

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**Heliclar 500 mg, comprimés pelliculés**

### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

*La substance active est la clarithromycine.*

Chaque comprimé pelliculé de Heliclar 500 mg contient 500 mg de clarithromycine.

*Liste des excipients ayant un effet notoire :*

Heliclar 500 mg contient 6,1 mg de sodium par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés pelliculés

### **4. DONNEES CLINIQUES**

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

Heliclar 500 mg est indiqué en association avec un médicament diminuant la sécrétion d'acide dans les ulcères duodénaux liés à la présence d'*Helicobacter pylori*, dans le but d'éradiquer ce germe visant ainsi à réduire les récives (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

Comme avec tout autre antibiotique, il est conseillé avant toute prescription, de consulter les directives sur la prévalence de résistance locale et la pratique médicale y associée en ce qui concerne la prescription d'antibiotiques.

Heliclar 500 mg est indiqué chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus.

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

##### Posologie

La dose recommandée chez l'adulte et les enfants de plus de 12 ans est de 500 mg 2 fois par jour, avec les repas (voir rubrique 5.1) en association avec d'autres traitements antimicrobiens appropriés et un inhibiteur de la pompe à protons pendant 7-14 jours en consultation avec les recommandations nationales ou internationales pour l'éradication de *H. pylori*.

##### **Patients avec une insuffisance hépatique**

Les résultats d'une étude clinique sur des patients atteints d'une insuffisance hépatique démontrent qu'aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée ou sévère, mais avec une fonction rénale normale.

##### **Patients avec une insuffisance rénale**

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale caractérisée par une clairance de créatinine inférieure à 30 ml/min, la posologie de clarithromycine doit être réduite de moitié, à savoir 250 mg une fois par jour, ou 250 mg deux fois par jour dans les infections plus sévères. Chez ces patients, le traitement ne sera pas prolongé de plus de 14 jours. Étant donné que le comprimé ne peut être divisé, la dose de 500 mg par jour ne peut être réduite ; dès lors, Heliclar 500 mg ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.3).

### **Population pédiatrique**

Des essais cliniques portant sur la clarithromycine sous forme de suspension pédiatrique ont été menés chez des enfants de 6 mois à 12 ans. L'utilisation de Heliclar 500 mg n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans. Les enfants de moins de 12 ans doivent donc utiliser la clarithromycine sous forme de suspension pédiatrique (granulés pour suspension orale).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité avérée aux antibiotiques de type macrolides, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'administration concomitante de clarithromycine et de l'un des médicaments suivants est contre-indiquée : astémizole, cisapride, dompéridone, pimozide et terfénadine, car ces associations peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, notamment une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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

L'administration concomitante de clarithromycine et d'ergotamine ou de dihydroergotamine est contre-indiquée, car elle peut entraîner une intoxication par l'ergot de seigle (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de midazolam par voie orale et de clarithromycine est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

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

Étant donné que la dose de 500 mg par jour ne peut être réduite, Heliclar 500 mg est contre-indiqué chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (voir rubrique 4.2).

La clarithromycine ne doit pas être administrée à des patients présentant des déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie ou hypomagnésémie, en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT).

La clarithromycine ne doit pas être administrée aux patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT (allongement congénital ou acquis et documenté de l'intervalle QT) ou d'arythmies cardiaques ventriculaires, notamment des torsades de pointe (voir rubriques 4.4 et 4.5).

La clarithromycine ne doit pas être utilisée en concomitance avec des inhibiteurs de la 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 utilisée chez les patients qui souffrent d'une insuffisance hépatique sévère associée à une insuffisance rénale.

Comme pour d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, la clarithromycine ne doit pas être utilisée chez des patients sous traitement par la colchicine.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

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

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

La clarithromycine est principalement métabolisée par le foie. Il convient donc d'être prudent lorsque cet antibiotique est administré à des patients présentant une altération de la fonction hépatique. Il en va de même lorsque la clarithromycine est administrée à des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir également rubrique 4.3).

Un dysfonctionnement hépatique, y compris une élévation des enzymes hépatiques et une hépatite hépatocellulaire et/ou cholestatique, avec ou sans ictère, a été signalé avec la clarithromycine. Ce dysfonctionnement hépatique peut être sévère et est habituellement réversible. Des cas d'insuffisance hépatique fatale ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Il est possible que certains patients aient présenté une affection hépatique préexistante, ou aient pris d'autres médicaments hépatotoxiques. Les patients doivent être informés qu'il y a lieu d'arrêter le traitement et de consulter leur médecin en cas de survenue des signes et symptômes de maladie hépatique, tels que : anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou abdomen sensible au toucher.

Des colites pseudomembraneuses ont été rapportées avec la quasi-totalité des agents antibactériens, y compris les macrolides; la sévérité peut varier d'une forme légère à une forme menaçant le pronostic vital.

Des cas de diarrhée associée à *Clostridioides difficile* (DACD) ont été rapportés lors de l'utilisation de la quasi-totalité des agents antibactériens, y compris la clarithromycine ; le degré de sévérité variait d'une diarrhée légère à une colite fatale. Le traitement par agents antibactériens modifie la flore normale du côlon, ce qui peut provoquer la prolifération de *C. difficile*. La DACD doit être envisagée chez tous les patients qui présentent une diarrhée pendant ou après l'utilisation d'antibiotiques. Une anamnèse médicale approfondie est indispensable, car des cas de DACD ont été rapportés plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens. Par conséquent, il faut envisager l'arrêt du traitement par la clarithromycine, quelle que soit l'indication. Des tests microbiens doivent être réalisés et un traitement adéquat doit être instauré. Il convient d'éviter l'utilisation de médicaments inhibant le péristaltisme.

Des cas d'intoxication par la colchicine ont été signalés après la mise sur le marché lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine et de colchicine, en particulier chez les patients âgés et/ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale ; ces cas ont parfois donné lieu à des décès (voir rubriques 4.5 et 4.8). L'administration concomitante de la clarithromycine et de la colchicine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de clarithromycine et d'autres médicaments ototoxiques, en particulier les aminosides. Il y a lieu de surveiller les fonctions vestibulaire et auditive pendant et après le traitement.

#### Événements cardiovasculaires

Des cas d'allongement de l'intervalle QT reflétant des effets sur la repolarisation cardiaque et conférant un risque de développement d'arythmies cardiaques et de torsades de pointes, ont été observés chez des patients traités par des macrolides, dont la clarithromycine (voir rubrique 4.8). Compte tenu du risque accru d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires (y compris de torsades de pointes), l'utilisation de clarithromycine est contre-indiquée : chez les patients prenant de l'astémizole, du cisapride, de la dompéridone, du pimozide ou de la terfénaire, chez les patients présentant des déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie ou hypomagnésémie) et chez les patients ayant un antécédent d'allongement de l'intervalle QT ou d'arythmie ventriculaire (voir rubrique 4.3).

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

- Les patients atteints d'une maladie coronarienne, d'une insuffisance cardiaque sévère, de troubles de la conduction cardiaque ou d'une bradycardie cliniquement significative ;
- Les patients prenant simultanément d'autres médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT, autres que ceux qui sont contre-indiqués.

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 : Compte tenu de la résistance naissante de *Streptococcus pneumoniae* aux macrolides, il est important de réaliser des tests de sensibilité en cas de prescription de clarithromycine pour traiter une pneumonie extrahospitalière. En cas de pneumonie nosocomiale, la clarithromycine doit être utilisée en association avec des antibiotiques supplémentaires adéquats.

Infections de la peau et des tissus mous, de sévérité légère à modérée :

Ces infections sont le plus souvent provoquées par *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*, qui peuvent tous deux être résistants aux macrolides. Il est donc important de réaliser des tests de sensibilité. Lorsque les antibiotiques bêta-lactamines ne peuvent pas être utilisés (p. ex. en cas d'allergie), d'autres antibiotiques, comme la clindamycine, peuvent constituer les médicaments de premier choix. À ce jour, on estime que les macrolides peuvent uniquement jouer un rôle dans certaines infections de la peau et des tissus mous, par exemple celles causées par *Corynebacterium minutissimum*, par l'acné vulgaire et par l'érysipèle, ainsi que dans certaines situations où le traitement par la pénicilline est contre-indiqué.

En cas de réactions d'hypersensibilité sévères aiguës, telles que l'anaphylaxie, ou de réactions indésirables cutanées graves (SCAR) (par exemple, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse associé à une éosinophilie et à des symptômes systémiques (DRESS), il faut arrêter immédiatement la clarithromycine et un traitement approprié doit être instauré d'urgence.

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

Inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase (statines) : L'administration concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La prudence est de rigueur lors de la prescription de la clarithromycine avec d'autres statines. Une rhabdomyolyse a été rapportée chez des patients prenant la clarithromycine et des statines. Les patients doivent être surveillés afin de détecter la survenue éventuelle de signes et symptômes de myopathie. Dans les cas où l'utilisation concomitante de la clarithromycine et des statines ne peut être évitée, il est recommandé de prescrire la plus faible dose enregistrée de statine. L'utilisation d'une statine non dépendante du métabolisme du CYP3A (p. ex. la fluvastatine) peut être envisagée (voir rubrique 4.5).

Hypoglycémiant oraux/Insuline : L'utilisation concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiant oraux (comme les sulfonylurées) et/ou d'insuline peut entraîner une hypoglycémie importante. Il est donc recommandé de surveiller étroitement les taux de glucose (voir rubrique 4.5).

Anticoagulants oraux : Il existe un risque d'hémorragie grave et d'élévations significatives du rapport normalisé international (RNI) et du temps de Quick lorsque la clarithromycine est co-administrée avec la warfarine (voir rubrique 4.5). Le RNI et le temps de Quick doivent être fréquemment contrôlés lorsque les patients suivent un traitement simultané par clarithromycine et anticoagulants oraux.

L'utilisation d'un traitement antimicrobien, tel que la clarithromycine, pour traiter les infections à *H. pylori*, peut sélectionner des micro-organismes résistants aux médicaments.

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).

Comme avec d'autres antibiotiques, le traitement à long terme peut induire la colonisation d'un nombre croissant de bactéries et de champignons non sensibles. En cas de survenue de surinfections, un traitement adéquat doit être instauré.

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

#### Excipients

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 compte tenu du risque d'effets graves liés à des interactions médicamenteuses :***

#### Astémizole, cisapride, dompéridone, pimozide et terfénadine

Une augmentation des taux de cisapride a été signalée chez des patients traités simultanément par la clarithromycine et le cisapride. Il peut en résulter un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, notamment une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes. Des effets similaires ont été observés chez les patients traités simultanément par la clarithromycine et le pimozide (voir rubrique 4.3). Il a été montré que les macrolides modifient le métabolisme de la terfénadine, ce qui entraîne une augmentation des taux de terfénadine. Cette augmentation est parfois associée à des arythmies cardiaques telles qu'un allongement de l'intervalle QT, une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes (voir rubrique 4.3). Dans une étude menée auprès de 14 volontaires en bonne santé, l'administration simultanée de clarithromycine et de terfénadine a doublé ou triplé les taux sériques du métabolite acide de la terfénadine, et a allongé l'intervalle QT, sans effet cliniquement détectable. Des effets similaires ont été observés lors de l'administration concomitante d'astémizole et d'autres macrolides.

#### Ergotamine/dihydroergotamine

Les données recueillies après la mise sur le marché indiquent que l'administration simultanée de clarithromycine et d'ergotamine ou de dihydroergotamine a été associée à une intoxication aiguë par l'ergot de seigle, caractérisée par des vasospasmes et une ischémie des extrémités et d'autres tissus, y compris le système nerveux central.

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

#### Midazolam par voie orale

Lors de l'administration concomitante de midazolam et de comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), l'ASC du midazolam est 7 fois plus élevée après l'administration de midazolam par voie orale. L'administration concomitante de midazolam oral et de clarithromycine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### Inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase (statines).

L'administration concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) car ces statines sont largement métabolisées par le CYP3A4 et un traitement concomitant par la clarithromycine augmente leur concentration plasmatique, ce qui accroît le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse. Des cas de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients prenant la clarithromycine en association avec ces statines. Si le traitement par la clarithromycine ne peut être évité, le traitement par lovastatine ou simvastatine doit être interrompu pendant la durée du traitement par la clarithromycine.

La prudence est de rigueur lors de la prescription de la clarithromycine avec des statines. Dans les cas où l'utilisation concomitante de la clarithromycine et des statines ne peut être évitée, il est recommandé de prescrire la plus faible dose enregistrée de statine. L'utilisation d'une statine non dépendante du métabolisme du CYP3A (p. ex. la fluvastatine) peut être envisagée. Les patients doivent être surveillés afin de détecter la survenue éventuelle de signes et symptômes de myopathie.

### **Effets d'autres médicaments sur la clarithromycine**

Les médicaments qui induisent l'activité du CYP3A (p. ex. la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, le millepertuis) peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine. Il peut en résulter des concentrations sous-thérapeutiques de clarithromycine, qui réduisent l'efficacité du médicament. En outre, une surveillance des taux plasmatiques de l'inducteur du CYP3A peut s'avérer nécessaire, car les taux peuvent être accrus sous l'effet de l'inhibition du CYP3A par la clarithromycine (consulter également les informations pertinentes du Résumé des caractéristiques du produit de l'inducteur du CYP3A4 administré). L'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine a induit respectivement une augmentation des taux sériques de rifabutine et une diminution des taux sériques de clarithromycine, ainsi qu'un risque accru d'uvéite.

Les médicaments suivants sont connus pour influencer les concentrations circulantes de clarithromycine, ou soupçonnés de les influencer ; il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de clarithromycine ou d'envisager d'autres traitements :

#### 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 a induit une augmentation des concentrations minimales moyennes stables ( $C_{min}$ ) et de l'aire sous la courbe (ASC) de la clarithromycine de respectivement 33 % et 18 %. L'administration concomitante de fluconazole n'a pas modifié de manière significative les concentrations à l'état d'équilibre du métabolite actif 14(R)-hydroxy-clarithromycine. Aucun ajustement de la posologie de clarithromycine n'est nécessaire.

#### Ritonavir

Une étude pharmacocinétique a montré que l'administration concomitante de ritonavir 200 mg toutes les huit heures et de clarithromycine 500 mg toutes les 12 heures inhibe de façon significative le métabolisme de la clarithromycine. La  $C_{max}$  de la clarithromycine a augmenté de 31 %, la  $C_{min}$  a augmenté de 182 % et l'ASC a augmenté de 77 % lors de l'association avec le ritonavir. On a observé une inhibition quasi complète de la formation de 14-OH-clarithromycine. En raison de l'index thérapeutique élevé de la clarithromycine, aucune réduction posologique ne devrait s'imposer chez les patients dont la fonction rénale est normale. Toutefois, chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 %. Chez les patients présentant une clairance de la créatinine <30 ml/min, la dose de clarithromycine doit être réduite de 75% au moyen d'une formulation de clarithromycine appropriée.

Il faut éviter d'administrer des doses de clarithromycine supérieures à 1.000 mg par jour en association avec des inhibiteurs de la protéase.

Il convient d'envisager des ajustements de dose similaires chez les patients dont la fonction rénale est réduite, lorsque le ritonavir est utilisé en tant que potentialisateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH, notamment l'atazanavir et le saquinavir (voir rubrique ci-dessous, interactions pharmacocinétiques bidirectionnelles).

#### Éfavirenz, névirapine, rifampicine, rifabutine et rifapentine

Des inducteurs puissants du métabolisme du cytochrome P450, tels que l'éfavirenz, la névirapine, la rifampicine, la rifabutine et la rifapentine, peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine et ainsi abaisser les taux plasmatiques de clarithromycine, tout en augmentant ceux de la 14(R)-hydroxy-clarithromycine, un métabolite également actif au plan microbiologique. Étant donné que les activités microbiologiques de la clarithromycine et de la 14(R)-hydroxy-clarithromycine diffèrent en fonction des différentes bactéries, l'effet thérapeutique visé peut être réduit lors de l'administration concomitante de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques.

#### Etravirine

L'exposition à la clarithromycine a été réduite sous l'effet de l'étravirine ; en revanche, les concentrations du métabolite actif, la 14-OH-clarithromycine, ont été augmentées.

Étant donné que la 14-OH-clarithromycine présente une activité réduite contre le complexe *Mycobacterium avium* (MAC), l'efficacité globale vis-à-vis de ce pathogène peut être réduite ; par conséquent, il faut envisager des traitements alternatifs à la clarithromycine pour prendre en charge le MAC.

## ***Effet de la clarithromycine sur d'autres médicaments***

### Interactions relevant du CYP3A

La coadministration de la clarithromycine, qui est connue pour inhiber le CYP3A, et d'un médicament essentiellement métabolisé par le CYP3A peut être associée à une augmentation des concentrations médicamenteuses, ce qui risque d'augmenter ou de prolonger les effets thérapeutiques et les effets indésirables du médicament concomitant.

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

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

L'administration concomitante de clarithromycine et de lométapide est contre-indiquée en raison de la possibilité d'augmentation importante des transaminases (voir rubrique 4.3).

La prudence est de mise lorsque la clarithromycine est administrée concomitamment avec d'autres médicaments connus comme étant des substrats enzymatiques du CYP3A, en particulier si le substrat du CYP3A possède une marge de sécurité étroite (p. ex. carbamazépine) et/ou s'il est largement métabolisé par cette enzyme. Des ajustements posologiques peuvent être envisagés et, dans la mesure du possible, les concentrations sériques des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A doivent être étroitement surveillées chez les patients qui reçoivent simultanément de la clarithromycine. Les médicaments ou classes de médicaments connus ou suspectés d'être métabolisés par la même isoenzyme CYP3A incluent (liste non exhaustive) l'alprazolam, la carbamazépine, le cilostazol, la ciclosporine, le disopyramide, l'ibrutinib, la méthylprednisolone, le midazolam (par voie intraveineuse), l'oméprazole, les anticoagulants oraux (p. ex. warfarine, rivaroxaban, apixaban), les antipsychotiques atypiques (p. ex. la quétiapine), la quinidine, la rifabutine, le sildénafil, le sirolimus, le tacrolimus, le triazolam et la vinblastine.

Les médicaments interagissant avec des mécanismes similaires, par le biais d'autres isoenzymes du système du cytochrome P450, incluent la phénytoïne, la théophylline et le valproate.

### 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).

### 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 cas de torsades de pointes ont été signalés après la mise sur le marché lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine et de quinidine ou de disopyramide. L'électrocardiogramme doit être surveillé afin de détecter tout allongement de l'intervalle QT pendant la coadministration de la clarithromycine avec ces médicaments. Les concentrations sériques de ces médicaments doivent être contrôlées. Des cas d'hypoglycémie ont été signalés après la mise sur le marché lors de

l'utilisation concomitante de clarithromycine et de disopyramide. Il est donc recommandé de surveiller les taux sanguins de glucose pendant l'administration concomitante de clarithromycine et de disopyramide.

#### 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.

#### Hypoglycémiants oraux/Insuline

Avec certains médicaments hypoglycémiants tels que le natéglinide et le répaglinide, une inhibition de l'enzyme CYP3A par la clarithromycine est possible, ce qui pourrait entraîner une hypoglycémie en cas d'utilisation concomitante. Il est donc recommandé de surveiller étroitement les taux de glucose.

#### Oméprazole

De la clarithromycine (500 mg toutes les 8 heures) a été administrée en association avec de l'oméprazole (40 mg par jour) à des sujets adultes en bonne santé. Les concentrations plasmatiques d'oméprazole à l'état d'équilibre ont augmenté (augmentation de la  $C_{max}$ , de l'ASC<sub>0-24</sub> et de la  $t_{1/2}$  de respectivement 30%, 89% et 34%) sous l'effet de l'administration concomitante de clarithromycine. Le pH moyen gastrique sur 24 heures était de 5,2 en cas de monothérapie par oméprazole, et de 5,7 lorsque l'oméprazole était coadministré avec la clarithromycine.

#### Sildénafil, tadalafil et vardénafil

Chacun de ces inhibiteurs de la phosphodiesterase est métabolisé, au moins en partie, par le CYP3A, et le CYP3A peut être inhibé par une administration concomitante de clarithromycine. La coadministration de clarithromycine et du sildénafil, du tadalafil ou du vardénafil augmenterait probablement l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiesterase. Il faut envisager de réduire la posologie du sildénafil, du tadalafil et du vardénafil en cas de coadministration avec la clarithromycine.

#### Théophylline, carbamazépine

Les résultats d'études cliniques indiquent que l'on observe une augmentation modeste, mais statistiquement significative ( $p \leq 0,05$ ) des taux circulants de théophylline ou de carbamazépine lorsque l'un de ces médicaments est administré en concomitance avec la clarithromycine. Il est possible qu'une réduction de dose doive être envisagée.

#### Anticoagulants oraux (p. ex. warfarine, acénocoumarol)

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

#### Toltérodine

La toltérodine est principalement métabolisée par l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6). Toutefois, dans un sous-groupe de la population exempt de CYP2D6, la voie métabolique identifiée fait appel au CYP3A.

Dans ce sous-groupe de population, l'inhibition du CYP3A se traduit par une augmentation significative des concentrations sériques de toltérodine. Chez la population utilisant peu le CYP2D6, une réduction de la posologie de toltérodine peut s'avérer nécessaire en présence d'inhibiteurs du CYP3A tels que la clarithromycine.

#### Triazolo-benzodiazépines (p. ex. alprazolam, midazolam, triazolam)

Lors d'une administration combinée de midazolam et de comprimés de clarithromycine (500 mg 2 fois par jour), l'ASC du midazolam était 2,7 fois plus élevée après une administration intraveineuse. Si le midazolam est administré par voie intraveineuse en même temps que la clarithromycine, le patient doit être étroitement contrôlé afin de permettre des adaptations de dose. L'administration de midazolam par voie sublinguale ce qui court-circuite l'élimination pré-systémique de ce médicament, entraîne probablement des interactions qui ressemblent plus à



celles décrites après l'administration de midazolam intraveineux qu'à celles décrites après l'administration orale.

Il faut adopter les mêmes précautions pour les autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A, y compris le triazolam et l'alprazolam. Quant aux benzodiazépines qui ne dépendent pas de CYP3A pour leur élimination (témazépam, nitrazépam, lorazépam), une interaction cliniquement significative avec la clarithromycine est peu probable.

Des cas d'interactions médicamenteuses et d'effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex. somnolence et confusion) ont été signalés après la mise sur le marché lors de la coadministration de clarithromycine et de triazolam. Il est conseillé de surveiller le patient afin de détecter une augmentation des effets pharmacologiques sur le SNC.

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

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

### **Autres interactions**

#### Aminoglycosides

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de clarithromycine et d'autres médicaments ototoxiques, en particulier les aminoglycosides (voir rubrique 4.4).

#### Colchicine

La colchicine est un substrat à la fois du CYP3A et du transporteur d'efflux, la P-glycoprotéine (Pgp). On sait que la clarithromycine et d'autres macrolides inhibent le CYP3A et la Pgp. En cas d'administration simultanée de clarithromycine et de colchicine, l'inhibition de la Pgp et/ou du CYP3A par la clarithromycine peut accroître l'exposition à la colchicine.

L'utilisation concomitante de clarithromycine et de colchicine est contre-indiquée (voir les rubriques 4.3 et 4.4).

#### Digoxine

On pense que la digoxine est un substrat du transporteur d'efflux, la P-glycoprotéine (Pgp). On sait que la clarithromycine inhibe la Pgp. En cas d'administration simultanée de clarithromycine et de digoxine, l'inhibition de la Pgp par la clarithromycine peut accroître l'exposition à la digoxine. Des cas d'élévation des concentrations sériques de digoxine chez des patients recevant simultanément de la clarithromycine et de la digoxine ont également fait l'objet de rapports de pharmacovigilance. Certains patients ont présenté des signes cliniques évoquant une intoxication par la digoxine, notamment des arythmies potentiellement fatales. Il convient de contrôler attentivement les concentrations sériques de digoxine pendant le traitement combiné par digoxine et clarithromycine.

#### Zidovudine

L'administration simultanée orale de comprimés de clarithromycine et de zidovudine à des patients adultes infectés par le VIH peut diminuer les taux à l'équilibre de zidovudine. Comme la clarithromycine semble influencer l'absorption de la zidovudine administrée simultanément par voie orale, il est possible d'éviter cette interaction dans une large mesure en espaçant les doses de clarithromycine et de zidovudine, pour respecter un intervalle de 4 heures entre la prise de ces deux médicaments. Cette interaction ne semble pas survenir chez les patients pédiatriques infectés par le VIH qui prennent une suspension de clarithromycine en association avec la zidovudine ou la didéoxyinosine. Elle est improbable lorsque la clarithromycine est administrée par perfusion intraveineuse.

#### Phénytoïne et valproate

Des cas d'interactions entre les inhibiteurs du CYP3A (notamment la clarithromycine) et des médicaments non censés être métabolisés par le CYP3A, dont la phénytoïne et le valproate, ont été rapportés spontanément ou ont fait l'objet de publication. Il est recommandé de déterminer les taux sériques de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en association avec la clarithromycine. Une élévation des concentrations sériques a été rapportée.

### **Interactions pharmacocinétiques bidirectionnelles**

#### Atazanavir

La clarithromycine et l'atazanavir sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, et des interactions médicamenteuses bidirectionnelles ont été mises en évidence. La coadministration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et d'atazanavir (400 mg une fois par jour) a doublé l'exposition à la clarithromycine et a diminué de 70% l'exposition à la 14(R)-hydroxyclearithromycine, tout en augmentant de 28% l'ASC de l'atazanavir. En raison de l'index thérapeutique élevé de la clarithromycine, aucune réduction posologique ne devrait s'imposer chez les patients dont la fonction rénale est normale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min), la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 %.

Chez les patients présentant une clairance de la créatinine <30 ml/min, la dose de clarithromycine doit être réduite de 75% au moyen d'une formulation de clarithromycine appropriée. Il faut éviter d'administrer des doses de clarithromycine supérieures à 1.000 mg par jour en association avec des inhibiteurs de la protéase.

#### Bloqueurs des canaux calciques

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de clarithromycine et des bloqueurs des canaux calciques métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. vérapamil, amlodipine, diltiazem) en raison du risque d'hypotension. Les concentrations plasmatiques de clarithromycine ainsi que les bloqueurs des canaux calciques peuvent augmenter suite à l'interaction.

Hypotension, bradyarythmies et acidose lactique ont été observées chez les patients prenant de la clarithromycine et le vérapamil en concomitance.

#### Itraconazole

La clarithromycine et l'itraconazole sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, ce qui entraîne une interaction médicamenteuse bidirectionnelle : la clarithromycine peut augmenter les taux plasmatiques de l'itraconazole, tandis que l'itraconazole peut augmenter les taux plasmatiques de la clarithromycine. Les patients recevant un traitement simultané par itraconazole et clarithromycine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet pharmacologique accru ou prolongé.

#### Saquinavir

La clarithromycine et le saquinavir sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, et des interactions médicamenteuses bidirectionnelles ont été mises en évidence. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (capsules molles de gélatine, 1.200 mg trois fois par jour) à 12 volontaires en bonne santé a induit une aire sous la courbe (ASC) à l'équilibre et des valeurs de concentration maximale ( $C_{max}$ ) de saquinavir supérieures de 177 % et de 187 % à celles observées avec le saquinavir seul. L'ASC et les valeurs de  $C_{max}$  de la clarithromycine étaient environ 40 % plus élevées que celles observées avec la clarithromycine seule. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire lorsque les deux médicaments sont coadministrés pendant une période limitée aux doses/formulations étudiées. Il est possible que les observations émanant des études d'interactions médicamenteuses basées sur la présentation en capsule de gélatine molle ne soient pas représentatives des effets observés lors de l'utilisation de la gélule de gélatine dure de saquinavir. Les observations émanant des études d'interactions médicamenteuses menées avec le saquinavir seul peuvent ne pas être représentatives des effets observés avec le traitement par saquinavir/ritonavir. En cas de coadministration du saquinavir et du ritonavir, il faut tenir compte des effets potentiels du ritonavir sur la clarithromycine (voir rubrique ci-dessus, effets d'autres médicaments sur la clarithromycine).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse :

La sécurité de l'utilisation de la clarithromycine au cours de la grossesse n'a pas été établie. Compte tenu de résultats variables obtenus lors d'études chez l'animal et des données cliniques disponibles chez l'homme, la possibilité d'effets indésirables sur le développement embryofœtal ne peut être exclue. Certaines études observationnelles évaluant l'exposition à la clarithromycine pendant le premier et le deuxième trimestre ont rapporté un risque accru de fausse couche

comparativement à la non-utilisation d'antibiotiques ou à l'utilisation d'autres antibiotiques pendant la même période. Les études épidémiologiques disponibles sur le risque de malformations congénitales importantes lors de l'utilisation de macrolides incluant la clarithromycine pendant la grossesse fournissent des résultats contradictoires. Par conséquent, l'utilisation pendant la grossesse n'est pas recommandée sans avoir soigneusement évalué les bénéfices par rapport aux risques.

#### Allaitement :

La sécurité de l'utilisation de la clarithromycine pendant l'allaitement n'a pas été établie. La clarithromycine est excrétée dans le lait maternel en petites quantités. Il a été estimé qu'un nourrisson nourri exclusivement au sein recevrait environ 1,7 % de la dose maternelle de clarithromycine, ajustée en fonction du poids.

#### Fertilité :

Chez le rat, des études de fertilité n'ont pas mis en évidence d'effets délétères (voir rubrique 5.3).

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

Les effets de la clarithromycine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Avant de pratiquer ces activités, les patients doivent tenir compte du risque de survenue d'étourdissements, de vertige, de confusion et de désorientation associé à ce médicament.

### **4.8 Effets indésirables**

#### ***a. Résumé du profil de sécurité***

Les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement par la clarithromycine, dans les populations adulte et pédiatrique, sont les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées, vomissements et la dysgueusie. Ces réactions indésirables sont généralement d'intensité légère, et correspondent au profil de sécurité connu des antibiotiques macrolides (voir paragraphe b de la rubrique 4.8).

Dans les essais cliniques, on n'a observé aucune différence significative dans l'incidence de ces effets indésirables gastro-intestinaux entre la population de patients présentant des infections mycobactériennes préexistantes et celle ne présentant pas ces infections.

#### ***b. Résumé des effets indésirables sous forme de tableau***

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés avec la clarithromycine lors des essais cliniques et après la mise sur le marché ; les présentations suivantes sont concernées : comprimés à libération immédiate, granulés pour suspension orale, poudre pour solution injectable, comprimés à libération prolongée et comprimés à libération modifiée.

Les effets considérés comme ayant un lien au moins possible avec la clarithromycine sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, au moyen de la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  à  $< 1/1.000$ ), fréquence indéterminée (effets indésirables signalés après la mise sur le marché ; la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité, lorsque cette dernière pouvait être évaluée.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1.000$ à $< 1/100$	Fréquence indéterminée* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Cellulite <sup>1</sup> , candidose, gastroentérite <sup>2</sup> , infection <sup>3</sup> , infection vaginale	Colite pseudomembraneuse, érysipèle,
Affections hématologiques			Leucopénie, neutropénie <sup>4</sup> ,	Agranulocytose, thrombocytopénie

et du système lymphatique			thrombocythémie <sup>3</sup> , éosinophilie <sup>4</sup>	
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactoïde <sup>1</sup> , hypersensibilité	Réaction anaphylactique, œdème de Quincke
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie, diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques		Insomnies	Anxiété, nervosité <sup>3</sup>	Trouble psychotique, état de confusion <sup>5</sup> , dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucinations, rêves anormaux, manie
Affections du système nerveux		Dysgueusie, céphalées	Perte de connaissance <sup>1</sup> , dyskinésie <sup>1</sup> , étourdissements, somnolence <sup>5</sup> , tremblements	Convulsions, agueusie, parosmie, paresthésie, anosmie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige, troubles de l'audition, acouphène	Surdité
Affections cardiaques			Arrêt cardiaque <sup>1</sup> , fibrillation auriculaire <sup>1</sup> , allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, extrasystoles <sup>1</sup> , palpitations	Torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire
Affections vasculaires		Vasodilatation <sup>1</sup>		Hémorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme <sup>1</sup> , épistaxis <sup>2</sup> , embolie pulmonaire <sup>1</sup>	
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, vomissements, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales	Oesophagite <sup>1</sup> , reflux gastro-œsophagien <sup>2</sup> , gastrite, proctalgie <sup>2</sup> , stomatite, glossite, distension abdominale <sup>4</sup> , constipation, sécheresse buccale, éructations, flatulence	Pancréatite aiguë, coloration anormale de la langue, coloration anormale des dents
Affections hépatobiliaires		Résultats anormaux des tests de la fonction hépatique	Cholestase <sup>4</sup> , hépatite <sup>4</sup> , élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gamma-glutamyltransférase <sup>4</sup>	Insuffisance hépatique, ictère hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée, hyperhidrose	Dermatite bulleuse <sup>1</sup> , prurit, urticaire, éruption maculopapuleuse <sup>3</sup>	Réactions indésirables cutanées graves (SCAR) (p. ex. la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse associé à une éosinophilie et à des symptômes systémiques (DRESS)), acné
Affections musculo-squelettiques et			Spasmes musculaires <sup>3</sup> , rigidité musculosquelettique <sup>1</sup> ,	Rhabdomyolyse <sup>2,6</sup> , myopathie

systemiques			myalgies <sup>2</sup>	
Affections du rein et des voies urinaires			Augmentation de la créatininémie <sup>1</sup> , augmentation de l'urémie <sup>1</sup>	Insuffisance rénale, néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Phlébite au site d'injection <sup>1</sup>	Douleur au site d'injection <sup>1</sup> , inflammation au site d'injection <sup>1</sup>	Malaise <sup>4</sup> , pyrexie <sup>3</sup> , asthénie, douleur thoracique <sup>4</sup> , frissons <sup>4</sup> , fatigue <sup>4</sup>	
Investigations			Rapport albumine/globuline anormal <sup>1</sup> , élévation des taux sanguins de phosphatase alcaline <sup>4</sup> , élévation des taux sanguins de déshydrogénase lactique <sup>4</sup>	Augmentation du rapport international normalisé, allongement du temps de Quick, urines de couleur anormale

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

<sup>1</sup> Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation de poudre pour solution injectable

<sup>2</sup> Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation de comprimés à libération prolongée

<sup>3</sup> Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation de granulés pour suspension orale

<sup>4</sup> Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation de comprimés à libération immédiate

<sup>5,6</sup> Voir paragraphe c)

### **c. Description d'effets indésirables particuliers**

La phlébite au site d'injection, la douleur au site d'injection et l'inflammation au site d'injection sont spécifiques de la formulation intraveineuse de clarithromycine.

Pour certains des cas signalés de rhabdomyolyse, la clarithromycine avait été administrée simultanément à 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 signalés après la mise sur le marché lors de la coadministration de clarithromycine et de triazolam. Il est conseillé de surveiller le patient afin de détecter tout effet pharmacologique sur le SNC (voir rubrique 4.5).

Dans de rares cas, des comprimés à libération prolongée de clarithromycine ont été retrouvés dans les selles ; un grand nombre de ces patients présentaient des troubles anatomiques (notamment une iléostomie ou une colostomie) ou des troubles de la fonction gastro-intestinale, avec une durée réduite du transit GI. Dans plusieurs des cas signalés, des résidus de comprimés ont été retrouvés dans le contexte d'une diarrhée. Chez les patients pour lesquels des résidus de comprimés ont été retrouvés dans les selles et dont l'état ne s'améliore pas, il est recommandé de passer à une formulation différente de clarithromycine (p. ex. suspension) ou à un autre antibiotique.

Population particulière : Effets indésirables chez les patients immunodéprimés (voir paragraphe e)

### **d. Populations pédiatriques**

Des essais cliniques portant sur la clarithromycine sous forme de suspension pédiatrique ont été menés chez des enfants de 6 mois à 12 ans. L'utilisation de Heliclar 500 mg n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans.

On s'attend à ce que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants soient les mêmes que ceux observés chez les adultes.

#### **e. Autres populations particulières**

##### *Patients immunodéprimés*

Chez les patients atteints du SIDA et les autres patients immunodéprimés traités par des doses élevées de clarithromycine sur des périodes prolongées pour des infections mycobactériennes, il s'est souvent avéré difficile de distinguer les effets indésirables éventuellement associés à l'administration de la clarithromycine des signes sous-jacents du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou d'une maladie intercurrente.

Chez les patients adultes, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par des doses quotidiennes totales de 1.000 mg de clarithromycine étaient les suivants : nausées, vomissements, altération du goût, douleurs abdominales, diarrhée, éruption cutanée, flatulences, céphalées, constipation, troubles de l'audition, élévation des taux de Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) et de Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (SGPT). Parmi les autres effets peu fréquents figurent la dyspnée, les insomnies et la sécheresse buccale.

Chez ces patients immunodéprimés, on a évalué les paramètres de laboratoire en analysant les valeurs situées en dehors des niveaux correspondant à des anomalies graves (c.-à-d. les limites supérieures ou inférieures extrêmes) pour le test précisé. Sur la base de ces critères, environ 2 % à 3% des patients ayant reçu une dose quotidienne de 1.000 mg de clarithromycine ont présenté des taux anormalement élevés de SGOT et de SGPT, ainsi que des taux anormalement bas de globules blancs et de plaquettes. Un pourcentage plus faible de patients inclus dans ces deux groupes posologiques a également présenté une élévation des taux d'azote uréique sanguin.

##### 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](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto: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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

#### **4.9 Surdosage**

Les rapports indiquent que l'ingestion de quantités importantes de clarithromycine est susceptible d'induire des symptômes gastro-intestinaux. Après avoir pris 8 grammes de clarithromycine, un patient ayant des antécédents de trouble bipolaire a présenté une altération de l'état mental, un comportement paranoïaque, une hypokaliémie et une hypoxémie.

Les réactions indésirables accompagnant le surdosage doivent être traitées par un lavage gastrique et par des mesures de soutien. Comme avec d'autres macrolides, les taux sériques de clarithromycine ne devraient pas être modifiés de manière significative par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

#### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

### Propriétés générales

#### Classification ATC

Classe pharmacothérapeutique : Anti-bactériens à usage systémique, macrolides, code ATC : J01FA09.

#### Mécanisme d'action

La clarithromycine est un antibiotique appartenant au groupe des antibiotiques macrolides. Il exerce son activité antibactérienne en inhibant la synthèse intracellulaire des protéines des bactéries sensibles. Il se fixe sélectivement sur la sous-unité 50S des ribosomes bactériens et empêche ainsi la translocation des acides aminés activés.

La clarithromycine possède une activité bactéricide notable contre certaines souches bactériennes. Parmi ces microorganismes, on retrouve *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. pylori*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. avium* et *M. intracellulare*.

Le 14(R)-hydroxy métabolite de la clarithromycine, un produit du métabolisme de la substance mère, possède également une activité antimicrobienne. Le métabolite se révèle moins actif que la molécule mère vis-à-vis de la plupart des organismes, y compris *Mycobacterium spp.* Une exception est *Haemophilus influenzae* vis-à-vis duquel le métabolite est 1 à 2 fois plus actif que la substance d'origine. La clarithromycine combinée au métabolite a montré à la fois *in vitro* et *in vivo*, un effet additif ou synergique dépendant de la souche.

#### Relation PC/PD

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

Les concentrations de clarithromycine dans les amygdales et dans le tissu pulmonaire dans son ensemble, sont 2 à 6 fois supérieures à celles observées dans le sérum. Il n'y a pas de données sur la pénétration tissulaire après administration intraveineuse de clarithromycine chez l'homme. Les concentrations tissulaires et sériques observées dans les études d'Abbott avec des comprimés à libération immédiate sont présentées ci-dessous.

Concentration moyenne en Clarithromycine*		
Type de tissu	Tissu	Sérum
Amygdale	1,6 mcg/g	0,8 mcg/ml
Poumon	8,8 mcg/g	1,7 mcg/ml

\* 250mg 2 fois par jour

Des données supplémentaires ont démontré que la clarithromycine et la 14(R)-hydroxy-clarithromycine, le métabolite actif, sont fortement distribuées dans le tissu et les liquides pulmonaires humains, donnant des concentrations dans les macrophages alvéolaires significativement supérieures aux taux plasmatiques simultanés.

#### Eradication de *H. pylori*

Dans la bi-thérapie pour l'éradication de *H. pylori*, les taux plasmatiques de la clarithromycine et de la 14(R)-hydroxy-clarithromycine étaient augmentés par l'administration concomitante d'oméprazole. Les concentrations de la clarithromycine dans le tissu et le mucus gastrique étaient également augmentées par l'administration concomitante d'oméprazole (voir tableau ci-dessous).

Concentration moyenne en Clarithromycine *				
Substance	Antrum	Fundus	Mucus	Plasma
Clarithromycine	10,5 mcg/g	20,8 mcg/g	4,2 mcg/ml	3,8 mcg/ml
Clarithromycine + oméprazole	20,0 mcg/g	24,3 mcg/g	39,3 mcg/ml	4,2 mcg/ml

\* Concentrations 2 heures après la 13e dose – Une dose de 500 mg de clarithromycine, administrée toutes les 8 heures en combinaison avec 40 mg d'oméprazole par jour chez des patients sains.

L'activité bactéricide contre *Helicobacter pylori* est plus grande en milieu neutre qu'en milieu acide.

### Mécanisme de résistance

La résistance acquise aux macrolides chez *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* et *S. aureus* se fait principalement par l'intermédiaire d'un des deux mécanismes (c.-à-d. *erm* et *mef* ou *msr*).

La fixation ribosomiale de la substance antimicrobienne est empêchée par la méthylation du ribosome via une enzyme (*erm*). Alternativement, un mécanisme d'efflux (*mef* ou *msr*) peut empêcher la substance antimicrobienne d'atteindre sa cible ribosomiale en la pompant en dehors de la cellule.

Aucun mécanisme de résistance n'a été identifié chez *Moraxella* ni *Haemophilus spp.*

Les mécanismes de résistance aux macrolides ont la même efficacité vis-à-vis des macrolides à 14 ou 15 atomes de carbone, y compris l'érythromycine, la clarithromycine, la roxithromycine et l'azithromycine. Il n'existe pas de relation entre les mécanismes de résistance à la pénicilline et aux macrolides.

Il faut attirer l'attention sur la résistance croisée par l'intermédiaire de l'*erm* entre les macrolides comme la clarithromycine et les lincosamides comme la lincomycine et la clindamycine.

### Seuils des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen des antibiogrammes (EUCAST) pour la clarithromycine et sont énumérés ci-dessous:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx).

Pour des espèces données, la prévalence des taux de résistance acquise peut varier en fonction de la localisation géographique et en fonction du temps. Des informations régionales sur les résistances s'avèrent préférables, particulièrement lorsque l'on traite des infections sévères. En cas de nécessité, il faut rechercher l'avis d'un spécialiste lorsque la prévalence locale de résistance est telle que l'utilité d'un agent semble remise en question au moins dans certains types d'infections. Cependant, on n'a pas démontré de manière absolue que les taux de résistance *in vitro* traduisent un manque d'efficacité clinique dans les infections légères à modérées du tractus respiratoire communément acquises.

La clarithromycine a un effet marqué sur un large éventail de bactéries aérobies, anaérobies, Gram-positives, Gram-négatives et acido-résistantes.

L'activité de la 14(R)-hydroxy-clarithromycine contre *Haemophilus influenzae* est plus grande que celle de la clarithromycine. Des études effectuées *in vitro* ont suggéré une activité additive de la 14(R)-hydroxy-clarithromycine et de la molécule mère contre *Haemophilus influenzae*.

Catégorie 1: Organismes sensibles		
Gram-positif	Gram-négatif	Autres



<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus du groupe F</i>	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> § <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR) <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium chelonae</i> <i>Mycobacterium fortuitum</i> <i>Mycobacterium intracellulare</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b>Catégorie 2: Organismes pour lesquels une résistance acquise pourrait être un problème #</b>		
<i>Staphylococcus aureus</i> (résistant ou sensible * à la méthicilline) + <i>Staphylococcus coagulase</i> négatif + <i>Streptococcus pneumoniae</i> *+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Streptocoques groupe B, C, G</i> <i>Streptococcus spp.</i>		
<b>Catégorie 3: Organismes avec une résistance intrinsèque</b>		
Entérobactéries		
Bacilles Gram-négatifs ne fermentant pas le lactose		
* Indique les espèces contre lesquelles l'efficacité a été démontrée par des recherches cliniques (si sensible)		
§ concentrations critiques pour les macrolides et les antibiotiques apparentés ont été définies en catégorisant le type sauvage d' <i>H. influenzae</i> en tant qu'intermédiaire		
+ Indique les espèces pour lesquelles un taux élevé de résistance a été observé (c.-à-d. supérieur à 50%) dans une ou plusieurs zones/pays/régions de l'UE.		
# ≥ 10% de résistance dans au moins 1 pays de l'Union européenne		

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Quand la clarithromycine est prise par voie orale, elle est facilement et rapidement résorbée. La biodisponibilité absolue est d'environ 50 %.

La résorption n'est pas influencée par la prise de nourriture.

A une dose de 250 mg, 2 fois par jour, des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre (C<sub>max</sub>) sont obtenues dans les 2 à 3 jours et sont de 1 mcg/ml pour la clarithromycine et de 0,6 mcg/ml pour la 14-OH clarithromycine.

À une dose de 500 mg, 2 fois par jour, elles sont respectivement de 2,7 à 2,9 mcg/ml et de 0,88 à 0,83 mcg/ml.

### Distribution

*In vitro* : des résultats d'études *in vitro* ont montré que la liaison protéique de la clarithromycine dans le plasma humain avoisinait environ 70 % aux concentrations de 0,45 - 4,5 mcg/ml. Une diminution de la liaison à 41% à 45,0 mcg/ml a suggéré que les sites de liaison pourraient être saturés, mais ceci n'est survenu qu'à des concentrations dépassant de loin les doses thérapeutiques.

*In vivo* : La clarithromycine est distribuée dans tous les tissus à des concentrations multiples des supérieures aux taux sanguins, sauf dans le système nerveux central. Les plus fortes concentrations en clarithromycine se retrouvent dans le foie et le tissu pulmonaire où le rapport tissu/taux plasmatique peut atteindre 10 à 20.

### Biotransformation

La clarithromycine est métabolisée dans le foie (cytochrome p450). Trois métabolites sont connus: la N-desméthylclarithromycine, la descladinosylclarithromycine et la 14-OH clarithromycine.

Chez l'homme, la 14-OH clarithromycine, métabolite majeur de la clarithromycine, est microbiologiquement active, mais toutefois, moins que la molécule mère, excepté pour *Haemophilus influenzae*, pour lequel une activité double est obtenue *in vitro*.

Des pics plasmatiques pour ce métabolite de 0,5 mcg/ml et de 1,2 mcg/ml sont respectivement obtenus après des doses orales uniques de 250 et 1.200 mg de clarithromycine.

À l'état d'équilibre, les taux en 14-OH clarithromycine ne montent pas proportionnellement avec la dose de clarithromycine et les demi-vies des 2 substances ont tendance à s'allonger à des doses plus fortes.

La pharmacocinétique non linéaire de la clarithromycine et la diminution de la formation du 14-OH métabolite et des produits de la N-déméthylation à des doses plus élevées, démontrent que le métabolisme de la clarithromycine atteint la saturation aux doses élevées.

### **Elimination**

La demi-vie d'élimination de la clarithromycine est dépendante de la dose et est de plus de 2 heures.

À l'état d'équilibre après administration orale de 250 mg, 2 fois par jour, la demi-vie est de 3 - 4 heures pour la clarithromycine et de 5 - 6 heures pour son métabolite.

Après des doses de 500 mg, elle est respectivement de 4,5 - 4,8 heures et de 6,9 à 8,7 heures.

Chez l'homme, à des doses uniques de 250 mg et de 1.200 mg de clarithromycine, l'excrétion urinaire était de 37,9 % à 46,0 % et l'élimination fécale de 40,2 % à 29,1 % des doses.

Les demi-vies d'élimination s'allongent à ces doses élevées lorsqu'elles sont comparées à celles observées aux doses classiques chez les sujets normaux.

Les concentrations plus élevées en clarithromycine et les demi-vies d'élimination allongées à ces doses sont cohérentes avec la non-linéarité connue dans la cinétique de la clarithromycine.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans des études de doses répétées, la toxicité de la clarithromycine était liée à la dose et à la durée du traitement. Le premier organe cible était le foie, et ce dans toutes les espèces, avec survenue de lésions hépatiques après 14 jours chez les chiens et les singes. Les taux d'exposition systémique associés à cette toxicité sont inconnus, mais les doses toxiques en mg/kg étaient supérieures à la dose recommandée pour le traitement du patient.

On n'a pas observé de preuve de potentiel mutagène de la clarithromycine dans une série de tests in vitro et in vivo.

Des études sur la fertilité et la reproduction chez les rats n'ont pas montré d'effets secondaires. Des études de tératogénicité chez des rats [Wistar (p.o.) et Sprague-Dawley (p.o. et i.v.)] des lapins blancs de Nouvelle-Zélande et des singes Cynomolgus n'ont pas permis de démontrer une quelconque tératogénicité de la clarithromycine.

Cependant, une étude similaire ultérieure chez des rats Sprague-Dawley a indiqué une faible incidence (6%) d'anomalies cardiovasculaires, qui semblaient être dues à l'expression spontanée de changements génétiques. Deux études sur des souris ont révélé une incidence variable (3-30%) de fentes palatines, et on a observé chez des singes une perte embryonnaire, mais seulement à des doses qui étaient clairement toxiques pour les mères.

On n'a pas rapporté d'autres constatations toxicologiques considérées comme significatives par rapport à la dose recommandée pour le traitement du patient.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Noyau du comprimé : Croscarmellose de Sodium type A – Cellulose Microcristalline – Dioxyde de Silice - Povidone - Acide stéarique – Stéarate de Magnésium – Talc

Enrobage : Hypromellose – Propylène Glycol - Sorbitan Monooléate - Hydroxypropylcellulose – Dioxyde de Titane - Vanilline – Acide Sorbique – Colorant jaune (Jaune de Quinoléine) laque aluminique (E104)

### **6.2 Incompatibilités**

RCP  
Heliclar 500 mg

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver à température ambiante (15-30°C) et à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Boîte de 21 ou de 42 comprimés en plaquette PVC/PVDC.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

Viatrix Healthcare  
Terhulpsessesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE: BE173451

LU: 1996060325

- 0221291 : 1\*21 CPR.SS BLIST.
- 0221306 : 1\*42 CPR.SS BLIST.

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

26/02/1996

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

06/2024

Date d'approbation : 07/2024