

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Biclar Uno 500 mg comprimés à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient 500 mg de clarithromycine.

Excipients à effet notoire : lactose et sodium.

Chaque comprimé contient 115 mg de lactose monohydraté et 15,3 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à libération modifiée.

Comprimé jaune et oblong à libération modifiée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Biclar Uno est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans pour le traitement des infections suivantes provoquées par des microorganismes sensibles (voir la rubrique 5.1) :

- Infections des voies respiratoires inférieures, par exemple bronchite et pneumonie (voir la rubrique 4.4).
- Infections des voies respiratoires supérieures, par exemple sinusite et pharyngite.
- Infections de la peau et des tissus mous, par exemple folliculite, cellulite et érysipèle (voir la rubrique 4.4).

Veuillez tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibiotiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes : La posologie habituelle recommandée de Biclar Uno 500 mg chez l'adulte est de un comprimé à libération modifiée de 500 mg par jour, à prendre avec de la nourriture. Dans les infections plus sévères, la posologie peut être augmentée à deux comprimés à libération modifiée de 500 mg, à prendre en une seule prise quotidienne. La dose doit être prise à la même heure chaque jour.

Les comprimés doivent être avalés entiers.

La durée habituelle du traitement est de 6 à 14 jours.

Population pédiatrique

Enfants de plus de 12 ans : Mêmes recommandations que pour les adultes.

Enfants de moins de 12 ans : L'utilisation de Biclar Uno 500 mg n'a pas été étudiée chez les enfants de moins de 12 ans. 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 Biclar Uno 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).

Patients atteints d'insuffisance rénale : Chez les patients en insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine inférieure à 30 ml/min), la posologie habituellement recommandée est de 250 mg une fois par jour. Les comprimés à libération modifiée n'étant pas sécables les comprimés de Biclar à libération immédiate seront plutôt utilisés chez ces patients. Dans le cas d'une infection sévère, la posologie recommandée est de 1 comprimé à 500 mg à libération modifiée une fois par jour.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale modérée (clairance de créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min).

La durée habituelle du traitement est de 6 à 14 jours. Chez ces patients, le traitement ne sera pas prolongé de plus de 14 jours.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité avérée aux antibiotiques de type macrolides ou un des excipients 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 terfénaire, 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 ticagrelor, l'ivabradine ou la ranolazine est contre-indiquée.

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

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

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

La clarithromycine ne doit pas être administrée à des patients présentant des déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie ou hypomagnésémie, en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT) (voir la rubrique 4.4).

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

La clarithromycine est contre-indiquée 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 de la colchicine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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 la clarithromycine ; la sévérité peut varier d'une forme légère à une forme menaçant le pronostic vital.

Des cas de diarrhée associée à *Clostridioïdes 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 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 sublinguale (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 pouvant induire 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, le syndrome de Lyell, 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. 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.

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 possibilité d'une résistance croisée entre la clarithromycine et d'autres macrolides, ainsi qu'avec la lincomycine et la clindamycine.

Excipients

Chaque comprimé contient 115 mg de lactose monohydraté. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Chaque comprimé contient 15,3 mg de sodium (0,665 mmol). La prise de deux comprimés à libération modifiée une fois par jour résulte dans une quantité de sodium absorbée totale de 30,6 mg. Cela équivaut à 1,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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.

Alcaloïdes de l'ergot

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 aigüe 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 des alcaloïdes de l'ergot est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Midazolam par voie orale

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

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, telle que les comprimés à libération immédiate de Biclar, ou les suspensions pédiatriques de Biclar (il est possible que toutes les présentations ne soient pas commercialisées).

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 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 terfénadine 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 lomitapide 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.

Hypoglycémiant oraux/Insuline

Avec certains médicaments hypoglycémiant 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_{0-24} 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 triazolam 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 sont pas métabolisées par le CYP3A (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 tout effet pharmacologique 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.

Des cas d'interactions médicamenteuses entre les inhibiteurs du CYP3A (notamment la clarithromycine) et la cyclosporine, le tacrolimus, la méthylprednisolone, la vinblastine et le cilostazol ont été rapportés spontanément ou ont fait l'objet de publications.

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 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

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 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)-hydroxycarithromycine, 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, telle que les comprimés à libération immédiate de Biclar ou les suspensions pédiatriques de Biclar (il est possible que toutes les présentations ne soient pas commercialisées). 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 non renforcé 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, les études de fertilité n'ont pas révélé de signes 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 ≥1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥1/1.000 à < 1/100	Fréquence indéterminée * (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Cellulite ¹ , candidose, gastroentérite ² , infection ³ , infection vaginale	Colite pseudomembraneuse, érysipèle
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie, neutropénie ⁴ , thrombocythémie ³ , éosinophilie ⁴	Agranulocytose, thrombocytopenie
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactoïde ¹ , hypersensibilité	Réaction anaphylactique, œdème de Quincke
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie, diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques		Insomnies	Anxiété, nervosité ³ ,	Trouble psychotique, dépression, état de confusion ⁵ , dépersonnalisation, désorientation, hallucinations, rêves anormaux, manie
Affections du système nerveux		Dysgueusie, céphalées	Perte de connaissance ¹ , dyskinésie ¹ , étourdissements, somnolence ⁵ , tremblements	Convulsions, agueusie, parosmie, paresthésie, anosmie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige, troubles de l'audition, acouphène	Surdité
Affections cardiaques			Arrêt cardiaque ¹ , fibrillation auriculaire ¹ , allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, extrasystoles ¹ , palpitations	Torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire
Affections vasculaires		Vasodilatation ¹		Hémorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme ¹ , épistaxis ² , embolie pulmonaire ¹	
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, vomissements, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales	Oesophagite ¹ , reflux gastro-œsophagien ² , gastrite, proctalgie ² , stomatite, glossite, distension abdominale ⁴ , 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 ⁴ , hépatite ⁴ , élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gamma-glutamyltransférase ⁴	Insuffisance hépatique, ictère hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée, hyperhidrose	Dermatite bulleuse ¹ , prurit, urticaire, éruption maculopapuleuse ³	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 systémiques			Spasmes musculaires ³ , rigidité musculosquelettique ¹ , myalgies ²	Rhabdomyolyse ^{2,6} myopathie
Affections du rein et des voies urinaires			Augmentation de la créatininémie ¹ , augmentation de l'urémie ¹	Insuffisance rénale, néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Phlébite au site d'injection ¹	Douleur au site d'injection ¹ , inflammation au site d'injection ¹	Malaise ⁴ , pyrexie ³ , asthénie, douleur thoracique ⁴ , frissons ⁴ , fatigue ⁴	
Investigations			Rapport albumine/globuline anormal ¹ , élévation des taux sanguins de phosphatase alcaline ⁴ , élévation des taux sanguins de déshydrogénase lactique ⁴	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.

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

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

³ Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation de granulés pour suspension orale

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

^{5,6}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. Les enfants de moins de 12 ans doivent donc utiliser la clarithromycine sous forme de suspension pédiatrique. 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, Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase élévation des taux de (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
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@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

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

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 plusieurs 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 mère. 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. Les concentrations tissulaires et sériques observées dans les études d'Abbott avec des comprimés à libération immédiate (LI) sont présentées ci-dessous.

Concentration moyenne en Clarithromycine (250mg 2 fois par jour)		
Type de tissu	Tissu	Sérum
Amygdale	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Poumon	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

La pharmacocinétique des comprimés de clarithromycine à libération modifiée (LM) administrés par voie orale a été étudiée chez des humains adultes (voir section 5.2) et comparée avec les comprimés LI de clarithromycine de 250 mg et de 500 mg. On a constaté que l'importance de l'absorption – aire sous la courbe (ASC) – était comparable lorsque des doses quotidiennes totales équivalentes étaient administrées. On peut supposer que des ASC équivalentes produisent des taux tissulaires comparables à ceux observés avec les comprimés LI de clarithromycine.

Dans une étude chez des volontaires sains, il a été montré que les concentrations de clarithromycine dans le liquide interstitiel épithélial (LIE) après administration de la formulation LM se sont maintenues au-dessus de 1 µg/ml pendant 24 heures et au-dessus de 10 µg/ml pendant plus de 18 heures. Chez la plupart des sujets, les concentrations de clarithromycine dans le LIE étaient environ 30 fois plus élevées que celles dans le plasma et le ratio apparaissait indépendant de la formulation et du moment de l'évaluation. Un pic de concentration tissulaire supérieur à 40 µg/ml a été observé pour la formulation LM, démontrant une absorption importante de clarithromycine dans le tissu pulmonaire. Cette concentration dépasse largement les valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) de tous les pathogènes respiratoires habituellement contractés.

La clarithromycine s'est fortement accumulée dans les macrophages alvéolaires (MA) avec des niveaux MA environ 100 à 600 fois supérieurs à ceux du plasma et 4 à 18 fois plus élevés que ceux dans le LIE chez la plupart des sujets. Alors que les concentrations de 14 (R)-hydroxy-clarithromycine dans les MA n'étaient pas quantifiables chez certains sujets et étaient plutôt variables, les taux MA étaient en général comparables pour les comprimés LM et LI. Les concentrations dans les MA étaient supérieures à celles dans le plasma mais l'accumulation était moins importante pour le métabolite que pour la clarithromycine originale.

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.

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

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.

La prévalence des taux de résistance acquise peut varier en fonction de la localisation géographique et en fonction du temps pour des espèces données. 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.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La cinétique comparant l'administration orale de clarithromycine à libération modifiée a été étudiée chez les adultes humains et comparée aux comprimés de clarithromycine 250 et 500 mg à libération immédiate. Le taux d'absorption était équivalent après l'administration de doses journalières totales équivalentes. La biodisponibilité absolue est d'environ 50 %. Quasi aucune accumulation imprévue n'a été observée et la disposition métabolique restait inchangée chez toute espèce après de multiples doses. Sur base des taux d'absorption équivalents, les données *in vitro* et *in vivo* suivantes sont applicables sur la formulation à libération modifiée.

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 µg/ml. Une diminution de la liaison à 41% à 45,0 µg/ml a suggéré que les sites de liaison puissent être saturés, mais ceci n'est survenu qu'à des concentrations dépassant de loin les doses thérapeutiques.

In vivo : Les taux de clarithromycine dans tous les tissus, sauf dans le système nerveux central, étaient plusieurs fois supérieurs au taux circulant. Les plus fortes concentrations se retrouvent dans le foie et le tissu pulmonaire où le rapport tissu/taux plasmatique peut atteindre 10 à 20.

Le comportement pharmacocinétique de la clarithromycine est non linéaire. Chez les patients nourris, après administration d'une dose journalière de 500 mg de clarithromycine à libération modifiée, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre pour la clarithromycine et son métabolite actif, la 14-hydroxy clarithromycine, étaient respectivement de 1,3 µg/ml et 0,48 µg/ml. Après augmentation de la dose à 1.000 mg par jour, ces concentrations à l'état d'équilibre étaient respectivement de 2,4 µg/ml et 0,67 µg/ml. La métabolisation a lieu dans le foie, impliquant le cytochrome P450. Trois métabolites sont connus : la N-desméthyl clarithromycine, la descladinosylclarithromycine et la 14-hydroxy clarithromycine. Les demi-vies d'élimination de la clarithromycine et de son métabolite sont respectivement égales à environ 5,3 et 7,7 heures. Les demi-vies d'élimination apparentes de tant la clarithromycine et la 14-hydroxy clarithromycine ont tendance à s'allonger à des doses plus élevées.

L'excrétion urinaire était d'environ 40 % de la dose de clarithromycine. L'élimination fécale était d'environ 30 %.

5.3 Données de sécurité précliniques

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 indésirables.

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 :
Acide citrique anhydre (E330)
Alginate de Sodium (E401)
Alginate de Sodium et Calcium
Lactose monohydrate
Povidone K30
Talc (E553b)
Acide stéarique
Stéarate de Magnésium

Solution d'enrobage :
Hypromellose
Macrogol (400)
Macrogol (8000)
Dioxyde de Titane (E171)
Acide Sorbique (E200)
Jaune de Quinoléine laque aluminique (E104)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

La durée de conservation est de 3 ans pour des plaquettes en PVC/PVDC.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Boîte de 5, 10 ou de 20 comprimés en plaquettes.
Les plaquettes sont en PVC/PVDC et sont soudées à la chaleur à de l'aluminium 20 microns, et emballés en boîtes de carton contenant une notice.

Des emballages de 20 comprimés sont également disponibles en présentation avec double (2 comprimés) poche de plaquette, où 2 comprimés à libération modifiée sont à prendre en tant qu'une prise journalière.

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 Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

RCP
Biclar Uno 500 mg

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE: BE187144

LU: 2005106594

- 0409493 : 1*5 CPR. SS. BLIST.
- 0409509 : 1*10 CPR. SS. BLIST.
- 0409512 : 1*20 CPR. SS. BLIST.

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

Première date d'autorisation : 2 décembre 1997

Dernière date du renouvellement : 10 décembre 2006

10. DATE DE DERNIERE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du texte : 06/2024

Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 07/2024