

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clarithromycine EG 250 mg comprimés pelliculés

Clarithromycine EG 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé contient 250 mg de clarithromycine.

Excipient(s) à effet notoire

1 comprimé contient 12,315 mg de propylèneglycol (E1520).

1 comprimé contient 0,215 mg de sodium.

1 comprimé contient 500 mg de clarithromycine.

Excipient(s) à effet notoire

1 comprimé contient 12,315 mg de propylèneglycol (E1520).

1 comprimé contient 0,430 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

Clarithromycine EG 250 mg comprimés pelliculés sont des comprimés pelliculés biconvexes, de forme ovale, de couleur jaune pâle, portant l'impression « C1 » d'un côté.

Clarithromycine EG 500 mg comprimés pelliculés sont des comprimés pelliculés biconvexes, de forme ovale, de couleur jaune pâle, portant les impressions « C » et « 2 » aux deux côtés de la barre de cassure sur une face et rainurés aux deux côtés au long de la barre de cassure. Les comprimés pelliculés peuvent être divisés en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La clarithromycine est indiquée chez les adultes et les enfants à partir de 12 ans pour le traitement des infections bactériennes aiguës et chroniques suivantes, lorsqu'elles sont causées par des bactéries sensibles à la clarithromycine chez des patients victimes d'une hypersensibilité à la pénicilline ou lorsque la pénicilline ne convient pas pour d'autres raisons.

- Sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de manière adéquate).
- Pharyngite et tonsillite causées par des streptocoques: uniquement dans les situations où un traitement de première ligne par bêta-lactames est impossible ou lorsque le *Streptococcus pyogenes* s'est avéré susceptible à la clarithromycine.
- Exacerbation bactérienne aiguë d'une bronchite chronique.
- Pneumonie causée par des bactéries atypiques (voir rubrique 4.4).
- Infections de la peau et des tissus mous de faible à moyenne gravité (voir rubrique 4.4).

En combinaison adéquate avec des posologies thérapeutiques antibactériennes et un agent approprié de guérison des ulcères pour éliminer le *H. pylori* chez les patients souffrant d'ulcères associés au *H. pylori*. Voir rubrique 4.2

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie de la clarithromycine dépend de l'état clinique du patient et doit être définie dans tous les cas par le médecin.

Adultes et adolescents:

- Posologie normale: la dose normale est de 250 mg deux fois par jour.
- Traitement à doses élevées (infections sévères): la dose habituelle peut être augmentée et atteindre 500 mg deux fois par jour en cas d'infections aiguës.

Population pédiatrique:

Des études cliniques ont été menées sur l'utilisation d'une suspension pédiatrique de clarithromycine chez des enfants de 6 mois à 12 ans. Par conséquent, les enfants de moins de 12 ans doivent prendre 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.

Clarithromycine EG comprimés pelliculés ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans pesant moins de 30 kg.

Enfants de plus de 12 ans: comme pour les adultes.

*Éradication du *H. pylori* chez les patients souffrant d'ulcères duodénaux (adultes) donnée à titre d'exemple:*

On leur donne de la clarithromycine dans le cadre de la trithérapie de première ligne à raison d'une dose de 500 mg deux fois par jour. Les recommandations habituelles relatives à l'éradication du *H. pylori* doivent être prises en compte.

Personnes âgées: comme pour les adultes

Insuffisances rénales:

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.

Mode d'administration

Voie orale.

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

Durée du traitement

La durée de la thérapie dépend des bactéries infectieuses et de l'état clinique du patient. La durée de la thérapie doit être déterminée dans tous les cas par le médecin.

- La durée habituelle du traitement est de 6 à 14 jours.
- La thérapie doit se poursuivre au moins 2 jours après la disparition des symptômes.
- Dans le cas des infections à *Streptococcus pyogenes*, la durée de la thérapie doit être de 10 jours au moins afin d'éviter les complications telles que le rhumatisme articulaire aigu et la glomérulonéphrite.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux antibiotiques macrolides ou à l'un des excipients

mentionnés à la rubrique 6.1.

L'administration simultanée de clarithromycine et d'un des médicaments suivants est contre-indiquée: astémizole, cisapride, pimozide et terfénaire. Cela peut provoquer un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, y compris la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et les torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

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

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

Il est déconseillé d'administrer de la clarithromycine aux patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT (d'allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis documenté) ou d'arythmies cardiaques ventriculaires, notamment les torsades de pointes (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Il est déconseillé d'utiliser la clarithromycine 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 myopathie, 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).

Il est déconseillé d'administrer de la clarithromycine aux patients souffrant d'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 lométapide est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Il convient d'être prudent avec les patients souffrant 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 d'insuffisance hépatique. Il convient également d'être prudent lors de l'administration de clarithromycine à des patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère.

Des cas d'insuffisance hépatique fatals (voir rubrique 4.8) ont été rapportés. Certains patients peuvent avoir eu une maladie hépatique préexistante ou peuvent avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques. Il convient de conseiller à ces patients d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin si des signes et des symptômes de maladie hépatique se développent, par exemple anorexie, jaunisse, urine noire, prurit ou douleurs abdominales.

Il a été fait état de colites pseudomembraneuses lors de l'administration de presque tous les agents antibactériens, y compris les macrolides, et leur sévérité peut aller de léger à menaçant le pronostic vital. Des diarrhées causées par le *Clostridium difficile* (CDAD) ont été rapportées lors de l'administration de presque tous les agents antibactériens, dont la clarithromycine, et leur sévérité peut aller de la diarrhée légère à une colite mortelle. Les traitements utilisant des agents antibactériens

altèrent la flore naturelle du côlon, ce qui peut entraîner la prolifération de *C. difficile*. Il faut dès lors envisager le diagnostic de CDAD chez tous les patients qui souffrent de diarrhée suite à un traitement antibiotique. Un historique médical précis est nécessaire car les rapports indiquent que le CDAD apparaît plus de deux mois après l'administration des agents antibactériens. Par conséquent, l'arrêt du traitement de clarithromycine doit être envisagé quelle que soit l'indication. Il convient d'effectuer des examens microbiens et de commencer un traitement adéquat. Les antipéristaltiques sont contre-indiqués.

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. Parmi ces dernières se trouvaient parfois des patients souffrant d'insuffisance rénale, dont certains sont décédés (voir rubrique 4.5). L'administration concomitante de colchicine et de clarithromycine 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).

Il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante de clarithromycine et d'autres médicaments ototoxiques, en particulier avec les aminoglycosides. Les fonctions vestibulaire et auditive doivent être contrôlées pendant et après le traitement.

Événements cardiovasculaires

Un allongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT, générant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et des torsades de pointes, a été observé lors de traitements par macrolides, y compris par clarithromycine (voir rubrique 4.8). Par conséquent, les situations suivantes pouvant entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires (y compris torsades de pointes), la clarithromycine doit être utilisée avec précaution chez les patients suivants:

- Patients atteints de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque grave, de troubles de la conduction ou de bradycardie cliniquement pertinente.
- La clarithromycine ne doit pas être administrée aux patients atteints de dérèglements des électrolytes, tels que l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie (voir rubrique 4.3).
- Patients prenant de façon concomitante d'autres médicaments entraînant l'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).
- L'administration concomitante de clarithromycine, d'astémizole, de cisapride, de pimozide et de terfénadine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
- La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis documenté, ou 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 du *Streptococcus pneumoniae* aux macrolides, il importe d'effectuer des tests de sensibilité lorsque l'on prescrit de la clarithromycine pour les cas de pneumonie acquise en dehors de l'hôpital. En cas de pneumonie acquise à l'hôpital, la clarithromycine doit être utilisée en association avec d'autres antibiotiques appropriés.

Infections de la peau et des tissus mous de faible à moyenne gravité

Ces infections sont principalement causées par le *Staphylococcus aureus* et le *Streptococcus pyogenes*. Les deux espèces peuvent être résistantes aux macrolides. Il importe dès lors que des tests de sensibilité soient effectués. Lorsque l'utilisation de bêta-lactames est exclue (p. ex. en raison d'une allergie), d'autres antibiotiques tels que clindamycine peuvent être le médicament de premier choix. A l'heure actuelle, les macrolides ne sont sensés intervenir dans certaines infections de la peau et des

tissus mous comme les infections provoquées par le *Corynebacterium minutissimum*, l'acné vulgaire et l'érysipèle, que lorsque le traitement par pénicilline n'est pas possible.

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

Il convient d'utiliser la clarithromycine avec prudence quand elle est administrée à des patients sous traitement à l'inducteur de 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).

Médicaments hypoglycémiques oraux/Insuline

L'utilisation concomitante de clarithromycine et de médicaments hypoglycémiques oraux (tels que les sulfamides hypoglycémifiants) et/ou d'insuline peut entraîner une hypoglycémie significative. Il convient de contrôler soigneusement le glucose (voir rubrique 4.5).

Anticoagulants oraux

Lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de warfarine, il y a un risque d'hémorragies sévères et d'une augmentation significative du Rapport International Normalisé (INR) et du temps de prothrombine (voir rubrique 4.5). Il convient de contrôler fréquemment l'INR et le temps de prothrombine quand des patients prennent simultanément 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).

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 convient également d'être attentif à la possibilité d'une résistance croisée entre la clarithromycine et d'autres macrolides, ainsi que lincomycine et clindamycine.

Excipients

Ce médicament contient 12,315 mg de propylène glycol par comprimé.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, 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 de la probabilité d'effets graves suite à l'interaction des médicaments:

Cisapride, pimozide, astémizole et terfénadine

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

Il a été rapporté que les macrolides altèrent le métabolisme de la terfénadine, entraînant une augmentation des taux de terfénadine, ce qui a parfois été associé à des arythmies cardiaques telles que allongement de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsade de pointes (voir rubrique 4.3). Dans une étude portant sur 14 volontaires sains, l'administration concomitante de clarithromycine et de terfénadine a fait doubler à tripler le taux de sérum du métabolite acide de la terfénadine et l'allongement de l'intervalle QT, ce qui n'a entraîné aucun effet clinique décelable. Des effets similaires ont été observés lors de l'administration concomitante d'astémizole et d'autres macrolides.

Ergotamine/dihydroergotamine

Après la mise sur le marché du médicament, des cas de toxicité aiguë par ergot ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine et d'ergotamine ou de dihydroergotamine, caractérisée par vasospasmes, et ischémie des extrémités et d'autres tissus, dont le système nerveux central. L'administration concomitante de clarithromycine et de ces produits médicaux 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, il faut 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, il faut surveiller la survenue éventuelle de signes et symptômes de myopathie.

Effets des autres médicaments sur la clarithromycine

Les inducteurs du CYP3A (p. ex. la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, le millepertuis) peuvent activer le métabolisme de la clarithromycine. Cela peut entraîner des concentrations subthérapeutiques de clarithromycine, entraînant une diminution de l'efficacité. En outre, il peut être nécessaire de surveiller les concentrations plasmatiques de l'inducteur du CYP3A parce que cette dernière pourrait augmenter en raison de l'inhibition du CYP3A par la clarithromycine (voir aussi les informations pertinentes du produit relatives à l'inhibiteur du CYP3A4 administré). L'administration simultanée de rifabutine et de clarithromycine a entraîné une augmentation et une diminution dans les concentrations sériques de respectivement la rifabutine et la clarithromycine, ainsi qu'un risque accru d'uvéite.

Les médicaments suivants affectent, ou sont suspectés d'affecter, les concentrations circulantes de la clarithromycine; il peut s'avérer nécessaire d'ajuster le dosage de la clarithromycine ou de considérer d'autres traitements.

Efavirenz, névirapine, rifampicine, rifabutine et rifapentine

Les puissants inducteurs du système métabolique du cytochrome P450, tels que éfavirenz, névirapine, rifampicine, rifabutine et rifapentine, peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine, et donc

diminuer les concentrations plasmatiques de la clarithromycine, tout en augmentant celles de la 14-OH clarithromycine, un métabolite qui est également microbiologiquement actif. Étant donné que l'activité microbiologique de la clarithromycine et de la 14-OH clarithromycine sont différentes pour différentes bactéries, l'effet thérapeutique souhaité peut être diminué lors de l'administration concomitante de clarithromycine et d'inducteurs d'enzymes.

Étravirine

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

Fluconazole

L'administration concomitante de fluconazole 200 mg par jour et de clarithromycine 500 mg deux fois par jour chez 21 volontaires sains a entraîné une augmentation de la concentration minimum moyenne en état d'équilibre de clarithromycine (C_{min}) et de l'aire sous la courbe (ASC) de 33 % et 18 % respectivement. Les concentrations équilibrées du métabolite actif 14-OH clarithromycine n'ont pas été affectées de façon significative suite à l'administration concomitante de fluconazole. Il n'est pas nécessaire d'ajuster le dosage en clarithromycine.

Ritonavir

Une étude pharmacocinétique a démontré que l'administration concomitante de ritonavir 200 mg toutes les huit heures et de clarithromycine 500 mg toutes les 12 heures entraînait une forte inhibition du métabolisme de la clarithromycine et la C_{max} , C_{min} et l'ASC de la clarithromycine augmentaient respectivement de 31%, 182% et 77 %, lorsqu'elle était administrée en même temps que le ritonavir. La formation du métabolite actif 14-OH-hydroxy a été presque entièrement bloquée. Compte tenu du large index thérapeutique pour la clarithromycine, une diminution de la posologie n'est probablement pas requise chez les patients ayant une fonction rénale normale. Cependant, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, il convient d'ajuster la posologie comme suit: chez les patients présentant une clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/min, il convient de réduire la dose de clarithromycine de 50 % et lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ml/min, la dose de clarithromycine doit être réduite de 75 %. En cas d'administration concomitante de ritonavir, il convient de ne pas administrer des doses de clarithromycine supérieures à 1 g par jour.

Des ajustements similaires doivent être considérés chez les patients dont la fonction rénale est diminuée lorsque le ritonavir est utilisé comme amplificateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH, y compris atazanavir et saquinavir (voir rubrique ci-dessous, Interactions médicamenteuses bidirectionnelles).

Effets de la clarithromycine sur les autres médicaments

Interactions basées sur le CYP3A

L'administration concomitante de clarithromycine, inhibiteur du CYP3A, et d'un médicament métabolisé principalement par le CYP3A peut s'accompagner d'une augmentation des concentrations médicamenteuses, ce qui peut augmenter ou prolonger tant les effets thérapeutiques que 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 terféndine 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, les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase qui sont largement métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. lovastatine et simvastatine), la colchicine, le ticagrélor, l'ivabradine et la ranolazine (voir rubrique 4.3).

Il convient d'être prudent lors de l'administration de clarithromycine chez les patients traités avec d'autres médicaments qui sont des substrats de l'enzyme CYP3A, surtout si le substrat CYP3A a une

faible marge de sécurité (p. ex. carbamazépine) et/ou si le substrat est en grande partie métabolisé par cette enzyme.

Des ajustements du dosage peuvent être considérés et les concentrations sériques des médicaments métabolisés principalement par le CYP3A doivent, si possible, être étroitement surveillées chez les patients qui prennent simultanément de la clarithromycine.

Les médicaments ou classes de médicaments suivants sont métabolisés, ou suspectés de l'être, par le même iso-enzyme CYP3A: alprazolam, , carbamazépine, cilostazol, , ciclosporine, disopyramide, , méthylprednisolone, midazolam, oméprazole, anticoagulants oraux (p. ex. warfarine, rivaroxaban, apixaban, voir rubrique 4.4), antipsychotiques atypiques (p. ex. la quétiapine), quinidine, rifabutine, sildénafil, sirolimus, tacrolimus, triazolam et vinblastine, mais cette liste n'est pas exhaustive. Les médicaments qui interagissent par le même mécanisme par d'autres iso-enzymes dans le système du cytochrome P450 incluent phénytoïne, théophylline et 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).

Agents antiarythmiques

Après la mise sur le marché du médicament, des cas de torsade de pointes ont été rapportés lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de quinidine ou de disopyramide. Il convient de contrôler l'allongement de l'intervalle QT au moyen d'électrocardiogrammes lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de ces médicaments. 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 CYP3A par la clarithromycine peut être impliquée et pourrait induire une hypoglycémie en cas d'utilisation concomitante. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie.

Oméprazole

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

Sildénafil, tadalafil et vardénafil

Chacun de ces inhibiteurs de phosphodiesterase est métabolisé par le CYP3A, du moins en partie, et il est possible que le CYP3A soit inhibé par l'administration concomitante de clarithromycine. Il est probable que l'administration concomitante de clarithromycine et de sildénafil, tadalafil ou vardénafil entraîne une augmentation de l'exposition aux inhibiteurs de phosphodiesterase. Il convient de

considérer une diminution des dosages de sildénafil, tadalafil et vardénafil lors de leur administration concomitante avec la clarithromycine.

Théophylline, carbamazépine

Les résultats des études cliniques montrent qu'il y avait une augmentation modérée, mais significative au niveau des statistiques ($p \leq 0,05$) des taux de théophylline ou de carbamazépine circulatoires lors de l'administration concomitante d'un de ces médicaments avec la clarithromycine. Il convient de considérer une diminution des dosages.

Toltérodine

La première voie métabolique de la toltérodine passe par l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6). Pourtant, dans un sous-ensemble de la population dépourvue de CYP2D6, la voie métabolique identifiée passe par CYP3A. Dans ce sous-ensemble de la population, l'inhibition du CYP3A entraîne une augmentation significative des concentrations sériques de toltérodine. Une réduction du dosage en toltérodine peut s'avérer nécessaire en présence d'inhibiteurs du CYP3A, tels que la clarithromycine dans une population de métaboliseurs faibles du CYP2D6.

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

Quand le midazolam a été administré en même temps que des comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), l'ASC du midazolam avait augmenté de 2,7 fois après administration intraveineuse du midazolam et de 7 fois après administration par voie orale. Il convient d'éviter d'administrer en même temps du midazolam et de la clarithromycine oraux. Si l'on administre en même temps du midazolam intraveineux et de la clarithromycine, le patient doit être surveillé attentivement afin de bien régler la posologie. Il faut observer les mêmes précautions quant aux autres benzodiazépines qui sont métabolisées par l'enzyme CYP3A, y compris le triazolam et l'alprazolam. En ce qui concerne les benzodiazépines ne dépendant pas du CYP3A pour leur élimination (le témazépam, le nitrazépam et le lorazépam), une interaction cliniquement importante avec la clarithromycine est peu vraisemblable.

Après la mise sur le marché du médicament, des interactions entre médicaments ont été rapportées ainsi que des effets sur le système nerveux central (p. ex. somnolence et confusion) lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de triazolam. Il convient de surveiller le patient quant aux effets pharmacologiques accrus sur le système nerveux central.

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).

Interactions avec d'autres médicaments

Aminoglycosides

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

La colchicine

La colchicine est un substrat du CYP3A et du transporteur efflux, P-glycoprotéine (Pgp). La clarithromycine et les autres macrolides sont connus pour leur effet inhibiteur sur 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 mener à une augmentation de l'exposition aux colchicines (voir rubriques 4.3 et 4.4)

La digoxine

On pense que la digoxine est un substrat du transporteur efflux, P-glycoprotéine (Pgp). La clarithromycine est connue pour son effet inhibiteur sur la Pgp. En cas d'administration concomitante de clarithromycine et de digoxine, l'inhibition de la Pgp par la clarithromycine peut entraîner une augmentation de l'exposition à la digoxine. Après la mise sur le marché du médicament, une augmentation de la concentration sérique de digoxine a également été rapportée chez les patients ayant reçu en même temps de la clarithromycine et de la digoxine. Certains patients ont montré des signes

cliniques de toxicité à la digoxine, notamment des arythmies potentiellement mortelles. Il convient de surveiller étroitement les concentrations sériques de digoxine lorsque les patients reçoivent simultanément de la clarithromycine et de la digoxine.

La zidovudine

L'administration simultanée par voie orale de comprimés de clarithromycine et de zidovudine à des patients adultes atteints du VIH peut entraîner une diminution de l'état d'équilibre des concentrations de zidovudine. Etant donné que la clarithromycine s'avère interférer avec l'absorption de zidovudine administrée simultanément par voie orale, on peut éviter cette interaction en grande partie en décalant les doses de clarithromycine et de zidovudine pour permettre un intervalle de 4 heures entre chaque médication. Cette interaction n'a pas été rapportée chez les patients pédiatriques atteints du VIH et qui prennent de la clarithromycine suspension avec la zidovudine ou didéoxynosine. Cette interaction est peu probable lorsque la clarithromycine est administrée par voie intraveineuse.

Phénytoïne et valproate

Des interactions des inhibiteurs du CYP3A ont été rapportées spontanément ou publiées, y compris la clarithromycine avec des médicaments dont on ne pensait pas qu'ils étaient métabolisés par le CYP3A (p. ex. phénytoïne et valproate). Il est recommandé de déterminer le taux sérique pour ces médicaments en cas d'administration concomitante avec la clarithromycine. On a rapporté une augmentation des taux sériques.

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

Tant la clarithromycine que l'atazanavir sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, et une interaction médicamenteuse bidirectionnelle a été prouvée. 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 a entraîné une diminution de 70 % de l'exposition à la clarithromycine 14-OH, avec une augmentation de 28 % de l'ASC de l'atazanavir. Compte tenu du large index thérapeutique pour la clarithromycine, une diminution de la posologie n'est pas requise chez les patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients ayant une fonction rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/min), il convient de réduire la dose de clarithromycine de 50 % et lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ml/min, la dose devrait être réduite de 75 % en utilisant un dosage de clarithromycine approprié. En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de protéase, il convient de ne pas administrer des doses de clarithromycine supérieures à 1000 mg par jour.

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

Tant la clarithromycine que l'itraconazole sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, entraînant une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. Il se peut que la clarithromycine augmente les concentrations plasmatiques de l'itraconazole, tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de la clarithromycine. Il convient de surveiller étroitement les patients qui prennent simultanément l'itraconazole et la clarithromycine pour détecter les signes et symptômes indiquant une augmentation ou une prolongation des effets pharmacologiques.

Saquinavir

Tant la clarithromycine que le saquinavir sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, et une interaction médicamenteuse bidirectionnelle a été prouvée. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (capsules molles en gélatine, 1200 mg trois fois par jour) chez 12 volontaires sains a entraîné des valeurs ASC et C_{max} en état d'équilibre de saquinavir, qui étaient 177 % et 187 % plus élevées que celles pour le saquinavir seul. Les valeurs ASC et C_{max} de la clarithromycine étaient approximativement 40 % plus élevées que celles pour la clarithromycine seule. Il n'est pas nécessaire d'ajuster le dosage lors de l'administration concomitante des deux médicaments pour une période limitée aux dosages/formulations étudiés. Les observations tirées des études sur l'interaction médicamenteuse utilisant la formulation de la capsule molle en gélatine ne sont peut-être pas représentatives des effets observés avec la gélule en gélatine de saquinavir. Les observations tirées des études sur l'interaction médicamenteuse utilisant le saquinavir seul ne sont peut-être pas représentatives des effets observés lors d'un traitement par saquinavir/ritonavir. Lors de l'administration concomitante de ritonavir et de saquinavir, il convient de considérer les effets possibles du ritonavir sur la clarithromycine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données d'études animales ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). La sécurité d'utilisation de la clarithromycine au cours de la grossesse n'a pas été établie. D'après les résultats variables obtenus suite à des études chez l'animal, et des données cliniques disponibles chez l'homme, on ne peut pas exclure la possibilité d'effets indésirables sur le développement fœto-embryonnaire. 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. C'est pourquoi l'utilisation de la clarithromycine n'est pas recommandée durant la grossesse sans une évaluation prudente des avantages par rapport aux risques.

Allaitement

La sécurité d'utilisation de la clarithromycine pendant l'allaitement des nourrissons 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. Il est dès lors possible que des diarrhées et une infection cryptogamique des muqueuses se présentent chez l'enfant nourri au sein et que cela nécessite l'abandon de l'allaitement au sein. Il ne faut pas perdre de vue le risque d'une éventuelle sensibilisation. Les avantages du traitement de la mère doivent être pesés par rapport au risque potentiel pour le nourrisson.

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

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

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables fréquents et très fréquents provoqués par un traitement à la clarithromycine pour les populations tant adulte que pédiatrique sont les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées, les vomissements et l'altération du goût. Ces effets indésirables sont généralement de légère

intensité et correspondent au profil de sécurité connu des antibiotiques macrolides (voir section b de la rubrique 4.8)

Il n'y avait pas de différence significative dans l'incidence de ces effets gastro-intestinaux indésirables lors d'études cliniques entre la population avec ou sans infection mycobactérienne préexistante.

b. Tableau résumé des effets indésirables

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

Les effets indésirables considérés au minimum comme pouvant être liés à la clarithromycine sont présentés par classe de systèmes d'organes et par ordre de fréquence selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) et fréquence indéterminée (effets indésirables observés après la mise sur le marché du médicament; ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité quand la gravité a pu être déterminée.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Cellulite ¹ , candidose, gastro-entérite ² , infection ³ , infection vaginale	Colite pseudomembraneuse, érysipèle
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie, neutropénie ⁴ , thrombocythémie ³ , éosinophilie ⁴	Agranulocytose, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire⁵			Réaction anaphylactoïde ¹ , hypersensibilité	Réaction anaphylactique, angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie, diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques		Insomnie	Anxiété, nervosité ³	Troubles psychotiques, confusions, dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucinations, rêves anormaux, manie
Affections du système nerveux		Dysgueusie, maux de tête, altération du goût	Perte de conscience ¹ , dyskinésie ¹ , vertiges, somnolence ⁶ , tremblements	Convulsions, agueusie, parosmie, anosmie, paresthésies
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges, troubles de l'audition, acouphène	Surdité

Affections cardiaques			Arrêt cardiaque ¹ , fibrillation auriculaire ¹ , électrocardiogramme de l'allongement QT ⁷ , extrasystoles ¹ , palpitations	Torsade de pointes ⁷ , tachycardie ventriculaire ⁷ , fibrillation ventriculaire
Affections vasculaires		Vasodilatation ¹		Hémorragies ⁸
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme ¹ , épistaxis ² , embolie pulmonaire ¹	
Affections gastro-intestinales		Diahrrée ⁹ , vomissements, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales	Œsophagite ¹ , reflux gastro-œsophagien ² , gastrite, proctalgie ² , stomatite, glossite, distension abdominale ⁴ , constipation, sécheresse buccale, éructations, flatulences	Pancréatite aiguë, décoloration de la langue, décoloration des dents
Affections hépatobiliaires		Test anormal de la fonction hépatique	Cholestase ⁴ , hépatite ⁴ , augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gamma glutamyl transférase ⁴	Insuffisance hépatique ¹⁰ , jaunisse hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée, hyperhidrose	Dermatose bulleuse ¹ , prurit, urticaire, éruption maculo-papuleuse ³	Syndrome de Stevens-Johnson ⁵ , nécrolyse épidermique toxique ⁵ , éruption médicamenteuse accompagnée d'éosinophilie et de symptômes systémiques (DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), acné
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Spasmes musculaires ³ , raideur musculo-squelettique ¹ , myalgie ²	Rhabdomyolyse ^{2, 11} , myopathie
Affections du rein et			Augmentation de la	Insuffisance rénale,

des voies urinaires			créatinine sanguine ¹ , augmentation de l'urée dans le sang ¹	néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Phlébite au site d'injection ¹	Douleur au site d'injection ¹ , inflammation au site d'injection ¹	Malaise ⁴ , pyrexie ³ , asthénie, douleur dans la poitrine ⁴ , frissons ⁴ , fatigue ⁴	
Investigations			Rapport albumine/globuline anormal ¹ , augmentation des phosphatases alcalines dans le sang ⁴ , augmentation de la déshydrogénase lactique dans le sang ⁴	Augmentation du rapport normalisé international ⁸ , allongement du temps de prothrombine ⁸ , urine de couleur anormale

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

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

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

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

^{5, 7, 9, 10} Voir section a)

^{6, 8, 11} Voir section c)

c. Description des 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).

Populations particulières: effets indésirables chez les patients immunocompromis (voir section e).

d. Population pédiatrique

Des études cliniques utilisant la clarithromycine suspension pédiatrique ont été menées chez des enfants de 6 mois à 12 ans. C'est pourquoi les enfants de moins de 12 ans doivent utiliser la clarithromycine suspension pédiatrique. Les données sont insuffisantes pour recommander un dosage spécifique pour la formulation IV de clarithromycine chez les patients de moins de 18 ans.

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

e. Autres populations particulières

Patients immunocompromis

Chez les patients atteints du SIDA et chez les autres patients immunocompromis, qui prennent des doses élevées de clarithromycine pendant de longues périodes pour traiter des infections mycobactériennes, il était souvent difficile de distinguer les effets indésirables éventuellement associés à l'administration de la clarithromycine des signes sous-jacents au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ou à une maladie intercurrente.

Chez les adultes, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités à des doses totales atteignant 1000 mg et 2000 mg de clarithromycine par jour étaient: nausées, vomissements, altération du goût, douleurs abdominales, diarrhée, éruption cutanée, flatulences, maux de tête, constipation, troubles de l'audition, élévations du Sérum Glutamoxaloacétate Transférase (SGOT) et du Sérum Glutamopyruvate Transférase (SGPT). D'autres effets moins fréquents étaient: dyspnée, insomnie et sécheresse buccale. Les effets étaient comparables pour les patients traités à des doses de 1000 mg et 2000 mg mais ils étaient généralement 3 à 4 fois plus fréquents chez les patients prenant des doses totales atteignant 4000 mg de clarithromycine par jour.

Chez ces patients immunocompromis, les valeurs des laboratoires ont été évaluées en analysant les valeurs se situant en dehors du taux gravement anormal (à savoir la limite extrêmement haute ou extrêmement basse) pour le test spécifié. Sur la base de ces critères, environ 2% à 3% des patients qui avaient pris 1000 ou 2000 mg de clarithromycine par jour avaient des taux élevés gravement anormaux de SGOT et de SGPT, et des taux anormalement bas de globules blancs et de plaquettes. Un plus faible pourcentage de patients dans ces deux groupes de dosage avait aussi des taux élevés d'azotémie. Des cas légèrement plus nombreux de valeurs anormales ont été observés pour les patients qui avaient reçu 4000 mg par jour pour tous les paramètres sauf les 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 - www.afmps.be - Division Vigilance □ Site internet □: www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail □: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé □ – site internet □: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes d'intoxication

Des rapports indiquent que l'ingestion de grandes quantités de clarithromycine peut engendrer des symptômes gastro-intestinaux. Les symptômes de surdosage peuvent correspondre dans une large mesure au profil des effets indésirables. Un patient ayant à son passif une psychose maniaco-dépressive, a ingéré 8 grammes de clarithromycine et a présenté un état mental modifié, un comportement paranoïde, de l'hypokaliémie et de l'hypoxémie.

Thérapie dans le cas d'une intoxication

Les effets indésirables accompagnant un surdosage devraient être traités par l'élimination rapide du médicament non absorbé et par des mesures de soutien. Des réactions allergiques aiguës graves peuvent se rencontrer très rarement, p. ex. un choc anaphylactique. Aux premiers signes de réactions d'hypersensibilité, il faut interrompre la thérapie avec la clarithromycine et lancer immédiatement les mesures qui s'imposent.

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage. Comme c'est le cas avec les autres macrolides, on ne prévoit pas que l'hémodialyse et la dialyse péritonéale puissent exercer un effet notable sur les taux sériques de clarithromycine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: macrolides
Code ATC: J01FA09.

Mécanisme d'action

La clarithromycine exerce son action antibactérienne en se liant à la sous-unité ribosomale 50s des bactéries sensibles; elle inhibe la synthèse des protéines. Elle est hautement efficace contre toute une série d'organismes gram-positifs et gram-négatifs aérobies et anaérobies. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de clarithromycine sont généralement deux fois inférieures aux CMI de l'érythromycine.

Le métabolite 14-hydroxy de la clarithromycine exerce aussi une activité antimicrobienne. Les CMI de ce métabolite sont égaux ou deux fois supérieurs aux CMI du composé parent, à l'exception des *H influenzae* où le métabolite 14-hydroxy est deux fois plus actif que le composé parent.

Concentrations

D'après le NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards) en janvier 2004, les concentrations suivantes ont été définies quant à la clarithromycine:

NCCLS: *Staphylococcus* spp.: sensible $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, résistant $\geq 8 \mu\text{g/ml}$
Haemophilus spp.: sensible $\leq 8 \mu\text{g/ml}$, résistant $\geq 32 \mu\text{g/ml}$
Streptococcus pneumoniae: sensible $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$, résistant $\geq 1 \mu\text{g/ml}$
Streptococcus spp. autre que *S. pneumoniae*: sensible $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$, résistant $\geq 1 \mu\text{g/ml}$
Helicobacter pylori: sensible $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$, résistant $\geq 1 \mu\text{g/ml}$

SRGA: autres micro-organismes pertinents (les *Moraxella*, *Enterococci*, *Bordetella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* et *Mycobacterium*): sensible $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$, résistant $\geq 8,0 \mu\text{g/ml}$

Sensibilité

La prévalence de la résistance peut varier géographiquement et dans le temps pour des espèces précises et les informations locales relatives à la résistance sont souhaitables, en particulier lors du traitement d'infections sévères. Ces informations donnent uniquement des consignes appropriées sur les probabilités de sensibilité ou d'insensibilité des micro-organismes à la clarithromycine. Si d'application, les informations sur l'étendue de la résistance acquise en Europe en ce qui concerne le micro-organisme individualisé sont indiquées entre parenthèses.

Espèces	Fréquence de l'étendue des résistances dans l'UE (si > 10 %) (valeurs extrêmes)
<p><u>Espèces habituellement sensibles</u></p> <p>Aérobies gram-positifs</p> <p>Groupe C, F, G des streptococci</p> <p>Aérobies gram-négatifs</p> <p><i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i>* <i>Pasteurella multocida</i></p> <p>Anaérobies</p> <p><i>Bacteroides</i> spp. <i>Clostridium</i> spp. autre que <i>C. difficile</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.</p> <p>Autres</p>	

Chlamydia trachomatis
*Chlamydia pneumoniae**
*Mycoplasma pneumoniae**

Les espèces présentant une résistance acquise peuvent être un problème

Aérobies gram-positifs

*Staphylococcus aureus** (18,1 %)

sensible à la méthicilline

Groupe A, B des streptococci (bêta-hémolytiques) (21,4 %)

Streptococcus pneumoniae + (37,8 %)

Aérobies gram-négatifs

*Haemophilus influenzae**

*Helicobacter pylori** (14 %)

Organismes résistants de manière inhérente

Aérobies gram-positifs

Enterococcus spp.

Staphylococcus aureus

(Résistant à l'érythromycine ou résistant à la méthicilline)

+ commentaires concernant la résistance, voir ci-dessous

Autres informations

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

Les mécanismes de résistance acquise aux macrolides sont: l'écoulement de la substance active par un mécanisme de pompage actif, la production inductible ou constitutive d'une enzyme, la méthylase, qui modifie la cible ribosomale, l'hydrolyse des macrolides par estérases, des mutations chromosomiques qui modifient une protéine ribosomale 50s. Une résistance croisée entre la clarithromycine et les autres macrolides et la clindamycine et la lincomycine peut dès lors se produire. Le staphylococcus aureus résistant à la méthicilline et les pneumocoques résistant à la pénicilline résistent à tous les antibiotiques bêta-lactames actuellement disponibles ainsi qu'aux macrolides, notamment la clarithromycine. La plupart des expériences médicales disponibles provenant d'essais cliniques randomisés et contrôlés indiquent que la clarithromycine 500 mg prise deux fois par jour pendant 7 jours en combinaison avec un autre antibiotique, par ex. l'amoxicilline ou le métronidazole et par ex. l'oméprazole (donnés à des concentrations approuvées) entraîne une éradication > 80 % du *H. pylori* chez les patients souffrant d'ulcères gastro-duodénaux. Comme l'on s'y attendait, des pourcentages d'éradication nettement inférieurs ont été observés chez les patients initialement atteints d'isolats *H. pylori* résistant au métronidazole. Il conviendrait dès lors de prendre en compte les informations locales sur la prévalence de la résistance et les directives thérapeutiques locales dans le choix d'une thérapie combinée appropriée visant à éradiquer le *H. pylori*. D'autre part, chez les patients présentant une infection persistante, il faut prendre en considération, lors d'un nouveau traitement, le développement potentiel d'une résistance secondaire à un agent antimicrobien (chez les patients présentant des vulnérabilités primaires).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La clarithromycine est rapidement et complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal - principalement dans le jéjunum - mais subit un important métabolisme de premier passage hépatique après administration par voie orale. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de clarithromycine de 250 mg est d'environ 50 %. La nourriture retarde légèrement l'absorption mais n'affecte pas l'étendue

de la biodisponibilité. Les comprimés de clarithromycine peuvent dès lors être administrés indépendamment des repas. En raison de sa structure chimique (6-O-Méthylérythromycine), la clarithromycine résiste assez bien à la dégradation par l'acide gastrique. Des pics de concentration plasmatique de 1 à 2 µg/ml de clarithromycine ont été observés chez les adultes après administration par voie orale de 250 mg deux fois par jour. Après administration de 500 mg de clarithromycine deux fois par jour, le pic de concentration plasmatique était de 2,8 µg/ml.

Après administration de 250 mg de clarithromycine deux fois par jour, le métabolite 14-hydroxy microbiologiquement actif atteint des pics de concentration plasmatique de 0,6 µg/ml. L'équilibre dynamique est atteint dans les 2 jours de dosage.

Distribution

La clarithromycine pénètre bien dans différents compartiments. Avec un volume de distribution estimé à 200 à 400 L, la clarithromycine présente des concentrations dans certains tissus plusieurs fois supérieures aux concentrations du médicament circulant. Des concentrations supérieures ont été découvertes tant dans les amygdales que dans les tissus pulmonaires. La clarithromycine pénètre aussi dans le mucus gastrique.

La clarithromycine est liée à près de 80 % aux protéines plasmatiques à des concentrations thérapeutiques.

Biotransformation et élimination

La clarithromycine est rapidement et largement métabolisée par le foie. Le métabolisme comprend principalement la N-désalkylation, l'oxydation et l'hydroxylation stéréospécifique au niveau de la position C 14.

La pharmacocinétique de la clarithromycine n'est pas linéaire en raison de la saturation du métabolisme hépatique à fortes doses. La demi-vie d'élimination est passée des 2 à 4 heures suivant l'administration de 250 mg de clarithromycine deux fois par jour à 5 heures après l'administration de 500 mg de clarithromycine deux fois par jour. La demi-vie du métabolite 14-hydroxy actif se situe entre 5 à 6 heures.

Après administration par voie orale de clarithromycine radioactive, 70 à 80 % de la radioactivité s'est retrouvée dans les selles. Près de 20 à 30 % de la clarithromycine se retrouvent sous forme de substance active inchangée dans les urines. Cette proportion augmente avec l'augmentation de la dose. Une insuffisance rénale augmente les concentrations de clarithromycine dans le plasma si la dose n'est pas diminuée.

La clairance plasmatique totale est estimée à environ 700 ml/min, avec une clairance rénale d'environ 170 ml/min.

Populations spéciales

Déficiência rénale: une réduction de la fonction rénale entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques en clarithromycine et des concentrations métabolites actives dans le plasma.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pendant les études menées pendant 4 semaines sur les animaux, on a découvert que la toxicité de la clarithromycine était liée au dosage et à la durée du traitement. Chez toutes les espèces, les premiers signes de toxicité ont été observés sur le foie; des lésions y ont été découvertes dans les 14 jours chez les chiens et les singes. Les niveaux d'exposition systémiques, liés à cette toxicité, ne sont pas connus dans le détail mais les doses toxiques (300 mg/kg/jour) étaient nettement plus élevées que les doses thérapeutiques recommandées pour les humains. Des malformations cardiovasculaires ont été observées chez les rats traités à des doses de 150 mg/kg/jour.

Aucun effet mutagénique n'a été trouvé dans les études *in vitro* et les études *in vivo* sur la clarithromycine. Les études sur la toxicité pour la reproduction ont montré que l'administration de

clarithromycine à des doses deux fois supérieures à la dose clinique chez le lapin (iv) et dix fois supérieures à la dose clinique chez le singe (par voie orale) ont entraîné une augmentation des incidences d'avortements spontanés. Ces doses étaient liées à la toxicité maternelle. Chez la souris, à des doses 70 fois supérieures à la dose clinique, on a rencontré des problèmes de fente palatine à incidence variable (de 3 à 30 %).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cœur du comprimé :

Croscarmellose sodique
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Povidone (K 30)
Acide stéarique
Stéarate de magnésium
Talc

Pelliculage (Opadry 20 H 52875):

Hypromellose
Propylèneglycol (E1520)
Hydroxypropylcellulose
Talc
Dioxyde de titane (E 171)
Jaune de quinoléine (E 104)
Vanilline

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PVDC/aluminium

Conditionnements : 1, 2, 7, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 28, 30, 32, 42, 50, 56, 60, 90, 100, 250, 500 comprimés.

Conditionnements : 1, 7, 10, 12, 14, 20, 21, 28, 30, 32, 42, 50, 60, 90, 100, 250, 500 comprimés.

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 MARCHÉ

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Clarithromycine EG 250 mg comprimés pelliculés: BE266847

Clarithromycine EG 500 mg comprimés pelliculés: BE266865

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

Date de première autorisation: 13 septembre 2004

Date de dernier renouvellement: 20 janvier 2010

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

Date d'approbation du texte: 09/2024

Date de mise à jour du texte: 05/2024