

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clarithromycine Viatris 250 mg comprimés pelliculés
Clarithromycine Viatris 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Clarithromycine Viatris 250 mg comprimés pelliculés : 1 comprimé pelliculé contient 250 mg de clarithromycine.

Clarithromycine Viatris 500 mg comprimés pelliculés : 1 comprimé pelliculé contient 500 mg de clarithromycine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Clarithromycine Viatris 250 mg comprimés pelliculés : comprimés pelliculés jaunes, ovales, biconvexes, portant les inscriptions « C250 » sur une face et « G » sur l'autre.

Clarithromycine Viatris 500 mg comprimés pelliculés : comprimés pelliculés jaunes, ovales, biconvexes, portant les inscriptions « C500 » sur une face et « G » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Clarithromycine Viatris est indiqué dans le traitement des infections causées par des micro-organismes sensibles, notamment :

- Exacerbation bactérienne aiguë d'une bronchite chronique ;
- Pneumonie due à des bactéries atypiques (voir rubrique 4.4) ;
- Sinusite bactérienne aiguë (correctement diagnostiquée) ;
- Pharyngite et amygdalite streptococciques : uniquement dans les cas où un traitement de première intention par une bêta-lactamine est impossible ou quand la sensibilité de *Streptococcus pyogenes* à la clarithromycine a été démontrée ;
- Infections de la peau et des tissus sous-cutanés de gravité légère à modérée (voir rubrique 4.4).

Clarithromycine Viatris est indiqué chez l'adulte et l'enfant de 12 ans et plus.

Consulter la rubrique 5.1 à propos du risque élevé de résistance que présentent certains organismes.

Il convient de prêter attention aux recommandations officielles relatives au mode d'utilisation des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée chez les adultes (y compris les personnes âgées) et les adolescents de plus de 12 ans est de 250 mg deux fois par jour.

Il convient d'utiliser le comprimé à 250 mg pour les posologies de 250 mg deux fois par jour, car le comprimé à 500 mg ne peut pas être divisé en deux.

En cas d'infection grave, la posologie peut passer à 500 mg deux fois par jour.

Durée du traitement :

La durée du traitement par clarithromycine dépend de l'état clinique du patient. Son choix relève de la responsabilité du médecin dans tous les cas.

- La durée habituelle du traitement est de 6 à 14 jours.
- La thérapie doit être poursuivie au minimum jusqu'au 2^e jour qui suit la disparition des symptômes.
- En cas d'infection à *Streptococcus pyogenes* (streptocoque bêta-hémolytique du groupe A), la durée du traitement doit être de 10 jours au moins pour prévenir les complications de type rhumatisme articulaire aigu et glomérulonéphrite. L'efficacité préventive de ce traitement n'a cependant pas été démontrée.

Population pédiatrique

L'utilisation de Clarithromycine Viatris n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans.

Des essais cliniques ont porté sur l'utilisation de la suspension pédiatrique de clarithromycine chez les enfants âgés de 6 mois à 12 ans. Dès lors, les enfants de moins de 12 ans doivent utiliser cette suspension pédiatrique de clarithromycine (granulés pour suspension buvable). Il n'existe pas de données suffisantes pour recommander un schéma posologique spécifique à l'utilisation de la présentation *IV* de la clarithromycine chez les patients de moins de 18 ans.

Insuffisance hépatique

D'après les résultats d'un essai clinique mené sur des patients atteints d'insuffisance hépatique, aucun ajustement posologique ne s'impose si cette insuffisance est modérée à sévère, pour autant que la fonction rénale soit normale.

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la posologie doit être réduite de moitié, c'est-à-dire passer à 250 mg une fois par jour, ou à 250 mg deux fois par jour en cas d'infection grave. La durée du traitement ne doit pas dépasser 14 jours.

Mode d'administration

La clarithromycine peut être administrée avec ou sans nourriture.

Pour les doses irréalisables ou inutilisables en pratique avec les teneurs proposées, d'autres présentations du médicament sont disponibles.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la clarithromycine, à d'autres macrolides ou agents antibactériens de type azalide, ou encore à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- L'administration concomitante avec du ticagrelor, ivabradine ou de la ranolazine est contre-indiquée.
- Patients prenant des dérivés de l'ergot. L'administration concomitante de clarithromycine et d'ergotamine ou de dihydroergotamine est contre-indiquée, car elle peut provoquer un ergotisme.

- L'administration concomitante de clarithromycine et de midazolam p.o. est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).
- Prise d'astémizole, de cisapride, de dompéridone, de pimozide ou de terfénaire. Une élévation des taux plasmatiques de cisapride, de pimozide et de terfénaire a été constatée chez des patients qui recevaient simultanément de la clarithromycine. Ce phénomène peut entraîner un allongement de l'espace QT et des arythmies cardiaques, y compris une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes. Des effets similaires ont été observés lors de l'administration concomitante d'astémizole et d'autres macrolides (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Les patients présentant un antécédent d'allongement de l'intervalle QT (allongement congénital ou acquis documenté de l'intervalle QT) ou une arythmie ventriculaire, y compris des torsades de pointes (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- La clarithromycine ne doit pas être utilisée en concomitance avec les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) qui sont largement métabolisés par le CYP3A4 (lovastatine ou simvastatine), du fait du risque accru de myopathie, y compris de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4).
- La clarithromycine ne doit pas être administrée aux patients présentant des déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie ou hypomagnésémie, en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT).
- La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients qui souffrent à la fois d'insuffisance hépatique sévère et d'insuffisance rénale.
- Comme d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, la clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients qui prennent 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

Le médecin ne doit pas prescrire la clarithromycine aux femmes enceintes sans avoir soigneusement confronté les avantages et les risques, en particulier au cours des trois premiers mois de grossesse (voir rubrique 4.6).

La clarithromycine est principalement métabolisée par le foie. La prudence est donc de mise lorsque l'on administre l'antibiotique à des patients dont la fonction hépatique est altérée. La prudence s'impose également lorsque l'on administre de la clarithromycine à des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Des anomalies fonctionnelles hépatiques, incluant une élévation des enzymes hépatiques, et une hépatite hépatocellulaire et/ou cholestatique, avec ou sans ictère, ont été signalées avec la clarithromycine. Ces anomalies fonctionnelles hépatiques peuvent être sévères et sont habituellement réversibles. Des cas d'insuffisance hépatique fatale (voir rubrique 4.8) ont été signalés. Peut-être certains de ces patients présentaient-ils une maladie hépatique préexistante ou prenaient-ils d'autres médicaments hépatotoxiques. Il faut conseiller aux patients d'arrêter leur traitement et de contacter leur médecin si des signes et des symptômes de maladie hépatique apparaissent, tels qu'anorexie, ictère, urine foncée, prurit ou sensibilité abdominale.

Des colites pseudomembraneuses ont été signalées sous presque tous les agents antibactériens, y compris les macrolides, et elles peuvent aussi bien être de gravité légère que mettre la vie en danger. Une diarrhée associée à *Clostridioides difficile* (DACD) a été signalée lors de l'utilisation de presque tous les agents antibactériens, y compris la clarithromycine, et sa gravité peut osciller entre diarrhée bénigne et colite fatale. Les traitements par agents antibactériens modifient la flore normale du côlon, ce qui peut provoquer une prolifération de *C. difficile*. Une DACD doit être envisagée chez tous les patients qui présentent une diarrhée suite à l'utilisation d'un antibiotique. Une anamnèse

médicale attentive est indispensable, car des cas d'apparition de DACD ont été signalés plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens. Il convient donc d'envisager l'arrêt de la thérapie par clarithromycine indépendamment de son indication. Il faut effectuer des tests microbiens et instaurer un traitement adéquat. Les médicaments inhibant le péristaltisme doivent être évités.

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

Il est conseillé de se montrer prudent en cas d'administration concomitante de clarithromycine et de triazolobenzodiazépines, comme le triazolam et le midazolam i.v. (voir rubrique 4.5).

En cas d'insuffisance rénale, les doses de clarithromycine doivent être réduites en fonction de l'ampleur du handicap, comme c'est le cas avec d'autres antibiotiques (voir rubrique 4.2). Il convient d'envisager ce diagnostic chez les patients âgés.

La clarithromycine peut être utilisée chez les patients qui présentent une hypersensibilité avérée à la pénicilline, ou quand la pénicilline ne leur convient pas pour d'autres motifs.

Il convient de prêter attention au risque de résistance et d'allergie croisées entre la clarithromycine et d'autres macrolides, la clindamycine et la lincomycine.

La prudence est de mise en cas d'administration concomitante de clarithromycine et d'autres médicaments ototoxiques, en particulier les aminoglycosides. Il faut surveiller la fonction vestibulaire et auditive pendant et après le traitement.

Toute utilisation d'une thérapie antimicrobienne, y compris la clarithromycine, pour traiter une infection à *H. pylori* peut sélectionner des organismes résistants aux médicaments.

L'utilisation à long terme peut, comme c'est le cas avec d'autres antibiotiques, entraîner une colonisation par un nombre croissant de bactéries et de champignons non sensibles. Si une surinfection survient, il faut instituer une thérapie appropriée.

Événements cardiovasculaires

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

- Patients présentant une coronaropathie, une insuffisance cardiaque sévère, des troubles de la conduction ou une bradycardie cliniquement significative ;
- La clarithromycine ne doit pas être administrée aux patients présentant des déséquilibres électrolytiques (hypomagnésémie ou hypokaliémie (voir rubrique 4.3)) ;
- Patients prenant en concomitance d'autres médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5) ;
- L'administration concomitante de clarithromycine et d'astémizole, de cisapride, de dompéridone, de pimozide et de terfénaire est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) ;
- La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients qui présentent un allongement avéré de l'intervalle QT, congénital ou un antécédent 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 : Etant donné l'apparition d'une résistance de *Streptococcus pneumoniae* aux macrolides, il importe de tester sa sensibilité au moment de prescrire la clarithromycine pour une pneumonie extrahospitalière. En cas de pneumonie nosocomiale, la clarithromycine ne doit être utilisée qu'en association avec d'autres antibiotiques appropriés.

Infections de la peau et des tissus mous de gravité légère à modérée : Ces infections sont généralement dues à *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*. Ces deux espèces sont souvent résistantes aux macrolides. Il importe dès lors d'évaluer leur sensibilité. Dans les cas où les bêta-lactamines ne peuvent pas être utilisées (p. ex., du fait d'une allergie à ces produits), d'autres antibiotiques, tels que la clindamycine, représentent le médicament de choix. Actuellement, l'utilisation des macrolides n'est envisagée que dans certaines infections de la peau et des tissus mous, comme celles dues à *Corynebacterium minutissimum* (érythrasma), l'acné vulgaire et l'érysipèle, ainsi que dans les situations où le traitement par pénicilline ne peut pas être utilisé.

En cas de réactions d'hypersensibilité aiguë intenses, telles que l'anaphylaxie, ou de réactions indésirables cutanées graves (SCAR) (par exemple, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell ou le syndrome DRESS (éruption cutanée d'origine médicamenteuse caractérisée par une éosinophilie et des symptômes systémiques), il faut immédiatement interrompre la thérapie par clarithromycine et instaurer un traitement approprié en urgence.

La clarithromycine doit être utilisée avec prudence quand elle est associée à des médicaments induisant le CYP3A4 en raison du risque d'apparition de taux sous-thérapeutiques de clarithromycine (voir rubrique 4.5).

Étant donné que la clarithromycine est un inhibiteur du CYP3A4, son utilisation concomitante avec d'autres médicaments largement métabolisés par cet enzyme doit se limiter aux situations où elle est manifestement indiquée (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs de la 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 mise lors de la prescription de clarithromycine en même temps que d'autres statines. Des cas de rhabdomyolyse ont été notifiés chez des patients qui prenaient de la clarithromycine et des statines. Les patients doivent faire l'objet d'une recherche régulière des signes et des symptômes de myopathie. Dans les situations où l'utilisation concomitante de clarithromycine et de statines ne peut être évitée, il est conseillé de prescrire la dose la plus faible possible pour la statine. L'utilisation d'une statine dont le métabolisme ne dépend pas du CYP3A (p. ex. la fluvastatine) peut être envisagée (voir rubrique 4.5).

Agents hypoglycémisants oraux/insuline : L'utilisation concomitante de clarithromycine et d'agents hypoglycémisants oraux (comme les sulfonylurées) et/ou d'insuline peut entraîner une hypoglycémie significative. Une surveillance attentive du glucose est recommandée (voir rubrique 4.5).

Anticoagulants oraux : La coadministration de clarithromycine et de warfarine entraîne une augmentation du risque d'hémorragie grave et d'élévations significatives du Rapport

normalisé international (RNI) et du temps de prothrombine (voir rubrique 4.5). Le RNI et le temps de prothrombine doivent être fréquemment contrôlés tant que les patients sont traités à la fois 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, apixaban et édoxaban, en particulier chez les patients présentant un risque élevé de saignement (voir rubrique 4.5).

Streptococcus pyogenes : La clarithromycine éradique les streptocoques de l'oropharynx de façon généralement efficace. On ne dispose cependant d'aucune donnée établissant l'efficacité de cet antibiotique dans la prévention du rhumatisme articulaire aigu.

La durée du traitement de la pharyngite à streptocoque bêta-hémolytique doit être de 10 jours au moins.

La clarithromycine peut affecter les taux plasmatiques et l'activité de toute une série d'autres médicaments, et inversement. Elle ne doit pas être coadministrée avec certains autres médicaments (voir rubrique 4.3). La rubrique 4.5 détaille en outre les risques d'interaction médicamenteuse, ainsi que les recommandations à observer soigneusement.

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 du fait d'un risque d'effets liés à une interaction médicamenteuse intense :

Astémizole, cisapride, dompéridone, pimozide et terfénadine

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

Selon certains rapports, les macrolides modifieraient le métabolisme de la terfénadine et entraîneraient ainsi une élévation de ses taux, occasionnellement associée à l'apparition d'arythmies cardiaques telles qu'un allongement du QT, une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes (voir rubrique 4.3). Dans une étude portant sur 14 volontaires en bonne santé, l'administration concomitante de clarithromycine et de terfénadine provoquait l'augmentation par un facteur deux à trois du taux sérique du métabolite acide de la terfénadine, ainsi qu'un allongement de l'espace QT sans effet clinique détectable. Des effets similaires ont été observés lors de l'administration concomitante d'astémizole et d'autres macrolides.

Ergotamine/dihydroergotamine

Selon certains rapports de pharmacovigilance, la coadministration de clarithromycine et d'ergotamine ou dihydroergotamine est associée à une intoxication aiguë à l'ergot, caractérisée par un vasospasme, ainsi qu'une ischémie des extrémités et d'autres tissus, y compris le système nerveux central. L'administration concomitante de clarithromycine et de ces médicaments est donc 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).

Midazolam per os

Lors de l'administration concomitante de midazolam et de comprimés de clarithromycine (500 mg, deux fois par jour), l'ASC du midazolam a été multipliée par 7 après l'administration orale de midazolam. L'administration concomitante de midazolam per os et de clarithromycine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines)

L'utilisation concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée du fait que ces statines sont largement métabolisées par le CYP3A4 et que le traitement concomitant par clarithromycine augmente leur concentration plasmatique, ce qui aggrave le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse. Des cas de rhabdomyolyse ont été notifiés chez des patients qui prenaient simultanément de la clarithromycine et ces statines. Si le traitement par clarithromycine ne peut être évité, le traitement par lovastatine ou simvastatine doit être suspendu durant le traitement par clarithromycine.

La prudence est de mise lors de la prescription de clarithromycine en même temps que des statines. Dans les situations où l'utilisation concomitante de clarithromycine et de statines ne peut être évitée, il est conseillé de prescrire la dose la plus faible possible pour la statine. L'utilisation d'une statine dont le métabolisme ne dépend pas du CYP3A (p. ex. la fluvastatine) peut être envisagée. Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes et symptômes de myopathie.

Effet d'autres médicaments sur l'action des comprimés de clarithromycine

Les médicaments inducteurs du CYP3A (p. ex. rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis) peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine. Ce phénomène peut se traduire par l'apparition de taux sous-thérapeutiques de clarithromycine responsables d'une réduction de l'efficacité. Par ailleurs, il pourrait être indispensable de surveiller attentivement les taux plasmatiques de l'inducteur du CYP3A, car ils pourraient augmenter sous l'effet de l'inhibition du CYP3A par la clarithromycine (consulter également les informations pertinentes relatives à l'inhibiteur du CYP3A4 administré). L'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine entraîne une augmentation des taux sériques de rifabutine et une diminution de ceux de la clarithromycine, ainsi qu'une élévation du risque d'uvéite.

On sait ou on soupçonne que les médicaments suivants influent sur les taux circulants de clarithromycine ; un ajustement de la dose de clarithromycine ou l'utilisation d'autres traitements peuvent s'imposer.

Efavirenz, névirapine, rifampicine, rifabutine et rifapentine

Les inducteurs puissants du système métabolique appelé cytochrome P450, comme l'éfavirenz, la névirapine, la rifampicine, la rifabutine et la rifapentine, peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine et réduire ainsi les taux plasmatiques de ce produit, tout en augmentant ceux de la 14-OH-clarithromycine, métabolite également actif sur le plan microbiologique. Comme les activités microbiologiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine diffèrent d'une bactérie à l'autre, l'administration concomitante de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques pourrait altérer l'effet thérapeutique recherché. Une réduction de 39 % de l'ASC de la clarithromycine et une augmentation de 34 % de l'ASC du métabolite actif 14-hydroxy ont été observées lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine et de l'inducteur du CYP3A4 qu'est l'éfavirenz.

Dans de telles circonstances, il peut donc s'avérer nécessaire d'augmenter la dose de clarithromycine et de surveiller attentivement sa sécurité et son efficacité. Par ailleurs, il pourrait être indispensable de surveiller les taux plasmatiques de l'inducteur CYP3A4, car ils pourraient augmenter sous l'effet de l'inhibition du CYP3A4 par la clarithromycine (consulter également les informations pertinentes relatives à l'inhibiteur du CYP3A4 administré).

Etravirine

L'exposition à la clarithromycine était diminuée par l'étravirine ; néanmoins, les concentrations du métabolite actif, la 14-OH-clarithromycine, étaient augmentées. La 14-OH-clarithromycine ayant une activité réduite contre *Mycobacterium avium* intracellulaire (MAC), l'activité globale contre ce pathogène peut être modifiée ; il convient dès lors d'envisager une alternative à la clarithromycine dans le traitement de MAC.

Fluconazole

L'administration concomitante de fluconazole, 200 mg par jour, et de clarithromycine, 500 mg deux fois par jour, à 21 volontaires en bonne santé entraînait une augmentation de la concentration minimale moyenne à l'équilibre de la clarithromycine (C_{min}) et de l'aire sous la courbe (ASC) de 33 et 18 % respectivement. Les concentrations à l'état d'équilibre du métabolite actif 14-OH- clarithromycine n'étaient pas significativement affectées par l'administration concomitante de fluconazole. Aucun ajustement de la posologie de clarithromycine ne s'impose.

Ritonavir

Une étude pharmacocinétique a démontré que l'administration concomitante de ritonavir, 200 mg toutes les huit heures, et de clarithromycine, 500 mg toutes les 12 heures, entraînait une forte inhibition du métabolisme de la clarithromycine. La C_{max} de la clarithromycine augmentait de 31 %, la C_{min} de 182 % et l'ASC de 77 % en cas d'administration simultanée de ritonavir. Une inhibition pratiquement complète de la formation de 14-OH-clarithromycine était constatée. Du fait du large spectre thérapeutique de la clarithromycine, il est en principe inutile de réduire sa dose chez les patients qui présentent une fonction rénale normale. En revanche, il faut envisager les ajustements posologiques suivants en cas d'insuffisance rénale : chez les patients présentant une CL_{CR} comprise entre 30 et 60 ml/min, la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 %. Cette réduction passera à 75 % si la CL_{CR} est < 30 ml/min. Il ne faut pas coadministrer des doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour avec le ritonavir.

Des ajustements posologiques similaires doivent être envisagés chez les patients dont la fonction rénale est altérée si le ritonavir est utilisé comme renforceur pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH, y compris l'atazanavir et le saquinavir (voir rubrique ci-dessous, interactions médicamenteuses bidirectionnelles).

Effet des comprimés de clarithromycine sur d'autres médicaments

Interactions liées au CYP3A

La coadministration de clarithromycine, connue pour inhiber le CYP3A, et d'un médicament principalement métabolisé par le CYP3A peut être associée à une élévation des concentrations médicamenteuses, susceptible d'augmenter ou de prolonger les effets aussi bien thérapeutiques qu'indésirables du médicament utilisé en concomitance. 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 de seigle, le midazolam par voie orale, les inhibiteurs de la HMG-CoA-

réductase qui sont largement métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. lovastatine et simvastatine), la colchicine, le ticagrelor, l'ivabradine et la ranolazine (voir rubrique 4.3).

La clarithromycine doit être utilisée avec précaution chez les patients traités par d'autres médicaments connus pour être des substrats de l'enzyme CYP3A, en particulier si ce substrat du CYP3A présente une marge de sécurité étroite (p. ex. la carbamazépine) et/ou s'il est fortement métabolisé par cette enzyme.

Des ajustements de la dose peuvent être envisagés, et si possible, les concentrations sériques des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A seront étroitement surveillées chez les patients concomitamment traités par clarithromycine. Alternativement, le traitement avec ces médicaments peut être interrompu pendant le traitement par clarithromycine.

On sait ou on soupçonne que les médicaments ou classes de médicaments suivants sont métabolisés par la même isoenzyme CYP3A : alprazolam, astémizole, carbamazépine, cilostazol, cisapride, ciclosporine, disopyramide, dompéridone, alcaloïdes de l'ergot, ibrutinib, lomitapide, lovastatine, méthylprednisolone, midazolam, oméprazole, anticoagulants oraux (p. ex. warfarine, rivaroxaban, apixaban), antipsychotiques atypiques (p. ex. quétiapine), pimozide, quinidine, rifabutine, sildénafil, simvastatine, sirolimus, tacrolimus, terfénadine, triazolam et vinblastine, mais cette liste n'est pas exhaustive. Parmi les médicaments interagissant par des mécanismes similaires faisant appel à d'autres isoenzymes du système du cytochrome P450 figurent la phénytoïne, la théophylline et le valproate.

Corticoïdes

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

Antiarythmiques

Des rapports de pharmacovigilance ont signalé la survenue de torsades de pointes lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine et de quinidine ou disopyramide. Des électrocardiogrammes seront effectués régulièrement pour rechercher un allongement du QT lors de la coadministration de clarithromycine avec ces médicaments. Les taux sériques de quinidine et de disopyramide doivent être surveillés lors d'une thérapie par clarithromycine.

Des rapports de pharmacovigilance ont signalé la survenue d'une hypoglycémie lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de disopyramide. La glycémie sera donc contrôlée pendant l'administration concomitante de clarithromycine et de disopyramide.

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 hypoglycémisants oraux et/ou insuline

Avec certains médicaments hypoglycémisants, comme le natéglinide et le répaglinide, une inhibition de l'enzyme CYP3A par la clarithromycine est peut-être impliquée et pourrait être responsable d'une hypoglycémie en cas d'utilisation concomitante. Une surveillance attentive du glucose est recommandée.

Oméprazole

La clarithromycine (500 mg toutes les 8 heures) a été administrée en même temps que de l'oméprazole (40 mg par jour) à des sujets adultes en bonne santé. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre de l'oméprazole augmentaient en cas d'adjonction de clarithromycine (la C_{max} , l'ASC₀₋₂₄ et le $t_{1/2}$ s'élevaient de 30, 89 et 34 % respectivement). La valeur moyenne du pH gastrique sur 24 heures était de 5,2 lors de l'administration isolée d'oméprazole, et de 5,7 en cas de coadministration d'oméprazole et de clarithromycine.

Sildénafil, tadalafil et vardénafil

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

Théophylline, carbamazépine

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

Toltérodine

La principale voie de métabolisme de la toltérodine fait intervenir l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6). Toutefois, dans un sous-groupe de la population présentant une déficience en CYP2D6, la voie de métabolisme identifiée fait appel au CYP3A. Dans ce sous-groupe de la population, l'inhibition du CYP3A se traduit par une élévation significative des concentrations sériques en toltérodine. Une réduction des doses de toltérodine peut s'imposer en présence d'inhibiteurs du CYP3A, tels que la clarithromycine, dans la population des métaboliseurs CYP2D6 lents.

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

Lors de la coadministration de midazolam et de comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), l'ASC du midazolam augmentait de 2,7 fois après l'administration *intraveineuse* de midazolam et de 7 fois en cas d'administration orale. L'administration concomitante de midazolam oral et de clarithromycine doit être évitée. Si le midazolam est coadministré par voie *intraveineuse* avec la clarithromycine, le patient doit être étroitement suivi pour permettre un ajustement posologique. Les mêmes précautions doivent également s'appliquer aux autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A, y compris le triazolam et l'alprazolam. En ce qui concerne les benzodiazépines dont l'élimination ne dépend pas du CYP3A (témazépam, nitrazépam, lorazépam), l'apparition d'une interaction cliniquement importante est peu probable.

Des cas d'interactions médicamenteuses et d'effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex. somnolence et confusion) ont été notifiés depuis la mise sur le marché, lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine et de triazolam. Une surveillance du patient est dès lors recommandée pour rechercher les effets pharmacologiques éventuels sur le SNC.

Il n'existe pas de données humaines *in vivo* décrivant les interactions entre la clarithromycine et les médicaments suivants : aprépitant, halofantrine et ziprasidone. Toutefois, les données *in vitro* semblant indiquer que ces médicaments sont des substrats du CYP3A, leur administration concomitante avec la clarithromycine doit être envisagée avec prudence.

L'administration concomitante d'élétriptan et d'inhibiteurs du CYP3A, comme la clarithromycine, est contre-indiquée.

Ciclosporine, tacrolimus et sirolimus

L'utilisation concomitante de clarithromycine orale a plus que doublé les C_{\min} de la ciclosporine et du tacrolimus. Il faut s'attendre à observer des effets similaires sous sirolimus. Lors de l'instauration d'un traitement par clarithromycine chez des patients recevant déjà l'un de ces agents immunodépresseurs, il faut étroitement surveiller les taux plasmatiques de ciclosporine, de tacrolimus ou de sirolimus et réduire les doses si nécessaire. À l'arrêt de la clarithromycine, on corrigera les doses de ciclosporine, tacrolimus ou sirolimus en fonction des taux plasmatiques.

La clarithromycine antagonise l'effet bactéricide des bêta-lactamines.

Warfarine

La clarithromycine peut potentialiser les effets de la warfarine. Il convient donc de surveiller fréquemment le temps de prothrombine et d'ajuster les doses de warfarine si nécessaire.

Rifabutine

L'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine a entraîné, respectivement, une augmentation et une diminution des taux plasmatiques de ces produits. Une élévation du risque d'uvéite associée à la prise de rifabutine peut se produire.

Fluconazole

La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques en fluconazole.

Autres interactions médicamenteuses

Aminoglycosides

La prudence est de mise en ce qui concerne l'administration concomitante de clarithromycine et d'autres agents ototoxiques, en particulier les aminoglycosides (voir rubrique 4.4).

Colchicine

La colchicine est un substrat commun au CYP3A et au transporteur par efflux appelé glycoprotéine P (Pgp). La clarithromycine et les autres macrolides sont connus pour inhiber le CYP3A et la Pgp. Quand la clarithromycine et la colchicine sont administrées ensemble, l'inhibition de la Pgp et/ou du CYP3A par la clarithromycine peut provoquer une augmentation de l'exposition à la colchicine. L'administration concomitante de clarithromycine et de colchicine est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Digoxine

La digoxine semble être un substrat du transporteur par efflux appelé glycoprotéine P (Pgp). La clarithromycine est connue pour inhiber la Pgp. Quand la clarithromycine et la digoxine sont administrées ensemble, l'inhibition de la Pgp par la clarithromycine peut provoquer une augmentation de l'exposition à la digoxine. Des concentrations sériques élevées de digoxine ont également été signalées chez des patients concomitairement traités par clarithromycine et digoxine dans des rapports de pharmacovigilance. Certains patients ont montré des signes cliniques compatibles avec une intoxication à la digoxine, y compris des arythmies potentiellement fatales. Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées attentivement chez les patients traités simultanément par digoxine et clarithromycine.

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.

Zidovudine

L'administration orale simultanée de comprimés de clarithromycine et de zidovudine à des patients adultes infectés par le VIH peut entraîner une diminution des concentrations de zidovudine à l'équilibre. Etant donné que la clarithromycine semble perturber l'absorption de la zidovudine simultanément administrée par voie orale, il est possible d'éviter cette interaction dans une large mesure en étalant l'administration des doses de clarithromycine et de zidovudine de façon à ménager un intervalle de 4 heures entre les prises de chacun des médicaments. Cette interaction ne semble pas se produire chez les patients pédiatriques infectés par le VIH traités à la fois par la suspension de clarithromycine et par zidovudine ou didéoxynosine. Cette interaction est peu probable en cas d'administration de clarithromycine par perfusion *intraveineuse*.

Phénytoïne et valproate

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

Interactions médicamenteuses bidirectionnelles

Atazanavir

La clarithromycine et l'atazanavir sont, tous deux, des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, et il existe des indices d'interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La coadministration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et d'atazanavir (400 mg une fois par jour) entraînait un doublement de l'exposition à la clarithromycine et une diminution de 70 % de l'exposition à la 14-OH-clarithromycine, accompagnés d'une augmentation de 28 % de l'ASC de l'atazanavir. Du fait du large spectre thérapeutique de la clarithromycine, il est en principe inutile de réduire sa dose chez les patients qui présentent une fonction rénale normale. Il faut diminuer de 50 % la dose de clarithromycine chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min). Chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min, la dose de clarithromycine doit être réduite de 75 % en utilisant une présentation appropriée de clarithromycine. Les doses de clarithromycine supérieures à 1000 mg par jour ne doivent pas être coadministrées avec les inhibiteurs de la protéase.

Inhibiteurs calciques

La prudence est de mise en ce qui concerne l'administration concomitante de clarithromycine et d'inhibiteurs calciques métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. le vérapamil, l'amlodipine, le diltiazem) compte tenu du risque d'hypotension. Les concentrations plasmatiques de clarithromycine, de même que celles des inhibiteurs calciques, peuvent être augmentées suite à l'interaction. Des cas d'hypotension, de bradyarythmie et d'acidose lactique ont été observés chez des patients qui prenaient concomitamment de la clarithromycine et du vérapamil.

Itraconazole

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

Saquinavir

La clarithromycine et le saquinavir sont, tous deux, des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, et il existe des indices d'interaction médicamenteuse bidirectionnelle.

L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (gélules de gélatine molle, 1200 mg trois fois par jour) à 12 volontaires en bonne santé entraînait des valeurs à l'équilibre de l'ASC et de la C_{max} du saquinavir qui étaient 177 et 187 % plus élevées que lors de la prise isolée de saquinavir. Les valeurs de l'ASC et de la C_{max} de la clarithromycine étaient environ 40 % plus élevées que celles observées sous l'administration isolée de clarithromycine. Aucun ajustement posologique ne s'impose quand les deux médicaments sont coadministrés pendant une période limitée, en utilisant les doses et les présentations étudiées. Les observations issues des études d'interactions médicamenteuses portant sur la présentation en capsule molle de gélatine ne sont peut-être pas représentatives des effets observés lors de l'utilisation du saquinavir en gélule de gélatine. Il est également possible que les observations effectuées lors des études d'interactions médicamenteuses portant sur l'administration isolée de saquinavir ne soient pas représentatives des effets constatés sous la thérapie par l'association de saquinavir et de ritonavir. Quand le saquinavir est associé au ritonavir, il faut tenir compte des effets possibles du ritonavir sur la clarithromycine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études menées sur des animaux ont démontré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La sécurité d'utilisation de la clarithromycine pendant la grossesse n'a pas été établie. Compte tenu de résultats variables obtenus lors d'études chez l'animal et des données cliniques disponibles chez l'homme, la possibilité d'effets indésirables sur le développement embryofœtal ne peut être exclue. Certaines études observationnelles évaluant l'exposition à la clarithromycine pendant le premier et le deuxième trimestre ont rapporté un risque accru de fausse couche comparativement à la non-utilisation d'antibiotiques ou à l'utilisation d'autres antibiotiques pendant la même période. Les études épidémiologiques disponibles sur le risque de malformations congénitales importantes lors de l'utilisation de macrolides incluant la clarithromycine pendant la grossesse fournissent des résultats contradictoires.

Par conséquent, l'utilisation pendant la grossesse n'est pas recommandée sans avoir soigneusement évalué les bénéfices par rapport aux risques.

Allaitement

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

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec clarithromycine.

Fertilité

Chez le rat, les études concernant la fertilité n'ont révélé aucun signe d'effets délétères (voir rubrique 5.3).

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 et à utiliser des machines. Les patients doivent tenir compte du risque d'apparition d'étourdissements, de vertige, de confusion et de désorientation avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables le plus souvent et le plus communément liées à la thérapie par clarithromycine dans les populations aussi bien adultes que pédiatriques consistent en douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, dyspepsie, céphalées et perversion du goût. Ces réactions indésirables sont habituellement de faible intensité et confortent les données actuelles du profil de sécurité des antibiotiques de type macrolide (voir point b de la rubrique 4.8).

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

b. Tableau synoptique des réactions indésirables

Le tableau suivant présente les réactions indésirables signalées au cours des essais cliniques ainsi que depuis la mise sur le marché, lors de l'utilisation de clarithromycine sous la forme de comprimés à libération immédiate, de granulés pour suspension buvable, de poudre pour solution injectable, de comprimés à libération prolongée ou encore de comprimés à libération modifiée.

Les réactions que l'on peut du moins présumer liées à la clarithromycine sont présentées par classe de système d'organes et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$; $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), très rare ($< 1/10000$) et fréquence indéterminée (réactions indésirables notifiées depuis la mise sur le marché ; fréquence non estimable sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité quand celle-ci a pu être évaluée.

Classe de système d'organes		Fréquent ≥ 1/100 ; < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 ; < 1/100	Très rare < 1/10000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Candidose, infection vaginale		Erysipèle, colite pseudomembraneuse
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie, neutropénie ¹ , éosinophilie ¹		Agranulocytose, thrombopénie
Affections du système immunitaire ⁵			Hypersensibilité		Réaction anaphylactique, angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie, diminution de l'appétit		
Affections psychiatriques		Insomnie	Anxiété	Cauchemars	Trouble psychotique, état confusionnel, dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucination, rêves anormaux, manie
Affections du système nerveux		Dysgueusie, céphalées	Étourdissements, somnolence ³ , tremblements	Paresthésie	Convulsions, agueusie parosmie, anosmie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige, altération de l'audition, acouphènes		Surdité
Affections cardiaques			Allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme ⁴ , palpitations		Torsade de pointes ⁴ , tachycardie ventriculaire ⁴ , fibrillation ventriculaire
Affections vasculaires		Vasodilatation ¹			Hémorragie
Affections gastro-intestinales		Diarrhées ⁵ , vomissements, dyspepsie, nausées, douleur abdominale, stomatite, glossite	Distension abdominale ¹ , constipation, sécheresse buccale, éructation, flatulences, gastrite		Pancréatite aiguë, Changement de couleur de la langue, Changement de couleur des dents

Classe de système d'organes		Fréquent ≥ 1/100 ; < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 ; < 1/100	Très rare < 1/10000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hépatobiliaires		Tests hépatiques fonctionnels anormaux	Cholestase ¹ , hépatite ¹ , augmentation de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, de la gamma-glutamyltransférase ¹		Insuffisance hépatique ⁶ , ictère hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée, hyperhidrose	Prurit, urticaire		Réactions indésirables cutanées graves (SCAR) (p.e. la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), Syndrome de Stevens-Johnson ² , syndrome de Lyell ² , éruption cutanée d'origine médicamenteuse caractérisée par une éosinophilie et des symptômes systémiques (DRESS)), acné
Affections musculo-squelettiques et systémiques					Rhabdomyolyse ⁷ , myopathie
Affections du rein et des voies urinaires					Insuffisance rénale, néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Malaise ¹ , asthénie, douleur thoracique ¹ , frissons ¹ , fatigue ¹		
Investigations		Elévation de l'azote uréique sanguin	Elévation de la créatinine sérique, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine ¹ ,		Elévation du Rapport normalisé international, coloration anormale de l'urine, allongement du temps de prothrombine

Classe de système d'organes		Fréquent ≥ 1/100 ; < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 ; < 1/100	Très rare < 1/10000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine ¹		

¹ Réactions médicamenteuses indésirables (RMI) signalées uniquement pour la présentation en comprimés à libération immédiate

^{2, 4, 5, 6, 7} Voir point a)

³ Voir point c)

c. Description de certaines réactions indésirables

Dans certains cas signalés de rhabdomyolyse, la clarithromycine avait été administrée en concomitance avec des statines, des fibrates, de la colchicine ou de l'allopurinol (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Des cas d'interactions médicamenteuses et d'effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex. somnolence et confusion) ont été notifiés depuis la mise sur le marché, lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine et de triazolam. Une surveillance du patient est recommandée, à la recherche d'effets pharmacologiques sur le SNC (voir rubrique 4.5).

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

d. Populations pédiatriques

Des essais cliniques ont porté sur l'utilisation de la suspension pédiatrique de clarithromycine chez les enfants âgés de 6 mois à 12 ans. Dès lors, les enfants de moins de 12 ans doivent utiliser cette suspension. Il n'existe pas de données suffisantes pour recommander un schéma posologique spécifique à l'utilisation de la présentation IV de la clarithromycine chez les patients de moins de 18 ans.

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

e. Autres populations particulières

Patients immunodéprimés

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

Chez les patients adultes, les réactions indésirables le plus fréquemment signalées par les patients traités par des doses quotidiennes totales de 1000 mg et 2000 mg de clarithromycine étaient : nausées, vomissements, perversion du goût, douleur abdominale, diarrhées, éruption cutanée, flatulences, céphalées, constipation, trouble de l'audition,

élévations de la transaminase glutamo-oxaloacétique sérique (SGOT) et de la transaminase glutamo-pyruvique sérique (SGPT). Les autres événements de faible fréquence comprenaient dyspnée, insomnie et sécheresse buccale. Les incidences étaient comparables sous 1000 mg et 2000 mg, mais étaient généralement 3 à 4 fois plus élevées environ chez les patients qui recevaient des doses quotidiennes totales de 4000 mg de clarithromycine.

Chez ces patients immunodéficients, les valeurs de laboratoire étaient évaluées par une analyse des chiffres situés au-delà du seuil d'anomalie grave (à savoir, la limite haute ou basse extrême) décrit pour chaque examen. Compte tenu de ces critères, environ 2 à 3 % des patients qui avaient reçu 1000 mg ou 2000 mg de clarithromycine par jour présentaient une élévation anormalement grave du taux de SGOT et de SGPT et un nombre anormalement faible de globules blancs et de plaquettes. Une plus faible proportion des sujets figurant dans ces deux groupes de posologie présentaient également une augmentation du taux sanguin d'azote uréique. Une légère élévation de l'incidence des valeurs anormales était constatée chez les patients qui recevaient 4000 mg par jour, pour tous les paramètres à l'exception des globules blancs.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

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 :

Il faut s'attendre à ce que l'ingestion de grandes quantités de clarithromycine entraîne des réactions indésirables semblables à celles énumérées sous la rubrique 4.8, en particulier des symptômes gastro-intestinaux. Un patient qui comptait un antécédent de trouble bipolaire et avait ingéré 8 grammes de clarithromycine a présenté une altération de son état mental, un comportement paranoïde, une hypokaliémie et une hypoxémie.

Prise en charge :

Les réactions indésirables accompagnant les surdosages doivent être traitées par une rapide élimination du médicament non absorbé. Comme avec d'autres macrolides, les taux sériques de clarithromycine ne devraient pas être sensiblement affectés par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Il faut appliquer un lavage gastrique et des mesures de soutien.

L'administration de charbon activé peut se révéler efficace. Des réactions allergiques aiguës et sévères s'observent très rarement, p. ex. un choc anaphylactique. Aux premiers signes de

réactions d'hypersensibilité, il faut arrêter le traitement par clarithromycine et immédiatement entreprendre les mesures qui s'imposent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Macrolides.

Code ATC : J01FA09

Mécanisme d'action

La clarithromycine est un dérivé semi-synthétique de l'érythromycine. Elle exerce son action antibactérienne en se liant à la sous-unité ribosomale 50s des bactéries sensibles et inhibe la synthèse des protéines.

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

Résistance

Les mécanismes de résistance envers les antibiotiques de type macrolide comprennent une altération du site cible de l'antibiotique ou proviennent de la modification et/ou de l'efflux actif de l'antibiotique. La résistance peut apparaître sous l'effet des chromosomes ou des plasmides, être induite ou exister de façon constitutionnelle. Les bactéries résistantes aux macrolides produisent des enzymes qui entraînent la méthylation du résidu adénine de l'ARN ribosomal et, par voie de conséquence, inhibent la liaison de l'antibiotique au ribosome.

Les organismes résistants aux macrolides présentent généralement une résistance croisée aux lincosamides et aux streptogramines de type B, du fait de la méthylation du site de liaison ribosomal. La clarithromycine figure également parmi les inducteurs puissants de cet enzyme. En outre, les macrolides exercent une action bactériostatique en inhibant la peptidyl-transférase des ribosomes.

Une résistance croisée totale existe entre la clarithromycine, l'érythromycine et l'azithromycine. Les staphylocoques résistants à la méthicilline et les *Streptococcus pneumoniae* pénicillinorésistants résistent également aux macrolides tels que la clarithromycine.

Seuils

Les CMI seuils suivantes, qui distinguent les organismes sensibles (S) des résistants (R) sont approximatives.

Recommandations de l'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) :

pathogènes	sensibles	résistants
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Groupes A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

La prévalence des résistances acquises peut varier d'une région à l'autre ainsi qu'au cours du temps pour certaines espèces, et il convient donc de la vérifier par des informations locales, en particulier lors du traitement des infections graves. Si nécessaire, on demandera l'avis d'un expert quand la prévalence locale d'une résistance est telle que l'utilité de l'agent peut être mise en doute contre au moins certains types d'infection.

Espèces fréquemment sensibles
Microorganismes aérobies gram-positifs
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Microorganismes aérobies gram-négatifs
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
<i>Helicobacter pylori</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> [°]
Autres microorganismes
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> [°]
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Mycobacterium avium</i> [°]
<i>Mycobacterium chelonae</i> [°]
<i>Mycobacterium intracellulare</i> [°]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut poser un problème
Microorganismes aérobies gram-positifs
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)
<i>Staphylococcus aureus</i> (résistante à la méthicilline) ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Organismes intrinsèquement résistants
Microorganismes aérobies gram-négatifs
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

[°] Aucune donnée actualisée n'était disponible lors de la publication de ces tableaux. Les hypothèses de sensibilité se fondent sur les données primaires publiées, les articles scientifiques de référence et les recommandations thérapeutiques.

[§] La sensibilité intrinsèque de la plupart des isolats se traduit par une résistance intermédiaire.

⁺ Au moins une région fait état de taux de résistance supérieurs à 50 %.

¹ Les taux de résistance sont ≥ 10 % dans certaines études.

² Le taux de résistance est ≥ 10 % chez les patients prétraités.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La clarithromycine est rapidement et bien absorbée à partir du tractus gastro-intestinal après son ingestion orale. Sa biodisponibilité absolue avoisine les 50 % après une administration orale. La nourriture retarde légèrement l'absorption, mais n'affecte pas la biodisponibilité ; la clarithromycine peut donc être administrée indépendamment de la nourriture.

À la posologie de 250 mg deux fois par jour, les taux plasmatiques maximaux de clarithromycine et de 14-hydroxy clarithromycine sont de 1 à 2 µg/ml et 0,6 µg/ml, respectivement. Ces chiffres passent à 2,7-2,9 µg/ml et 0,88-0,83 µg/ml, respectivement,

sous 500 mg deux fois par jour. Les concentrations à l'équilibre sont atteintes après 2 à 3 jours d'administration.

Distribution

Les concentrations tissulaires de la clarithromycine sont plusieurs fois supérieures aux taux circulants de substance active. On a notamment observé une élévation des taux de cet antibiotique dans les tissus amygdaliens et pulmonaires. La clarithromycine pénètre dans les sécrétions de l'oreille moyenne à des concentrations plus élevées que dans le sérum. Elle se retrouve également dans le mucus gastrique. Enfin, elle est liée à 80 % aux protéines plasmatiques aux taux thérapeutiques.

Biotransformation

La clarithromycine est rapidement et intensément métabolisée dans le foie (cytochrome P 450).

Trois métabolites de la clarithromycine sont détectables : la N-déméthylclarithromycine, la descladinosylclarithromycine et la 14-hydroxy clarithromycine.

Chez l'être humain, la 14-hydroxy clarithromycine, principal métabolite de la clarithromycine, est microbiologiquement active. Son activité, toutefois, est moins marquée que celle de la molécule mère, hormis contre *Haemophilus influenzae* où l'activité du métabolite est deux fois plus élevée *in vitro*.

En outre, les travaux réalisés *in vitro* ont montré que, en ce qui concerne *Haemophilus influenzae*, la clarithromycine et son métabolite ont un effet additif ou synergique qui dépend de la souche.

Après l'administration de doses orales de 250 et 1200 mg, les concentrations plasmatiques maximales observées pour ce métabolite étaient respectivement de 0,5 mcg/ml et 1,2 mcg/ml.

A l'état d'équilibre, le taux de la 14-OH-clarithromycine n'augmente pas proportionnellement à la dose de clarithromycine et les demi-vies des deux substances tendent à s'allonger aux doses plus élevées.

La pharmacocinétique de la clarithromycine n'est pas linéaire.

Élimination

La demi-vie d'élimination se situe entre 2 et 4 heures lors de l'administration de 250 mg de clarithromycine deux fois par jour ; elle passe à 5 heures sous 500 mg deux fois par jour. La demi-vie du métabolite actif oscille entre 5 et 6 heures.

Après l'administration orale de clarithromycine radioactive, 70 à 80 % de la radioactivité se retrouvent dans les fèces. Environ 20 à 30 % de la clarithromycine passent sous forme active inchangée dans l'urine. L'insuffisance rénale accroît les taux plasmatiques de clarithromycine si on ne réduit pas la posologie.

La clairance plasmatique totale a été estimée à 700 ml/minute environ, avec une clairance rénale située aux alentours de 170 ml/min.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'études menées sur des animaux durant 4 semaines, la toxicité de la clarithromycine s'est révélée liée à la posologie et à la durée du traitement. Chez toutes les espèces, les premiers signes de toxicité étaient observés dans le foie, qui présentait des lésions au bout

de 14 jours chez les chiens et les singes. Les taux systémiques d'exposition responsables de cette toxicité n'ont pas été détaillés, mais les doses toxiques étaient nettement supérieures aux doses thérapeutiques recommandées chez l'être humain.

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

Les études portant sur la toxicité sur la reproduction ont montré que l'administration de clarithromycine à des doses deux fois supérieures aux doses cliniques à des lapins (par voie *intraveineuse*) ou dix fois supérieures aux doses cliniques à des singes (par voie orale) accroissait l'incidence des avortements spontanés. Ces doses étaient toxiques pour la mère. Des malformations cardiovasculaires ont été observées chez des rats traités par des posologies de 150 mg/kg/j. Aucune embryotoxicité ou tératogénicité n'a été remarquée lors d'études menées sur des rats. Chez des souris soumises à des doses 70 fois supérieures aux doses cliniques, des fentes palatines sont survenues à une fréquence variable (3 à 30 %).

Des doses basées sur la surface corporelle et équivalent à 1,3 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (taux sériques approximativement le double des taux chez l'homme) administrées à des rats mâles et femelles n'ont pas produit d'effets indésirables sur l'œstrus, la fertilité, l'accouchement ou le résultat fœtal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Croscarmellose sodique
Povidone (K29-32)
Silice colloïdale anhydre
Acide stéarique
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Dioxyde de titane (E171)
Propylène glycol
Vanilline
Jaune de quinoléine (E104)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

Plaquettes de PVC/Aluminium couvertes de PVDC : 3 ans
Pilulier de PPHD : 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Présentations de 4, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 50 ou 100 comprimés en plaquettes de PVC/aluminium couvertes de PVDC.

Présentations de 4, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 50 ou 100 comprimés en pilulier de PPHD munis de bouchons en PE (avec système facultatif de remplissage du vide).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE :

Clarithromycine Viatrix 250 mg comprimés pelliculés : BE261807 (Plaquette)

Clarithromycine Viatrix 250 mg comprimés pelliculés : BE261816 (Pilulier en PP)

Clarithromycine Viatrix 500 mg comprimés pelliculés : BE261825 (Plaquette)

Clarithromycine Viatrix 500 mg comprimés pelliculés : BE261834 (Pilulier en PP)

LU :

Clarithromycine Viatrix 250 mg comprimés pelliculés : 2013110383

- 0709102 : 1*4 cpr.ss blist.
- 0709116 : 1*6 cpr.ss blist.
- 0709133 : 1*7 cpr.ss blist.
- 0709147 : 1*8 cpr.ss blist.
- 0709151 : 1*10 cpr.ss blist.
- 0709164 : 1*12 cpr.ss blist.
- 0709178 : 1*14 cpr.ss blist.
- 0709181 : 1*16 cpr.ss blist.
- 0709195 : 1*20 cpr.ss blist.
- 0709201 : 1*24 cpr.ss blist.
- 0709214 : 1*50 cpr.ss blist.
- 0709228 : 1*100 cpr.ss blist.
- 0709231 : 1*4 cpr. (flacon)
- 0709245 : 1*6 cpr. (flacon)
- 0709259 : 1*7 cpr. (flacon)
- 0709262 : 1*8 cpr. (flacon)
- 0709276 : 1*10 cpr. (flacon)
- 0709293 : 1*12 cpr. (flacon)
- 0709309 : 1*14 cpr. (flacon)
- 0709312 : 1*16 cpr. (flacon)
- 0709326 : 1*20 cpr. (flacon)
- 0709343 : 1*24 cpr. (flacon)

Résumé des caractéristiques du produit

- 0709357 : 1*50 cpr. (flacon)
- 0709361 : 1*100 cpr. (flacon)

Clarithromycine Viartis 500 mg comprimés pelliculés : 2013110384

- 0709374 : 1*4 cpr.ss blist.
- 0709388 : 1*6 cpr.ss blist.
- 0709391 : 1*7 cpr.ss blist.
- 0709407 : 1*8 cpr.ss blist.
- 0709411 : 1*10 cpr.ss blist.
- 0709424 : 1*12 cpr.ss blist.
- 0709438 : 1*14 cpr.ss blist.
- 0709441 : 1*16 cpr.ss blist.
- 0709455 : 1*20 cpr.ss blist.
- 0709469 : 1*24 cpr.ss blist.
- 0709472 : 1*50 cpr.ss blist.
- 0709486 : 1*100 cpr.ss blist.
- 0709505 : 1*4 cpr. (flacon)
- 0709519 : 1*6 cpr. (flacon)
- 0709522 : 1*7 cpr. (flacon)
- 0709536 : 1*8 cpr. (flacon)
- 0709553 : 1*10 cpr. (flacon)
- 0709567 : 1*12 cpr. (flacon)
- 0709571 : 1*14 cpr. (flacon)
- 0709584 : 1*16 cpr. (flacon)
- 0709598 : 1*20 cpr. (flacon)
- 0709603 : 1*24 cpr. (flacon)
- 0709617 : 1*50 cpr. (flacon)
- 0709621 : 1*100 cpr. (flacon)

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

Date de première autorisation : 26 avril 2004

Date de dernier renouvellement : 16 juillet 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2024

Date d'approbation : 09/2024