

## 10. Résumé des Caractéristiques du Produit

**10.1 Noms de médicament : CLARIKAM 500** (Comprimés de Clarithromycine BP 500 mg)

### 10.2 Composition qualitative et quantitative :

Chaque comprimé pelliculé contient :

Clarithromycine BP.....500 mg

Excipients.....QS

Colorants approuvés sont utilisée.

N° de Série	Ingrédients	Spécification	Libellé de l'étiquette / Comprimé (En mg)	Excédents ajoutés (En %)	Qté. / Comprimé (En mg)	Raison de la fonction
<b>a) Mélange à sec</b>						
1.	Clarithromycine	BP	500,000	ND	500,000	Médicament
2.	Hydrogénophosphate de calcium dihydraté	BP	ND	ND	41,920	Diluant
3.	Lactose monohydraté	BP	ND	ND	72,980	Diluant
4.	Croscarmellose sodique	BP	ND	ND	5,960	Désintégrant
<b>b) Préparation d'agent de liaison</b>						
5.	Amidon de maïs	BP	ND	ND	35,000	Lieur
6.	Povidone (K 30)	BP	ND	ND	3,500	Lieur
7.	Hydroxybenzoate de méthyle	BP	ND	ND	0,420	Conservateur
8.	Hydroxybenzoate de propyle	BP	ND	ND	0,220	Conservateur
9.	Eau purifiée	BP	ND	ND	---	Véhicule
<b>c) Lubrification</b>						
10.	Laurylsulfate de sodium	BP	ND	ND	2,980	Lubrifiant
11.	Stéarate de magnésium	BP	ND	ND	7,020	Lubrifiant
12.	Croscarmellose sodique	BP	ND	ND	10,000	Désintégrant
<b>Poids moyen d'un comprimé non enrobé (en mg)</b>					<b>680,00</b>	
<b>d) Pellicule d'enrobage</b>						
13.	Hypromellose (15 CPS)	BP	ND	ND	5,000	Formateur de film
14.	Talc purifié	BP	ND	ND	3,400	Anti-adhérent
15.	Tartrazine supra	Inteme	ND	ND	0,100	Couleur
16.	Dioxyde de titane	BP	ND	ND	1,000	Opacifiant
17.	Macrogol-6000	BP	ND	ND	0,500	Plastifiant
18.	Eau purifiée	BP	ND	ND	--	Véhicule
<b>Poids moyen d'un comprimé pelliculé (en mg)</b>					<b>690,00</b>	

### 10.3 Forme pharmaceutique : Comprimés pelliculés

**Description:** Comprimé pelliculé de couleur jaune, en forme de capsule, biconvexe, avec une ligne de fracture sur un côté et lisse de l'autre.

## 10.4 Données cliniques

### 10.4.1 Indications thérapeutiques

**CLARIKAM 500** (Comprimés de Clarithromycine BP 500 mg) est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour le traitement des infections bactériennes suivantes –

- Exacerbation bactérienne aiguë de la bronchite chronique
- Pneumonie communautaire légère à modérée.
- Sinusite bactérienne aiguë
- Pharyngite bactérienne.
- Infections de la peau et des tissus mous de gravité légère à modérée, telles que la folliculite, la cellulite et l'érysipèle

### 10.4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Patients présentant des infections des voies respiratoires / de la peau et des tissus mous.

*Adultes* : La dose habituelle est de 250 mg deux fois par jour bien qu'elle puisse être augmentée à 500 mg deux fois par jour en cas d'infection grave. La durée habituelle du traitement est de 6 à 14 jours.

*Enfants de plus de 12 ans* : Comme pour les adultes.

*Enfants de moins de 12 ans* :

L'utilisation des Comprimés de Clarithromycine 500 mg n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans. Les essais cliniques ont été menés avec la suspension pédiatrique de clarithromycine chez des enfants âgés de 6 mois à 12 ans. Par conséquent, les enfants âgés de moins de 12 ans doivent utiliser la suspension pédiatrique de clarithromycine (granules pour suspension orale).

La clarithromycine peut être administrée sans égard aux repas étant donné que la nourriture n'affecte pas le degré de biodisponibilité.

Éradication d'*H. pylori* chez les patients souffrant d'ulcère duodéal (adultes)

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

#### Tri thérapie

La clarithromycine (500 mg) deux fois par jour et 30 mg de lansoprazole deux fois par jour doivent être administrés avec 1000 mg d'amoxicilline deux fois par jour.

#### Tri thérapie

La clarithromycine (500 mg) deux fois par jour et 30 mg de lansoprazole deux fois par jour doivent être administrés avec 400 mg de métronidazole deux fois par jour.

#### Tri thérapie

La clarithromycine (500 mg) deux fois par jour et 40 mg d'oméprazole par jour doivent être administrés avec 1000 mg d'amoxicilline deux fois par jour ou 400 mg de métronidazole deux fois par jour.

#### Tri thérapie

La clarithromycine (500 mg) deux fois par jour et 20 mg d'oméprazole par jour doivent être administrés avec 1000 mg d'amoxicilline deux fois par jour.

*Personnes âgées* : Comme pour les adultes.

*Insuffisance rénale* :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale et une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, la dose de clarithromycine doit être réduite de moitié, c.-à-d. 250 mg une fois par jour, ou 250 mg deux fois par jour dans les infections plus graves. Le traitement ne doit pas être poursuivi au-delà de 14 jours chez ces patients.

Mode d'administration

Les Comprimés de Clarithromycine doivent être administrés en une dose unique quotidienne. Les comprimés peuvent être pris avec de la nourriture.

**10.4.3 Contre-indications**

**CLARIKAM 500** (Comprimés de Clarithromycine BP 500 mg) est contre-indiqué chez les personnes

- Hypersensibilité aux antibiotiques macrolides ou à l'un des excipients.
- L'administration concomitante de clarithromycine et d'alcaloïdes de l'ergot (p.ex. ergotamine ou dihydroergotamine) est contre-indiquée car cela peut entraîner une toxicité liée à l'ergot.
- L'administration concomitante de clarithromycine et de midazolam par voie orale est contre-indiquée.
- L'administration concomitante de clarithromycine et d'astémizole, de cisapride, de dompéridone, de pimozide et de terfénaire est contre-indiquée car cela peut provoquer un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, notamment une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes.
- La clarithromycine ne doit pas être administrée à des patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT (allongement congénital ou acquis documenté de l'intervalle QT) ou d'arythmie cardiaque ventriculaire, y compris des torsades de pointes.
- L'administration concomitante avec du ticagrélor ou de la ranolazine est contre-indiquée.
- La clarithromycine ne doit pas être utilisée en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) qui sont largement métabolisés par le CYP3A4 (lovastatine ou simvastatine), en raison du risque accru de myopathie, y compris de rhabdomyolyse.
- Comme avec les autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, la Clarithromycine ne doit pas être utilisée chez des patients prenant de la colchicine.
- La clarithromycine ne doit pas être administrée à des patients souffrant de troubles électrolytiques (hypokaliémie ou hypomagnésémie, en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT).
- La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez des patients qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère en association avec une insuffisance rénale.
- L'administration concomitante de clarithromycine et de lomitapide est contre-indiquée.

**10.4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières**

- L'utilisation de tout médicament antimicrobien, telle que la clarithromycine, pour traiter une infection à *H. pylori* peut mener à des organismes résistants aux médicaments.
- Le médecin ne doit pas prescrire la clarithromycine aux femmes enceintes sans peser soigneusement les avantages et les risques qui y sont associés, en particulier pendant les trois premiers mois de la grossesse.
- La clarithromycine est principalement métabolisée par le foie. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de cet antibiotique à des patients présentant une fonction hépatique altérée.

- Il faut également faire preuve de prudence lors de l'administration de clarithromycine à des patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.
- Des cas de dysfonctionnement hépatique, notamment une augmentation des enzymes hépatiques, et de d'hépatite hépatocellulaire et / ou cholestatique, avec ou sans jaunisse, ont été rapportés avec la clarithromycine. Ce dysfonctionnement hépatique peut être grave et est généralement réversible. Des cas d'insuffisance hépatique fatale ont été rapportés. Certains patients peuvent avoir eu une maladie hépatique préexistante ou peuvent avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques. Les patients devraient être avisés d'arrêter le traitement et de contacter leur médecin si des signes et symptômes de la maladie hépatique se développent tels que anorexie, jaunisse, urine foncée, prurit ou abdomen sensible.
- Une colite pseudomembraneuse a été rapportée avec presque tous les agents antibactériens, notamment les macrolides, et peut varier en termes de gravité, allant de légère à potentiellement mortelle. Une diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) a été rapportée avec l'utilisation de presque tous les agents antibactériens, y compris la clarithromycine, et peut varier en termes de gravité, allant d'une diarrhée légère à une colite fatale. Le traitement avec des agents antibactériens modifie la flore normale du côlon, ce qui pourrait conduire à la prolifération de *C. difficile*. Une DACD doit être considérée chez tous les patients qui présentant une diarrhée suivant l'utilisation d'un antibiotique. Un antécédent médical soigneux est nécessaire car il a été rapporté que la DACD se produit plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens. Par conséquent, l'arrêt du traitement par clarithromycine doit être envisagé indépendamment de l'indication. Des tests microbiens doivent être effectués et un traitement adéquat doit être initié. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme doivent être évités.
- Il y a eu des rapports post-commercialisation d'une toxicité liée à la colchicine lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine et de colchicine, en particulier chez les personnes âgées, certaines toxicités s'étant produites chez des patients présentant une insuffisance rénale. Des décès ont été rapportés chez certains de ces patients. L'administration concomitante de clarithromycine et de colchicine est contre-indiquée.
- Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de triazolobenzodiazépines, telles que le triazolam et le midazolam administré par voie intraveineuse ou oromucosale.
- **Événements cardiovasculaires**
- L'allongement de l'intervalle QT, reflétant les effets sur la repolarisation cardiaque et conférant un risque de développer une arythmie cardiaque et des *torsades de pointes*, ont été observés chez des patients traités avec des macrolides, notamment la clarithromycine. En raison du risque accru d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires (incluant les *torsades de pointes*), l'utilisation de la clarithromycine est contre-indiquée : chez les patients prenant de l'astémizole, du cisapride, de la dompéridone, du pimozide et de la terfénadine ; chez les patients souffrant d'hypokaliémie ; et chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT ou d'arythmie cardiaque ventriculaire.
- De plus, la clarithromycine doit être utilisée avec prudence dans les cas suivants :

- • Patients souffrant de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque grave, de troubles de la conduction ou de bradycardie cliniquement pertinente ;
- • Patients prenant en concomitance d'autres médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT, autre que ceux qui sont contre-indiqués.
- Les études épidémiologiques portant sur le risque d'effets cardiovasculaires indésirables liés aux macrolides ont démontré des résultats variables. Certaines études observationnelles ont identifié un risque à court terme rare d'arythmie, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire associé aux macrolides, y compris clarithromycine. Il convient de prendre en compte ces résultats et les avantages du traitement lors de la prescription de clarithromycine.
- **Pneumonie** : Compte tenu de l'émergence de *Streptococcus pneumoniae* résistant aux macrolides, il est important que des tests de sensibilité soient réalisés lors de la prescription de clarithromycine pour la pneumonie communautaire. En cas de pneumonie nosocomiale, la clarithromycine doit être utilisée en combinaison avec d'autres antibiotiques appropriés.
- **Infections de la peau et des tissus mous de gravité légère à modérée** : Ces infections sont plus fréquemment causées par *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*, qui peuvent tous deux être résistants aux macrolides. Par conséquent, il est important que des tests de sensibilité soient effectués. Lorsque les antibiotiques bêta-lactamines ne peuvent pas être utilisés (p.ex. en raison d'une allergie), d'autres antibiotiques, tels que la clindamycine, peuvent être le médicament de premier choix. Actuellement, il est considéré que les macrolides ne jouent un rôle que dans certaines infections de la peau et des tissus mous, telles que celles causées par *Corynebacterium minutissimum*, l'acné vulgaris et l'érysipèle, et dans les situations où un traitement par pénicilline ne peut être utilisé.
- En cas de réactions d'hypersensibilité aiguë graves, telles que l'anaphylaxie, et des effets indésirables cutanés graves (p.ex., pustulose exanthématique généralisée aiguë (AGEP), syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)), le traitement par clarithromycine doit être arrêté immédiatement et un traitement approprié doit être initié d'urgence.
- La clarithromycine doit être utilisée avec prudence en cas d'administration concomitante avec des médicaments qui induisent l'enzyme du cytochrome CYP3A4.
- **Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)** : L'utilisation concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée. Il faut faire preuve de prudence lors de la prescription de clarithromycine avec d'autres statines. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients prenant de la clarithromycine et des statines. Les patients doivent être surveillés pour les signes et symptômes de myopathie.
- Dans les situations où l'utilisation concomitante de la clarithromycine et des statines ne peut être évitée, il est recommandé de prescrire la plus faible dose autorisée de la statine. L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme du CYP3A (p.ex. fluvastatine) peut être envisagée.

- **Hypoglycémiantes oraux / Insuline** : L'utilisation concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiantes oraux (tels que les sulfonurées) et / ou d'insuline peut provoquer une hypoglycémie importante. La surveillance soignée du glucose est recommandée.
- **Anticoagulants oraux** : Il existe un risque d'hémorragie grave et d'élévations significatives du Rapport International Normalisé (RIN) et du temps de prothrombine lorsque la clarithromycine est co-administrée avec la warfarine. Le RIN et le temps de prothrombine doivent être fréquemment surveillés lorsque les patients reçoivent de la clarithromycine et des anticoagulants oraux en concomitance.
- Il faut faire preuve de prudence lorsque la clarithromycine est co-administrée avec des anticoagulants oraux à action directe, comme le rivaroxaban et l'apixaban, en particulier chez les patients présentant un risque élevé d'hémorragie.
- Comme avec les autres antibiotiques, l'utilisation à long terme peut entraîner une colonisation avec un nombre accru de bactéries et de champignons non sensibles. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être institué.
- Il faut prêter attention à la possibilité d'une résistance croisée entre la clarithromycine et d'autres macrolides, ainsi que la lincomycine et la clindamycine.

#### **10.4.5 Interactions médicamenteuses et autres interactions**

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

Les médicaments qui sont des inducteurs du CYP3A (p.ex. rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis) peuvent induire le métabolisme de la clarithromycine. Cela peut entraîner des concentrations sous-thérapeutiques de clarithromycine menant à une efficacité réduite. De plus, il pourrait être nécessaire de surveiller les concentrations plasmatiques de l'inducteur du CYP3A, qui pourraient être augmentés en raison de l'inhibition du CYP3A par la clarithromycine (voir également la notice de l'inducteur du CYP3A4 administré). L'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine a provoqué une augmentation de la rifabutine et une diminution des taux sériques de clarithromycine accompagnée d'un risque accru d'uvéite.

Il est connu ou suspecté que les médicaments suivants affectent les concentrations de clarithromycine en circulation. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de clarithromycine ou d'envisager d'autres traitements.

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

Les inducteurs puissants du système de 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, en conséquence, abaisser les concentrations plasmatiques de clarithromycine, tout en augmentant celles de 14-OH-clarithromycine, un métabolite qui est également microbiologiquement actif. Étant donné que les activités microbiologiques de la clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine sont différentes pour les différentes bactéries, l'effet thérapeutique prévu pourrait être altéré lors de l'administration concomitante de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques.

##### **Étravirine**

L'exposition à la clarithromycine était réduite par l'étravirine ; cependant, les concentrations du métabolite actif, 14-OH-clarithromycine, ont augmenté. Étant donné que 14-OH-clarithromycine a une activité réduite contre le complexe Mycobacterium avium (MAC), l'ensemble de l'activité contre ce pathogène peut être altéré ; par conséquent, il faut envisager des alternatives à la clarithromycine pour le traitement du MAC.

### **Fluconazole**

L'administration concomitante de fluconazole à raison de 200 mg par jour et de clarithromycine à raison de 500 mg deux fois par jour à 21 volontaires en bonne santé a entraîné une augmentation moyenne de la concentration minimale et de l'aire sous la courbe (ASC) de la clarithromycine à l'état d'équilibre de 33% et 18%, respectivement. Les concentrations à l'état d'équilibre du métabolite actif, 14-OH-clarithromycine, n'étaient pas affectées de manière significative par l'administration concomitante de fluconazole. Aucun ajustement de la dose de clarithromycine n'est nécessaire.

### **Ritonavir**

Une étude pharmacocinétique a démontré que l'administration concomitante de ritonavir à raison de 200 mg toutes les huit heures et de clarithromycine à raison de 500 mg toutes les 12 heures entraînait une inhibition considérable du métabolisme de la clarithromycine. La C<sub>max</sub> de la clarithromycine a augmenté de 31%, la C<sub>min</sub> de 182% et l'ASC de 77% lors de l'administration concomitante de ritonavir. Une inhibition essentiellement complète de la formation de 14-OH- clarithromycine a été observée. En raison de la grande fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, aucune réduction posologique ne devrait être nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale normale. Cependant, chez les sujets présentant une insuffisance rénale, les ajustements posologiques suivants doivent être envisagés : Chez les patients présentant une CL<sub>CR</sub> entre 30 et 60 ml/min, la dose de clarithromycine doit être réduite de 50%. Chez les patients présentant une CL<sub>CR</sub> <30 ml/min, la dose de clarithromycine doit être réduite de 75%. Les doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour ne doivent pas être co-administrées avec du ritonavir.

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

### **Effets de la Clarithromycine sur d'autres médicaments**

#### **Interactions basés sur le CYP3A**

La co-administration de clarithromycine, connue pour inhiber le CYP3A, et d'un médicament principalement métabolisé par le CYP3A pourrait être associée à des élévations des concentrations des médicaments qui pourraient augmenter ou prolonger les effets thérapeutiques et indésirables du médicament concomitant.

L'utilisation de clarithromycine est contre-indiquée chez les patients recevant des substrats du CYP3A, tels que l'astémizole, le cisapride, la dompéridone, le pimozide et la terféndine en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies cardiaques, incluant tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointes.

L'utilisation de la clarithromycine est également contre-indiquée avec les alcaloïdes de l'ergot, le midazolam administré par voie orale, les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase métabolisés principalement par le CYP3A4 (p.ex. lovastatine et simvastatine), la colchicine, le ticagrélor et la ranolazine.

Il faut faire preuve de prudence si la clarithromycine est co-administrée avec d'autres médicaments connus pour être des substrats de l'enzyme CYP3A, en particulier si le substrat de l'enzyme CYP3A a une marge de sécurité étroite (p.ex. carbamazépine) et / ou si le substrat 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 recevant de la clarithromycine en concomitance. Les médicaments ou classes de médicaments connus ou suspectés être métabolisés par la même isoenzyme CYP3A comprennent (mais cette liste n'est pas exhaustive) l'alprazolam, la carbamazépine, le cilostazole, la ciclosporine, le disopyramide, l'ibrutinib, la méthylprednisolone, le midazolam

## **CLARIKAM 500**

(Comprimés de Clarithromycine BP 500 mg)

(intraveineux), l'oméprazole, les anticoagulants oraux (p.ex. warfarine, rivaroxaban, apixaban), les antipsychotiques atypiques (p.ex. quétiapine), la quinidine, la rifabutine, le sildénafil, le sirolimus, le tacrolimus, le triazolam et la vinblastine.

Les médicaments qui interagissent par des mécanismes similaires à travers d'autres isoenzymes dans le système du cytochrome P450 comprennent la phénytoïne, la théophylline et le valproate.

### **Anticoagulants oraux à action directe (AOAD)**

L'AOAD dabigatran est un substrat pour le transporteur d'efflux, la P-gp. Le rivaroxaban et l'apixaban sont métabolisés par le CYP3A4 et sont également des substrats de la P-gp. Il faut faire preuve de prudence lorsque la clarithromycine est co-administrée avec ces agents, en particulier chez les patients présentant un risque élevé d'hémorragie (voir rubrique 4.4).

### **Antiarythmiques**

Il y a eu des rapports post-commercialisation de torsades de pointes lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine et de quinidine ou de disopyramide. Les électrocardiogrammes doivent être surveillés pour un allongement de l'intervalle QT lors de la co-administration de clarithromycine avec ces médicaments. Les taux sériques de quinidine et de disopyramide doivent être surveillés pendant le traitement par clarithromycine.

Il y a eu des rapports post-commercialisation d'hypoglycémie lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de disopyramide. Par conséquent, les taux de glycémie doivent être surveillés pendant l'administration concomitante de clarithromycine et de disopyramide.

### **Hypoglycémifiants oraux / Insuline**

Avec certains hypoglycémifiants tels que le natéglinide et la répaglinide, l'inhibition de l'enzyme CYP3A par la clarithromycine pourrait être impliquée et pourrait provoquer une hypoglycémie en cas d'utilisation concomitante. La surveillance soigneuse du glucose est recommandée.

### **Oméprazole**

La clarithromycine (500 mg toutes les 8 heures) a été administrée en combinaison 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 (la  $C_{max}$ , l' $ASC_{0-24}$  et la  $t_{1/2}$  ont augmenté de 30%, 89% et 34%, respectivement) lors de l'administration concomitante de clarithromycine. La valeur moyenne du pH gastrique sur 24 heures était de 5,2 lorsque l'oméprazole était administré seul et de 5,7 lorsque l'oméprazole était co-administré avec de 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 la clarithromycine administrée en concomitance. La co-administration de clarithromycine et de sildénafil, de tadalafil ou de vardénafil entraînerait probablement une exposition accrue aux inhibiteurs de la phosphodiesterase. Une réduction des posologies de sildénafil, de tadalafil et de vardénafil doit être envisagée lorsque ces médicaments sont co-administrés avec la clarithromycine.

### **Théophylline, carbamazépine**

Les résultats des études cliniques indiquent qu'il y a eu une augmentation modeste mais statistiquement significative ( $p \leq 0,05$ ) des concentrations de théophylline et de carbamazépine en circulation lorsque ces médicaments ont été administrés individuellement en concomitance avec de la clarithromycine. Une réduction de la dose pourrait être envisagée.

### **Toltérodine**

La principale voie de métabolisme de la toltérodine est par l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6). Cependant, dans un sous-ensemble de la population dépourvue de CYP2D6, la voie de métabolisme identifiée est le CYP3A. Dans ce sous-ensemble de population, l'inhibition du CYP3A provoque des concentrations sériques de toltérodine considérablement

## **CLARIKAM 500**

(Comprimés de Clarithromycine BP 500 mg)

plus élevées. Une réduction de la posologie de toltérodine peut être nécessaire en présence d'inhibiteurs du CYP3A, tels que la clarithromycine, dans la population de patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6.

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

Lorsque le midazolam était co-administré avec des comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), l'ASC du midazolam avait augmenté de 2,7 fois après l'administration intraveineuse de midazolam. Si le midazolam administré par voie intraveineuse est également administré avec de la clarithromycine, le patient doit être étroitement surveillé pour permettre un ajustement de la dose. Il est probable que l'administration du midazolam par voie oromucosale, qui pourrait contourner l'élimination pré-systémique du médicament, entraîne une interaction similaire à celle observée après l'administration du midazolam par voie intraveineuse plutôt que par voie orale. Les mêmes précautions doivent également s'appliquer aux autres benzodiazépines qui sont métabolisées par le CYP3A, notamment le triazolam et l'alprazolam. Pour les benzodiazépines, qui ne dépendent pas du CYP3A pour leur élimination (témazépam, nitrazépam, lorazépam), une interaction cliniquement importante avec la clarithromycine est peu probable.

Il y a eu des rapports post-commercialisation d'interactions médicamenteuses et d'effets sur le système nerveux central (SNC) (p.ex. somnolence et confusion) lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine et de triazolam. Il est suggéré de surveiller le patient pour des effets pharmacologiques accrus sur le SNC.

### **Autres interactions médicamenteuses**

#### **Colchicine**

La colchicine est un substrat du CYP3A et du transporteur d'efflux, la glycoprotéine P (Pgp). Il est connu que la clarithromycine et d'autres macrolides inhibent le CYP3A et la Pgp. Lorsque la clarithromycine et la colchicine sont administrées en concomitance, l'inhibition de la Pgp et / ou du CYP3A par la clarithromycine peut engendrer une exposition accrue à la colchicine. (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### **Digoxine**

Il est pensé que la digoxine est un substrat du transporteur d'efflux, la glycoprotéine P (Pgp). Il est connu que la clarithromycine inhibe la Pgp. Lorsque la clarithromycine et la digoxine sont administrées en concomitance, l'inhibition de la Pgp par la clarithromycine peut engendrer une exposition accrue à la digoxine. Des concentrations sériques élevées de digoxine ont également été rapportées chez des patients recevant la clarithromycine et la digoxine en concomitance lors de la surveillance post-commercialisation. Certains patients ont montré des signes cliniques correspondants à la toxicité liée à la digoxine, notamment des arythmies potentiellement mortelles. La concentration sérique de digoxine doit être soigneusement surveillée lorsque des patients reçoivent la digoxine et la clarithromycine simultanément.

#### **Zidovudine**

L'administration orale simultanée de comprimés de clarithromycine et de zidovudine chez des patients adultes infectés par le VIH peut provoquer une diminution des concentrations de zidovudine à l'état d'équilibre. Étant donné que la clarithromycine semble interférer avec l'absorption de la zidovudine administrée simultanément par voie orale, cette interaction peut être largement évitée en administrant les doses de clarithromycine et de zidovudine pour laisser un intervalle de 4 heures entre chaque médicament. Cette interaction ne semble pas se produire chez les patients pédiatriques infectés par le VIH prenant une suspension de clarithromycine avec de la zidovudine ou de la didésoxyinosine. Cette interaction est peu probable lorsque la clarithromycine est administrée par perfusion intraveineuse.

### **Phénytoïne et valproate**

Il y a eu des rapports spontanés ou publiés d'interactions entre des inhibiteurs du CYP3A, y compris la clarithromycine, et des médicaments qui ne seraient pas métabolisés par le CYP3A (p.ex. phénytoïne et valproate). Une détermination du taux sérique est recommandée pour ces médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec la clarithromycine. Une augmentation des taux sériques a été rapportée.

### **Lomitapide**

L'administration concomitante de clarithromycine et de lomitapide est contre-indiquée en raison du risque d'augmentation marquée des transaminases (voir rubrique 4.3).

## **Interactions médicamenteuses bidirectionnelles**

### **Atazanavir**

La clarithromycine et l'atazanavir sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, et il existe des preuves d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La co-administration de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et d'atazanavir (400 mg une fois par jour) a entraîné une augmentation de l'exposition à la clarithromycine de 2 fois et une diminution de l'exposition à la 14-OH-clarithromycine de 70%, avec une augmentation de l'ASC de l'atazanavir de 28%. En raison de la grande fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, aucune réduction posologique ne devrait être nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale normale. Pour les patients présentant une fonction rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 mg/ml), la dose de clarithromycine doit être réduite de 50%. Pour les patients présentant une clairance de la créatinine < 30 ml/min, la dose de clarithromycine doit être réduite de 75% à l'aide d'une formulation appropriée de clarithromycine. Les doses de clarithromycine supérieures à 1000 mg par jour ne doivent pas être co-administrées avec des inhibiteurs de la protéase.

### **Inhibiteurs calciques**

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de clarithromycine et d'inhibiteurs calciques métabolisés par le CYP3A4 (p.ex., vérapamil, amlodipine, diltiazem) en raison du risque d'hypotension. Les concentrations plasmatiques de la clarithromycine ainsi que des inhibiteurs calciques peuvent augmenter en raison de cette interaction. Des cas d'hypotension, de bradyarythmie et d'acidose lactique ont été observés chez des patients prenant de la clarithromycine et du vérapamil en concomitance.

### **Itraconazole**

La clarithromycine et l'itraconazole sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, entraînant une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'itraconazole, tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de la clarithromycine. Les patients prenant de l'itraconazole et de la clarithromycine en concomitance doivent être étroitement surveillés pour les signes ou les symptômes d'un effet pharmacologique accru ou prolongé.

### **Saquinavir**

La clarithromycine et le saquinavir sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, et il existe des preuves d'interactions médicamenteuses bidirectionnelles. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (gélules de gélatine molle, 1200 mg trois fois par jour) à 12 volontaires en bonne santé a entraîné des valeurs d'ASC et de  $C_{max}$  du saquinavir à l'état d'équilibre qui étaient 177% et 187% plus élevées que celles observées avec le saquinavir seul. Les valeurs d'ASC et de  $C_{max}$  de la clarithromycine étaient environ 40% plus élevées que celles observées avec la clarithromycine seule. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire lorsque les deux médicaments sont co-administrés pendant une période limitée aux doses / formulations étudiées. Les observations faites au cours des études d'interactions médicamenteuses utilisant la formulation en gélule de gélatine molle peuvent ne pas être représentatives des effets

## CLARIKAM 500

(Comprimés de Clarithromycine BP 500 mg)

observés avec la capsule de gélatine dure de saquinavir. Les observations faites au cours des études d'interactions médicamenteuses réalisées avec le saquinavir seul peuvent ne pas être représentatives des effets observés avec le traitement par saquinavir/ritonavir. Lors de la co-administration de saquinavir et de ritonavir, il faut prendre en compte les effets potentiels du ritonavir sur la clarithromycine (voir rubrique 4.5 : Ritonavir).

Les patientes prenant des contraceptifs oraux doivent être averties qu'en cas de diarrhée, de vomissements ou de saignements importants, il existe un risque d'échec contraceptif.

### 10.4.6 Effets sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement

#### Grossesse

La sécurité liée à l'utilisation de la clarithromycine pendant la grossesse n'a pas été établie. Sur la base de résultats variables obtenus dans le cadre d'études sur des animaux et l'expérience chez les humains, la possibilité d'effets indésirables sur le développement embryo-fœtal 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 par rapport à l'absence d'utilisation d'antibiotiques ou à l'utilisation d'autres antibiotiques pendant la même période. Les études épidémiologiques disponibles sur le risque de malformations congénitales majeures en cas d'utilisation de macrolides, y compris la clarithromycine, pendant la grossesse fournissent des résultats contradictoires.

Par conséquent, l'utilisation pendant la grossesse est déconseillée sans peser soigneusement les avantages contre les risques.

#### Allaitement

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

#### Fertilité

Chez le rat, les études sur la fertilité n'ont pas montré de preuves d'effets nuisibles.

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

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet de la clarithromycine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le risque d'étourdissements, de confusion et de désorientation, qui peuvent se produire avec le médicament, doit être pris en compte avant que les patients ne conduisent des véhicules ou n'utilisent des machines.

### 10.4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents de la clarithromycine comprennent :

- douleurs abdominales,
- diarrhée,
- nausées,
- vomissement
- altération du goût.

Classe de système organique	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, candidose, gastro-entérite, infection, infection vaginale	Colite pseudomembraneuse, érysipèle,
Troubles hématologiques et du système lymphatique	--	--	Leucopénie, neutropénie, thrombocytémie, éosinophilie	Agranulocytose, thrombocytopénie
Troubles du système immunitaire	--	--	Réaction anaphylactoïde, hypersensibilité	Réaction anaphylactique, œdème de Quincke
Troubles du métabolisme et de la nutrition	--	--	Anorexie, diminution de l'appétit	
Troubles psychiatriques	--	Insomnie	Anxiété, nervosité	Trouble psychotique, état confusionnel, dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucination, rêves anormaux, manie
Troubles du système nerveux	--	Dysgueusie, mal de tête, altération du goût	Perte de conscience, dyskinésie, étourdissements, somnolence, tremblements	Convulsion, agueusie, parosmie, anosmie, paresthésie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	--	--	Vertige, déficience auditive, acouphène	Surdité
Troubles cardiaques	--	--	Arrêt cardiaque, fibrillation auriculaire, électrocardiogramme QT prolongé, extrasystoles, palpitations	Torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire
Troubles vasculaires	--	Vasodilatation	--	Hémorragie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	--	--	Asthme, épistaxis, embolie pulmonaire	--
Troubles gastro-intestinaux	--	Diarrhée, vomissements, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales	Œsophagite, reflux gastro-œsophagien, gastrite, proctalgie, stomatite, glossite, distension abdominale, constipation,	Pancréatite aiguë, décoloration de la langue, décoloration des dents

			sécheresse buccale, éructation, flatulence,	
Troubles hépatobiliaires	--	Anomalies dans les tests de la fonction hépatique	Cholestase, hépatite, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase	Insuffisance hépatique, jaunisse hépatocellulaire
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	--	Éruption cutanée, hyperhidrose	Dermatite bulleuse, prurit, urticaire, éruption maculo-papuleuse	Effets indésirables cutanés graves (SCAR) (p.ex., pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), acné.
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	--	--	Spasmes musculaires, raideur musculo-squelettique, myalgie	Rhabdomyolyse, myopathie
Troubles rénaux et urinaires	--	--	Augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de l'urée sanguine	Insuffisance rénale, néphrite interstitielle
Troubles généraux et conditions au site d'administration	Phlébite au site d'injection	Douleur au site d'injection, inflammation au site d'injection	Malaise, pyrexie, asthénie, douleur thoracique, frissons, fatigue	--
Investigations	--	--	Rapport albumine-globuline anormal, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de lactate déshydrogénase sanguine	Augmentation du Rapport International Normalisé, prolongation du temps de prothrombine, couleur anormale des urines

### **10.4.9 Surdosage et traitement des intoxications**

#### **Symptômes**

Les rapports indiquent que l'ingestion de quantités importantes de clarithromycine peut produire des symptômes gastro-intestinaux. Un patient qui avait des antécédents de troubles bipolaires avait ingéré 8 grammes de clarithromycine et présentait une altération de son état mental, un comportement paranoïaque, une hypokaliémie et une hypoxémie.

#### **Traitement**

Les effets indésirables se produisant lors d'un surdosage doivent être traités par l'élimination rapide du médicament non absorbé et des mesures de soutien. Comme avec d'autres macrolides, il n'est pas attendu que les taux sériques de clarithromycine soient considérablement affectés par une hémodialyse ou une dialyse péritonéale.

### **10.5 Propriétés pharmacologiques**

#### **10.5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

**Code ATC :** J01FA09, Antibiotiques macrolides

#### **Mécanisme d'action**

La clarithromycine est un antibiotique appartenant au groupe des antibiotiques macrolides. Elle exerce son action antibactérienne en se liant de manière sélective à la sous-unité ribosomique 50s des bactéries sensibles, empêchant la translocation des acides aminés activés. Elle inhibe la synthèse des protéines intracellulaires des bactéries sensibles.

Le métabolite 14-hydroxy de la clarithromycine, un produit du métabolisme de la molécule mère, possède également une activité antimicrobienne. Le métabolite est moins actif que le composé mère pour la plupart des organismes, y compris mycobacterium spp. Une exception est Haemophilus influenza où le métabolite 14-hydroxy est deux fois plus actif que le composé mère

#### **10.5.2 Propriétés pharmacocinétiques (ADME)**

**Absorption :** La clarithromycine est rapidement et bien absorbée dans le tractus gastro-intestinal - principalement dans le jéjunum - après son administration par voie orale. En raison de sa structure chimique (6-O-Méthylerythromycine), la clarithromycine est assez résistante à la dégradation par l'acide gastrique. Des taux sériques de 1 à 2 µg/ml de clarithromycine ont été observés chez les adultes après l'administration orale de 250 mg deux fois par jour. Après l'administration de 500 mg de clarithromycine deux fois par jour, des taux sériques de 2,8 µg/ml ont été obtenus.

Après l'administration de 250 mg de clarithromycine deux fois par jour, le métabolite 14-hydroxy actif sur le plan pharmacologique atteint des concentrations plasmatiques maximales de 0,6 µg/ml.

**Distribution :** La clarithromycine pénètre bien dans les différents compartiments. Des concentrations médicamenteuses thérapeutiques dépassant les concentrations inhibitrices minimales pour les pathogènes courants peuvent être rapidement atteintes. La clarithromycine produit des concentrations tissulaires qui sont plusieurs fois plus élevées que les concentrations du médicament en circulation. Des concentrations accrues ont été trouvées dans les tissus des amygdales et des poumons. La clarithromycine pénètre également le mucus gastrique.

La clarithromycine est liée aux protéines plasmatiques à 80%, à des niveaux thérapeutiques.

**Demi-vie sérique :**

La demi-vie sérique du métabolite actif 14-(R)-hydroxy se situe entre 5 et 6 heures.

**Métabolisme :** La clarithromycine est rapidement et largement métabolisée dans le foie. Le métabolisme implique principalement une N-désalkylation, une oxydation et une hydroxylation stéréospécifique en position C 14.

**Excrétion :** Après l'administration orale de clarithromycine radioactive, 70 à 80% de la radioactivité ont été retrouvés dans les selles. Environ 20 à 30% de la clarithromycine sont récupérés dans les urines sous forme de molécule mère inchangée. Cette proportion est accrue lorsque la dose est augmentée. L'insuffisance rénale augmente les taux de clarithromycine dans le plasma, si la dose n'est pas diminuée.

La pharmacocinétique de la clarithromycine est non linéaire. Il s'agit d'une indication d'une saturation du métabolisme hépatique à des doses élevées ; cependant, l'état d'équilibre est atteint dans les 2 jours suivant l'administration.

**10.5.3 Données de sécurité précliniques**

Dans les études de toxicité aiguë chez les souris et les rats, la dose létale médiane était supérieure à la dose la plus élevée pouvant être administrée (5 g/kg).

Dans les études à doses répétées, la toxicité était liée à la dose, à la durée du traitement et à l'espèce. Les chiens étaient plus sensibles que les primates ou les rats. Les principaux signes cliniques aux doses toxiques comprenaient : vomissements, faiblesse, réduction de la consommation de nourriture et de la prise de poids, salivation, déshydratation et hyperactivité. Chez toutes les espèces, le foie était le principal organe cible aux doses toxiques. L'hépatotoxicité était détectable par des élévations précoces des tests de la fonction hépatique. L'arrêt du médicament a généralement entraîné un retour des résultats à la normale ou vers celle-ci. Les autres tissus moins souvent affectés comprenaient l'estomac, le thymus et les autres tissus lymphoïdes, ainsi que les reins. À des doses presque thérapeutiques, une injection conjonctivale et un larmolement ne sont apparus que chez les chiens. À une dose massive de 400 mg/kg/jour, certains chiens et singes ont développé des opacités cornéennes et/ou des œdèmes.

**Fertilité, reproduction et tératogénicité**

Les études réalisées chez des rats à des doses orales allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (dose la plus élevée associée à une toxicité rénale manifeste) n'ont pas démontré de preuves d'effets indésirables liés à la clarithromycine sur la fertilité masculine. Cette dose correspond à une dose équivalente humaine (DEH) d'environ 5 fois la dose maximale recommandée pour les humains (DMRH) en mg/m<sup>2</sup> pour un individu de 60 kg.

Les études sur la fertilité et la reproduction chez des rates ont montré qu'une dose quotidienne de 150 mg/kg/jour (dose la plus élevée testée) n'avait pas provoqué d'effets indésirables sur le cycle œstral, la fertilité, la parturition et le nombre et la viabilité de la progéniture. Les études de tératogénicité orale chez des rats (Wistar et Sprague-Dawley), des lapins (lapins blancs de Nouvelle-Zélande) et des singes cynomolgus n'ont pas permis de démontrer une quelconque tératogénicité de la clarithromycine aux doses les plus élevées testées, jusqu'à 1,5, 2,4 et 1,5 fois la DMRH en mg/m<sup>2</sup> chez les espèces respectives. Cependant, une étude similaire réalisée sur des rats Sprague-Dawley a indiqué une faible incidence (6%) d'anomalies cardiovasculaires qui semblaient être dues à l'expression spontanée de modifications génétiques. Deux études sur des souris ont révélé une incidence variable (3 à 30%) de fente palatine à environ 5 fois la DMRH en mg/m<sup>2</sup> pour un individu de 60 kg. Des pertes

**CLARIKAM 500**  
(Comprimés de Clarithromycine BP 500 mg)

**IMPULSE**  
PHARMA PVT. LTD.

embryonnaires ont été observées chez les singes, mais seulement à des doses qui étaient clairement toxiques pour les mères.

## **10,6 Informations pharmaceutiques**

### **10.6.1 Liste des excipients**

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté, Lactose monohydraté, Croscarmellose sodique, Amidon de maïs, Povidone (K 30), Hydroxybenzoate de méthyle, Hydroxybenzoate de propyle, Eau purifiée, Laurylsulfate de sodium, Stéarate de magnésium, Hypromellose (15 CPS), Talc purifié, Tartrazine supra, Dioxyde de titane, Macrogol-6000

#### **Excipient à effet notoire :**

Lactose monohydrate, Tartrazine supra

### **10.6.2 Incompatibilités**

Sans objet

### **10.6.3 Durée de conservation**

36 mois

### **10.6.4 Précaution particulière pour la conservation**

Conserver dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 30°C. Garder tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants. Lire attentivement la notice avant l'utilisation.

### **10.6.5 Nature et contenu du récipient**

**Emballage primaire:** 7 comprimés dans un blister ALU-ALU.

**Emballage secondaire:** 2 blisters sont emballés dans un carton imprimé avec une notice.

**Emballage tertiaire:** 10 cartons sont emballés sous film rétractable. 50 tels emballages sous film rétractable sont emballés dans un carton ondulé de 5 plis scellé par un ruban de PPBO et une bande de cerclage.

### **10.6.6 Précautions particulières d'élimination**

Aucun

## **10.7 Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

**M/s. Impulse Pharma Pvt. Ltd.**

J-201, J-202/1, MIDC Tarapur, Boisar,

Dist-Palghar 401 506, État de Maharashtra, Inde

N° de contact : + 91- 7770019750 / + 91- 7770019751

E-mail: regulatory@kamlagroup.co.in

Site web: www.kamlagroup.co.in

## **10.8 Numéro d'AMM**

Nouvelle inscription

## **10.9 Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation**

Nouvelle inscription

## **10.10 Date de mise à jour du texte**

Nouvelle inscription