294926

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

A. Date de première autorisation : 06/2006

B. Date de renouvellement de l'autorisation : 10/2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de dernière approbation du résumé des caractéristiques du produit : 08/2022