

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

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

Non modifié

##### 4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes :

- Allergie aux macrolides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Association avec :
  - la colchicine,
  - les alcaloïdes de l'ergot de seigle, incluant par exemple la dihydroergotamine, l'ergotamine, la méthylergométrine, le méthysergide : risque d'ergotisme,
  - le pimozide, la mizolastine: risque d'allongement de l'intervalle QT et troubles du rythme cardiaque, notamment une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes,
  - la simvastatine, en raison du risque majoré de myopathie, incluant la rhabdomyolyse.
  - le lomitapide
  - l'alfuzosine
  - la dapoxétine
  - l'avanafil
  - l'ivabradine,
  - l'épléréone
  - la dronédarone,
  - la quétiapine
  - le ticagrelor
  - la ranolazine

(voir rubrique 4.5).

- Allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
- Antécédent d'allongement de l'intervalle QT ou de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Hypokaliémie (risque d'allongement de l'intervalle QT) (voir rubriques 4.4 et 4.5)

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

###### Mises en garde spéciales

- Allongement de l'intervalle QT

Compte tenu du risque d'allongement de l'intervalle QT, la clarithromycine ne doit pas être utilisée en cas d'allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT, d'antécédent de troubles du rythme ventriculaire ou

d'hypokaliémie (voir rubrique 4.3). La clarithromycine doit être utilisée avec prudence en cas de maladie coronaire, d'insuffisance cardiaque sévère, d'hypomagnésémie, de bradycardie (< 50 /min) ou d'administration simultanée d'autres médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

- Colite pseudo-membraneuse

Des cas de colites pseudo-membraneuses ont été observés avec presque tous les agents anti-bactériens dont les macrolides, y compris la clarithromycine. Le traitement par antibiotique altère la flore normale du colon pouvant conduire à une prolifération de *Clostridium difficile*. La sévérité de ces diarrhées associée à *Clostridium difficile* peut être modérée jusqu'à engager le pronostic vital. Par conséquent, il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique, puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement. L'arrêt du traitement par la clarithromycine et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés quelle que soit l'indication. Toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.

- Réactions d'hypersensibilité

En cas de réactions d'hypersensibilité aiguë sévères, telles qu'une réaction anaphylactique, un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell, un syndrome d'hypersensibilité multisystémique avec éruption cutanée et éosinophilie (syndrome DRESS), le traitement par la clarithromycine doit être immédiatement arrêté et un traitement approprié doit être instauré en urgence.

- Résistance bactérienne

Il convient de penser à la possible résistance croisée entre la clarithromycine et les autres macrolides, et d'autres antibiotiques tels que la lincomycine et la clindamycine.

Comme pour d'autres antibiotiques, une utilisation à long terme peut entraîner une augmentation du nombre de bactéries et de champignons résistants. Si une surinfection apparaît, un traitement approprié doit être envisagé.

Dans le traitement des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients VIH (+), et afin de limiter l'émergence de souches résistantes, la clarithromycine doit être utilisée :

- en association à d'autres antibiotiques et non pas en monothérapie,
- uniquement en curatif du fait de l'absence d'étude en prophylaxie.

L'utilisation d'antibiotique dans une infection à *H. pylori* peut provoquer la sélection de micro-organismes résistants, y compris avec la clarithromycine.

- Associations médicamenteuses

- Colchicine

Des cas d'intoxication par la colchicine parfois mortels ont été rapportés lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de colchicine, notamment chez des sujets âgés, ou chez des patients insuffisants rénaux. Par conséquent, l'administration concomitante de la clarithromycine et la colchicine est contre indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) métabolisés par le CYP 3A4 et risque de rhabdomyolyse :

Des cas graves de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients prenant de manière concomitante de la clarithromycine et des statines. La clarithromycine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4, ce qui augmente le risque de myopathie notamment de rhabdomyolyse.

La simvastatine étant principalement métabolisée par le CYP3A4, son utilisation concomitante avec la clarithromycine est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). Si le traitement par clarithromycine s'avère indispensable, le traitement par simvastatine doit être suspendu pendant la durée du traitement par clarithromycine.

L'association de la clarithromycine avec les autres statines métabolisées par le CYP3A4 (atorvastatine) doit être évitée dans la mesure du possible. Dans le cas où l'utilisation concomitante de clarithromycine avec l'atorvastatine s'avère nécessaire, il est recommandé d'utiliser une plus faible dose d'atorvastatine et l'apparition de signes ou symptômes de myopathie doit être surveillée.

L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme du CYP3A peut être envisagée.

Anticoagulants oraux : il existe un risque d'hémorragie grave et d'augmentations significatives du rapport normalisé international (INR) et du taux de prothrombine en cas d'administration concomitante de

clarithromycine et de warfarine (voir rubrique 4.5). L'INR et le taux de prothrombine doivent être surveillés fréquemment lors du traitement concomitant par clarithromycine et anticoagulants oraux.

### **Précautions d'emploi**

#### • Fonction hépatique

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie. En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'administration de la clarithromycine n'est pas recommandée. Cependant, une surveillance régulière des tests hépatiques est recommandée si l'administration de l'antibiotique est jugée nécessaire.

Des cas d'insuffisance hépatique fatale ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Il se peut que certains des patients concernés aient eu une maladie hépatique préexistante ou aient pris d'autres médicaments hépatotoxiques. Les patients doivent être informés qu'ils doivent arrêter le traitement et contacter leur médecin en cas de survenue de signes ou de symptômes de maladie hépatique, tels que anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou sensibilité abdominale.

#### • Sujet âgé

Chez le sujet âgé, l'allongement de la demi-vie et l'augmentation des surfaces sous courbes des concentrations plasmatiques n'impliquent théoriquement pas de surveillance particulière, compte tenu de la durée courte du traitement (voir rubrique 5.2 / excrétion). Toutefois, il conviendra d'être prudent lors de l'administration de clarithromycine à des patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute). Dans ce cas, l'allongement de la demi-vie impose une réduction de la posologie (voir rubrique 4.2).

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### **Inhibiteurs du CYP3A4**

Certains médicaments, notamment la clarithromycine, possèdent la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450-3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé.

### **Associations contre-indiquées**

(voir rubrique 4.3)

+ **Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthysergide)**

Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.

+ **Alfuzosine**

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.

+ **Avanafil**

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 avec risque d'hypotension.

+ **Colchicine**

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

+ **Dapoxétine**

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

+ **Dronédarone**

Augmentation importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme.

+ **Eplérénone**

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'éplérénone par l'inhibiteur et de ses effets indésirables notamment l'hyperkaliémie.

+ **Ivabradine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et par conséquent de ses effets indésirables (inhibition de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur).

+ **Lomitapide**

Augmentation des concentrations plasmatiques du lomitapide par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.

+ **Mizolastine**

Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ **Pimozide**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ **Quétiapine**

Augmentation importante des concentrations de quétiapine, avec risque de surdosage.

+ **Ranolazine**

Augmentation des concentrations de ranolazine par diminution de son métabolisme par l'inhibiteur.

+ **Simvastatine**

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant (voir rubrique 4.4).

+ **Ticagrelor**

Augmentation importante des concentrations de ticagrelor par diminution de son métabolisme hépatique, avec baisse des concentrations de son métabolite actif.

**Associations déconseillées**

(voir rubrique 4.4)

+ **Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide)**

Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

+ **Bosutinib**

Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme.

+ **Bédaquiline**

Augmentation des concentrations plasmatiques de bédaquiline par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur. Si l'association est nécessaire, une surveillance ECG plus fréquente et une surveillance des transaminases sont recommandées.

+ **Disopyramide**

Risque de majoration des effets indésirables du disopyramide : hypoglycémies sévères, allongement de l'intervalle QT et troubles du rythme ventriculaires graves, notamment à type de torsade de pointes. Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique régulière.

+ **Ebastine**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long, congénital).

+ **Eribuline**

Augmentation des concentrations plasmatiques d'éribuline par la clarithromycine.

+ **Fésotérodine**

Augmentation des concentrations de fésotérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.

+ **Fidaxomicine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de fidaxomicine.

+ **Halofantrine**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Si cela est possible, interrompre le macrolide. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ **Immunosuppresseurs (ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus)**

Augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique. En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.

+ **Irinotécan**

Risque de majoration des effets indésirables de l'irinotécan par augmentation des concentrations plasmatiques de son métabolite actif.

+ **Luméfántrine**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Si cela est possible, interrompre le torsadogène associé. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ **Oxycodone**

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'oxycodone. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie d'oxycodone pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.

+ **Régorafénib**

Augmentation des concentrations plasmatiques de régorafénib par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.

+ **Riociguat**

Augmentation des concentrations plasmatiques de riociguat par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.

+ **Rivaroxaban**

Augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec majoration du risque de saignement.

+ **Siméprevir**

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de siméprevir par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.

+ **Tamsulosine**

Risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique.

+ **Toltérodine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.

**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

+ **Alfentanil**

Augmentation de l'effet dépresser respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.

+ **Antagonistes des canaux calciques**

Majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension notamment chez le sujet âgé.

Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.

+ **Antivitamines K**

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

+ **Atazanavir**

Augmentation des concentrations plasmatiques de clarithromycine et inhibition de la formation de son métabolite actif.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ **Atorvastatine**

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant. Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction (voir rubrique 4.4).

+ **Bortézomib**

Risque de majoration des effets indésirables, notamment neurologiques, du bortézomib par diminution de son métabolisme. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du bortézomib pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.

+ **Cabazitaxel**

Risque de majoration des effets indésirables dose-dépendants du cabazitaxel par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur enzymatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du cabazitaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique

+ **Carbamazépine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.

+ **Daclatasvir**

Augmentation des concentrations de daclatasvir par l'inhibiteur. La dose de daclatasvir doit être diminuée à 30 mg 1 fois par jour en cas de co-administration avec cet inhibiteur.

+ **Darifénacine**

Augmentation des concentrations de darifénacine, avec risque de majoration de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de darifénacine.

+ **Digoxine**

Élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine.

Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par la clarithromycine et après son arrêt.

+ **Docetaxel**

Risque de majoration de la toxicité du docétaxel par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du docétaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.

+ **Fentanyl**

Augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.

+ **Ivacaftor**

Augmentation importante des concentrations d'ivacaftor, avec risques de majoration des effets indésirables. Réduire la dose du quart, soit 150 mg 1 jour sur 2.

+ **Maraviroc**

Augmentation des concentrations de maraviroc par l'inhibiteur. La dose de maraviroc doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec cet inhibiteur.

+ **Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ **Midazolam**

Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam ou de triazolam par diminution de leur métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie de midazolam ou de triazolam pendant le traitement par la clarithromycine.

+ **Quinine**

Risque de majoration des effets indésirables de la quinine, notamment troubles du rythme ventriculaire et troubles neurosensoriels (cinchonisme). Surveillance clinique et ECG. Adaptation éventuelle de la posologie de la quinine pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt.

+ **Solifénacine**

Augmentation des concentrations de solifénacine, avec risque de surdosage.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de solifénacine.

+ **Sufentanil**

Augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.

+ **Triazolam**

Augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie pendant le traitement par la clarithromycine.

+ **Vérapamil**

Bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'inhibiteur.

Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'inhibiteur, et après son arrêt, le cas échéant.

+ **Vinca-alkaloïdes cytotoxiques**

Risque de majoration de la toxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique par la clarithromycine. Surveillance clinique et biologique étroite. Eventuellement, utiliser un autre antibiotique.

+ **Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil)**

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la PDE5, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par l'inhibiteur de la PDE5 à la dose minimale.

+ **Pravastatine**

Augmentation de la concentration plasmatique de la pravastatine par la clarithromycine. Surveillance clinique et biologique pendant le traitement par l'antibiotique ([voir rubrique 4.4](#))

+ **Rifabutine**

Risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites) par augmentation de ses concentrations et de celles de son métabolite actif par la clarithromycine. De plus, augmentation du métabolisme de la clarithromycine par la rifabutine, avec augmentation des concentrations de son métabolite actif.

Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ **Repaglinide**

Risque d'hypoglycémie par augmentation des concentrations plasmatiques du repaglinide. Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie de l'hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.

+ **Inhibiteurs de protéases boostés par Ritonavir**

Augmentation des concentrations plasmatiques de clarithromycine et de son métabolite actif par diminution de son métabolisme hépatique par le ritonavir. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

+ **Glibenclamide, glimepiride**

Risque d'hypoglycémie par augmentation de l'absorption et des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique. Prévenir le patient, renforcer l'auto surveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.

+ **Inhibiteurs des tyrosines kinases**

Risque de majoration des effets indésirables des inhibiteurs de tyrosine kinases métabolisés par le CYP 3A par diminution de leur métabolisme. Surveillance clinique.

+ **Sulfamides hypoglycémiant**

Risque d'hypoglycémie par augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique. Prévenir le patient, renforcer l'auto surveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par la clarithromycine.

**Associations à prendre en compte**

+ **Dexaméthasone**

Augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.

+ **Etravirine**

Dans le traitement des infections à *Mycobacterium avium complex*, risque de diminution de l'efficacité de la clarithromycine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'étravirine.

+ **Fluconazole**

Les concentrations plasmatiques de clarithromycine peuvent être augmentées lors de l'administration concomitante de fluconazole. Cependant, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

+ **Linezolid**

Risque de majoration des effets indésirables du linézolide par la clarithromycine, par augmentation de son absorption.

+ **Substrats à risque du CYP3A4**

Majoration des effets indésirables propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères.

+ **Théophylline (et, par extrapolation, aminophylline)**

Risque d'augmentation de la théophyllinémie, particulièrement chez l'enfant.

+ **Venlafaxine**

Augmentation des concentrations de venlafaxine avec risque de surdosage.

+ **Zolpidem**

Légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.

+ **Zopiclone**

Légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone.

**Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR**

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

## **4.6. Grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Les études menées chez le rongeur souris ont mis en évidence un effet malformatif (fentes palatines, anomalies cardiovasculaires). Les données cliniques sont limitées et n'indiquent aucun effet malformatif ni foetotoxique. Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la clarithromycine au cours de la grossesse. En cas d'exposition au 1er trimestre de la grossesse, une surveillance prénatale peut être envisagée.



## Allaitement

La clarithromycine passe dans le lait maternel humain en faible quantité. L'allaitement est possible en cas de prise de clarithromycine, toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de troubles digestifs chez le nouveau-né.

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

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de la clarithromycine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le risque d'étourdissements, de vertige, de confusion et de désorientation, qui peuvent se produire avec la clarithromycine, doit être pris en compte avant de conduire ou d'utiliser des machines.

### 4.8. Effets indésirables

#### a. Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement par la clarithromycine chez l'adulte comme chez l'enfant sont les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées, les vomissements et les dysgueusies. Ces effets indésirables sont généralement d'intensité légère et sont cohérents avec le profil de sécurité d'emploi connu des antibiotiques de la famille des macrolides (voir partie b. de la rubrique 4.8).

Il n'y a pas eu de différence significative dans l'incidence de ces effets indésirables gastro-intestinaux au cours des essais cliniques entre les patients avec ou sans infection mycobactérienne préexistante.

#### b. Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et depuis la mise sur le marché des différentes formes pharmaceutiques de clarithromycine en comprimés à libération immédiate, en granulés pour suspension buvable, en poudre pour solution injectable, et en comprimés à libération modifiée.

Les événements indésirables considérés comme au moins possiblement imputables à la clarithromycine sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) et fréquence indéterminée (effets indésirables rapportés après la mise sur le marché avec une fréquence ne pouvant 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 celle-ci a pu être évaluée.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Fréquent ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<b>Infections et infestations</b>			<i>Cellulite<sup>1</sup>, candidose, gastro-entérite<sup>2</sup>, infection<sup>3</sup>, infection vaginale</i>	<i>Colite pseudomembraneuse, érysipèle</i>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			<i>Leucopénie, neutropénie<sup>4</sup>, thrombocytémie<sup>3</sup>, éosinophilie<sup>4</sup></i>	<i>Agranulocytose, thrombopénie</i>
<b>Affections du système immunitaire<sup>5</sup></b>			<i>Réaction anaphylactoïde<sup>1</sup>, hypersensibilité</i>	<i>Réaction anaphylactique, angio-oedème</i>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			<i>Anorexie, diminution de l'appétit</i>	
<b>Affections psychiatriques</b>		<i>Insomnie</i>	<i>Anxiété, nervosité<sup>3</sup>, hurlements<sup>3</sup></i>	<i>Trouble psychotique, état confusionnel, dépersonnalisation, dépression,</i>

				désorientation, hallucination, rêves anormaux, syndrome maniaque
<b>Affections du système nerveux</b>		dysgueusie, céphalées, trouble du goût	Perte de conscience <sup>1</sup> , dyskinésie <sup>1</sup> , étourdissements, somnolence <sup>6</sup> , tremblement	Convulsion, agueusie, parosmie, anosmie, paresthésie
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			Vertige, altération de l'audition, acouphènes	Surdité. Des cas d'acouphènes et d'hypoacousie ont été rapportés à des posologies supérieures ou égales à 1g/jour sur des périodes de traitement prolongées.
<b>Affections cardiaques</b>			Arrêt cardiaque <sup>1</sup> , fibrillation auriculaire <sup>1</sup> , allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme <sup>7</sup> , extrasystoles <sup>1</sup> , palpitations	Torsades de pointe <sup>7</sup> , tachycardie ventriculaire <sup>7</sup>
<b>Affections vasculaires</b>		Vasodilatation <sup>1</sup>		Hémorragie <sup>98</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Asthme <sup>1</sup> , épistaxis <sup>2</sup> , embolie pulmonaire <sup>1</sup>	
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Diarrhée <sup>9</sup> , vomissements, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales	Cœsophagite <sup>1</sup> , reflux gastro-œsophagien <sup>2</sup> , gastrite, proctalgie <sup>2</sup> , stomatite, glossite, distension abdominale <sup>4</sup> , constipation, sécheresse de la bouche, éructation, flatulence	Pancréatite aiguë, coloration de la langue, coloration des dents
<b>Affections hépatobiliaires</b>		Anomalies des tests fonctionnels hépatiques	Cholestase <sup>4</sup> , hépatite <sup>4</sup> , Augmentation des ALAT, ASAT, GGT4	Insuffisance hépatique <sup>10</sup> , ictère hépatocellulaire
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Eruption, hyperhidrose	Dermatite bulleuse <sup>1</sup> , prurit, urticaire, éruption maculo-papuleuse <sup>3</sup>	Syndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup> , syndrome de Lyell <sup>5</sup> , syndrome d'hypersensibilité multisystémique avec éruption cutanée et éosinophilie (syndrome DRESS), acné
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			Spasmes musculaires <sup>3</sup> , raideur musculo-squelettique <sup>1</sup> , myalgie <sup>2</sup>	Rhabdomyolyse <sup>2, 11</sup> , myopathie
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Augmentation de la créatininémie <sup>1</sup> , augmentation de l'urémie <sup>1</sup>	Insuffisance rénale, néphrite interstitielle
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Phlébite au site d'injection <sup>1</sup>	Douleur au site d'injection <sup>1</sup> , inflammation au site d'injection <sup>1</sup>	Malaise <sup>4</sup> , pyrexie <sup>3</sup> , asthénie, douleurs thoraciques <sup>4</sup> , frissons <sup>4</sup> , fatigue <sup>4</sup>	

<b>Investigations</b>			<i>Anomalie du rapport albumine/globuline<sup>1</sup>, augmentation des phosphatases alcalines sanguines<sup>4</sup>, augmentation de la lactico-déshydrogénase sanguine<sup>4</sup></i>	<i>Augmentation de l'INR<sup>8</sup>, augmentation du taux de prothrombine<sup>8</sup>, coloration anormale de l'urine</i>
-----------------------	--	--	--	--

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

<sup>2</sup> Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en comprimés à libération modifiée

<sup>3</sup> Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en granulés pour suspension buvable

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

<sup>5, 7, 9, 10</sup> Voir partie a.

<sup>6, 8, 11</sup> Voir partie c.

### **c. Description de certains effets indésirables**

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

Dans certains des cas rapportés de rhabdomyolyse, la clarithromycine avait été co-administrée avec des médicaments connus pour être impliqués dans des rhabdomyolyses, tels que des statines, des fibrates, la colchicine ou l'allopurinol (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

De rares cas de présence de comprimés pelliculés à libération modifiée de clarithromycine dans les selles ont été rapportés le plus souvent chez des patients avec des problèmes gastro-intestinaux anatomiques (dont iléostomie ou colostomie) ou fonctionnels associés à un raccourcissement du temps de transit GI. Dans plusieurs cas, les résidus de comprimés ont été retrouvés dans le contexte d'une diarrhée. Chez les patients retrouvant des résidus de comprimés dans les selles sans aucune amélioration de leur état, il est recommandé de passer à une autre formulation de clarithromycine (p.ex. suspension) ou à un autre antibiotique.

Populations particulières : effets indésirables chez les patients immunodéprimés (voir partie d.).

### **d. Autres populations particulières**

#### **Patients immunodéprimés**

Chez les patients atteints du SIDA et autres patients immunodéprimés traités aux posologies maximales recommandées de clarithromycine sur des périodes de temps prolongées pour des infections mycobactériennes, il a souvent été difficile de distinguer les effets indésirables possiblement associés à la clarithromycine des signes sous-jacents de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou de pathologies concomitantes.

Chez l'adulte, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par des doses quotidiennes totales de 1 000 mg et de 2 000 mg de clarithromycine ont été les suivants : nausée, vomissement, trouble du goût, douleur abdominale, diarrhée, éruption, flatulence, céphalée, constipation, troubles de l'audition, augmentations de la transaminase glutamique oxalo-acétique sérique (SGOT) et de la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT). D'autres effets indésirables ont été rapportés, mais moins fréquemment : dyspnée, insomnie et sécheresse de la bouche. Les incidences ont été comparables chez les patients traités par 1 000 mg et par 2 000 mg, mais elles ont généralement été 3 à 4 fois plus élevées chez les patients ayant reçu des doses quotidiennes totales de 4 000 mg de clarithromycine.

Chez les patients immunodéprimés, les évaluations des valeurs biologiques ont été faites en analysant les valeurs situées très en dehors des valeurs normales (c'est-à-dire au-delà des limites extrêmement élevées ou extrêmement faibles) pour l'examen concerné. Sur la base de ces critères, environ 2 à 3 % des patients ayant reçu 1 000 mg ou 2 000 mg de clarithromycine par jour ont présenté des taux très anormalement élevés de SGOT et de SGPT et des taux sanguins anormalement bas de globules blancs et de plaquettes. Des pourcentages plus faibles de patients de ces deux groupes posologiques ont également présenté des taux élevés d'urémie. Des incidences légèrement plus élevées de valeurs anormales ont été observées pour tous les paramètres, à l'exception du taux de globules blancs, chez les patients ayant reçu 4 000 mg par jour.

### **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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### **4.9. Surdosage**

Conduite à tenir en cas de surdosage : élimination rapide du médicament non absorbé, notamment lavage gastrique, et traitement symptomatique.

Des cas rapportés indiquent que l'ingestion de quantités importantes de clarithromycine peut entraîner la survenue de symptômes gastro-intestinaux. Un patient avec un antécédent de trouble bipolaire a ingéré huit grammes de clarithromycine et présenté une altération de son état mental, un comportement paranoïde, une hypokaliémie et une hypoxémie. Comme pour d'autres macrolides, les taux sériques de clarithromycine ne devraient pas être sensiblement modifiés par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Non modifié

#### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Non modifié

#### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Non modifié

### **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

#### **6.1. Liste des excipients**

Non modifié

#### **6.2. Incompatibilités**

Non modifié

#### **6.3. Durée de conservation**

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

## **11. DOSIMETRIE**

Non modifié

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Non modifié

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Non modifié

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Non modifié

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. AUTRES**

Non modifié



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Non modifié

**6. AUTRES**

Non modifié

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

Non modifié

#### Encadré

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Sommaire notice

##### **Que contient cette notice :**

1. Qu'est-ce que ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable ?
3. Comment prendre ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable ?
6. Informations supplémentaires.

##### **1. QU'EST-CE QUE ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**

#### Classe pharmacothérapeutique

Ce médicament est un antibiotique antibactérien de la famille des macrolides.

#### Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué chez l'enfant dans le traitement de certaines infections bactériennes à germes sensibles.

##### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable ?**

#### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

#### Contre-indications

**Ne prenez jamais ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable :**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) aux antibiotiques de la famille des macrolides ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- En cas d'occlusion intestinale, en raison de la présence d'huile de ricin.
- En association avec :

- la colchicine (*médicament utilisé dans le traitement de la goutte*),
- l'alfuzosine (*médicament utilisé dans le traitement des troubles de la prostate*),
- la dapoxétine (*médicament utilisé dans le traitement de l'éjaculation précoce*),
- la dronédarone (*médicament utilisé dans le traitement des troubles du rythme cardiaque*),
- l'ergotamine, la dihydroergotamine, la méthylergométrine, le méthysergide (*médicaments de la migraine*),
- l'ivabradine (*médicament anti-angoreux*),
- la mizolastine (*antihistaminique utilisé dans l'allergie*),
- le pimozide (*neuroleptique utilisé pour certains troubles du comportement*),
- la quétiapine (*médicament utilisé dans le traitement de la schizophrénie*),
- la ranolazine (*médicament utilisé dans le traitement des symptômes de l'angine de poitrine*),
- la simvastatine (*médicament utilisé pour réduire le taux de cholestérol dans le sang*),
- le ticagrelor (*médicament utilisé pour réduire le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral*).

(voir rubrique « Autres médicaments et ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable »).

Si vous avez un allongement de l'intervalle QT.

Si vous ou une personne de votre famille a déjà eu un allongement de l'intervalle QT ou des troubles du rythme cardiaque (torsades de pointe) (voir rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi »).

En cas de baisse du potassium dans le sang (hypokaliémie).

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

#### Mises en garde et précautions d'emploi

- Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres antibiotiques, pour éviter une possible résistance.

Ce médicament ne doit pas être associé avec :

- la colchicine (*médicament utilisé dans le traitement de la goutte*).
  - la simvastatine (*médicament utilisé pour réduire le taux de cholestérol dans le sang*) en raison du risque de myopathie (atteinte musculaire), notamment de rhabdomyolyse (destruction des cellules musculaires). Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres statines (*médicaments qui réduisent le taux de cholestérol*), une adaptation de la prescription pourrait être nécessaire.
  - les médicaments qui peuvent être toxiques pour l'oreille. Prévenez votre médecin en cas de baisse de votre audition ou en cas de survenue de bruits comme des sifflements, des bourdonnements, mais qui ne correspondent à aucun son extérieur.
- Informez votre médecin en cas :
    - de maladie du foie (insuffisance hépatique). Votre médecin réévaluera la prescription et adaptera éventuellement le traitement.
    - de maladie des reins (insuffisance rénale). Une adaptation de la dose peut s'avérer nécessaire.
    - d'allongement de l'intervalle QT, d'une maladie du cœur, d'une baisse du potassium dans le sang ou de prise d'autres médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT.
    - de diarrhée en cours ou après votre traitement par ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable en particulier si elle est sévère, persistante ou sanglante (risque de colite pseudomembraneuse).
    - de prise concomitante de ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable et d'anticoagulants oraux (warfarine) (risque hémorragique grave). Le contrôle de la coagulation (INR et taux de prothrombine) devra être fréquemment surveillé.
  - La prise concomitante de clarithromycine est déconseillée avec :
    - la bromocriptine, la cabergoline, le lisuride et le pergolide (*médicament utilisé dans la maladie de Parkinson ou pour empêcher la montée du lait maternel*),
    - le disopyramide (*médicament utilisé dans le traitement des troubles cardiaques*),
    - l'ébastine (*antihistaminique utilisé dans l'allergie*),
    - le fentanyl (*médicament utilisé pour le traitement des douleurs intenses et prolongées*),
    - la fésotérodine (*médicament utilisé dans l'incontinence urinaire*),
    - l'halofantrine (*médicament utilisé dans le traitement du paludisme*),
    - les immunosuppresseurs (ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus),
    - l'irinotecan (*médicament anti-cancéreux*),

- la luméfantine (médicament utilisé dans le traitement du paludisme),
- l'oxycodone (*médicament utilisé dans le traitement des douleurs intenses*),
- le rivaroxaban (*médicament anticoagulant*),
- la toltérodine (*médicament utilisé dans les troubles mictionnels*).

(voir rubrique « Autres médicaments et ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable »).

- En cas de réactions cutanées ou allergiques aiguës sévères, le traitement par la clarithromycine doit être immédiatement arrêté et un traitement approprié doit être instauré en urgence.
- L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).
- Une graduation de 1 kg de la seringue pour administration orale correspond à une dose contenant 0,073 g de saccharose : en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.
- Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez le sujet âgé.

**Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable.**

#### *Interactions avec d'autres médicaments*

##### **Autres médicaments et ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable**

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en association avec :

- l'alfuzosine (*médicament utilisé dans le traitement des troubles de la prostate*),
- la colchicine (*médicament utilisé dans le traitement de la goutte*),
- la dapoxétine (*médicament utilisé dans le traitement de l'éjaculation précoce*),
- la dronédarone (*médicament utilisé dans le traitement des troubles du rythme cardiaque*),
- l'ergotamine, la dihydroergotamine, la méthylergométrine, le méthysergide (*médicaments de la migraine*),
- l'ivabradine (*médicament anti-angoreux*),
- la mizolastine (*antihistaminique utilisé dans l'allergie*),
- le pimozide (*neuroleptique utilisé pour certains troubles du comportement*),
- la quétiapine (*médicament utilisé dans le traitement de la schizophrénie*),
- la ranolazine (*médicament utilisé dans le traitement des symptômes de l'angine de poitrine*),
- la simvastatine (*médicament utilisé pour réduire le taux de cholestérol dans le sang*),
- le ticagrelor (*médicament utilisé pour réduire le risque de crise cardiaque ou d'accident ou d'accident vasculaire cérébral*).

(voir rubrique « Ne prenez jamais ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable »).

Ce médicament NE DOIT GENELEMENT PAS ETRE UTILISE en association avec :

- la bromocriptine, la cabergoline, le lisuride et le pergolide (*médicament utilisé dans la maladie de Parkinson ou pour empêcher la montée du lait maternel*),
- le disopyramide (*médicament utilisé dans le traitement des troubles cardiaques*),
- l'ébastine (*antihistaminique utilisé dans l'allergie*),
- le fentanyl (*médicament utilisé pour le traitement des douleurs intenses et prolongées*),
- la fésotérodine (*médicament utilisé dans l'incontinence urinaire*),
- l'halofantrine (*médicament utilisé dans le traitement du paludisme*),
- les immunosuppresseurs (ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus),
- l'irinotecan (*médicament anti-cancéreux*),

- la luméfantine (*médicament utilisé dans le traitement du paludisme*),
- l'oxycodone (*médicament utilisé dans le traitement des douleurs intenses*),
- le rivaroxaban (*médicament anticoagulant*),
- la toltérodine (*médicament utilisé dans les troubles mictionnels*).

(voir rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi »).

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Sans objet.

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Sans objet.

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

##### **Grossesse et allaitement**

###### **Grossesse**

Il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez votre médecin car lui seul peut juger de la nécessité de le poursuivre.

###### **Allaitement**

L'allaitement est en général possible, mais vous devez interrompre l'allaitement ou le médicament si le nouveau-né présente des troubles digestifs.

Demander conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

#### *Sportifs*

Sans objet.

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

##### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Le risque d'étourdissements, de vertige, de confusion et de désorientation, qui peuvent se produire avec la clarithromycine, doit être pris en compte avant de conduire ou d'utiliser des machines.

#### *Liste des excipients à effet notoire*

**Informations importantes concernant certains composants de ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable :**

- Saccharose
- Huile de ricin

### **3. COMMENT PRENDRE ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable ?**

#### *Instructions pour un bon usage*

Non modifié

#### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

Non modifié

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

Non modifié

Non modifié

Non modifié

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables fréquents (pouvant concerner plus de 1 à 10 personnes sur 100) :

- Insomnie,
- Trouble du goût (dysgueusie), maux de tête,
- Diarrhée, vomissements, digestion difficile (dyspepsie), nausées, douleurs à l'estomac,
- Anomalies des tests fonctionnels hépatiques,
- Eruption cutanée, transpiration excessive (hyperhydrose),

Effets indésirables peu fréquents (pouvant concerner plus de 1 à 10 personnes sur 1000) :

- Affection due à un champignon microscopique (candidose), infection, infection vaginale,
- Quantité insuffisante de globules blancs dans le sang (leucopénie),
- Taux anormalement élevé des plaquettes (éléments du sang importants dans la coagulation sanguine) (thrombocytémie),
- Allergie,
- Perte (anorexie) ou diminution de l'appétit,
- Anxiété, nervosité, hurlements,
- Etourdissements, somnolence, tremblement,
- Vertige, altération de l'audition, bourdonnements (acouphènes),
- Palpitations,
- Inflammation de l'estomac (gastrite), inflammation de la bouche (stomatite), inflammation de la langue (glossite), constipation, sécheresse de la bouche, éructation, gaz (flatulence),
- Démangeaisons, urticaire, éruption cutanée,
- Spasmes musculaires,
- Fièvre (pyrexie), fatigue

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Inflammation de l'intestin (colite pseudomembraneuse), infection du derme (érysipèle),
- Chute importante du nombre de certains globules blancs (agranulocytose), diminution des plaquettes (éléments du sang importants dans la coagulation sanguine) (thrombopénie),
- Réaction allergique, angio-œdème,
- Désordre psychique, confusion, perte du sens de la réalité (dépersonnalisation), dépression, désorientation, hallucination, cauchemars, syndrome maniaque,
- Convulsion, perte de goût (agueusie), trouble olfactif (parosmie), perte de l'odorat (anosmie), paresthésie (sensation de fourmillement),
- Surdité,
- Troubles sévères du rythme cardiaque (torsades de pointe), accélération du rythme cardiaque (tachycardie ventriculaire),
- Hémorrhagie,
- Affection aiguë du pancréas (pancréatite aiguë), coloration de la langue, coloration des dents,
- Défaillance des fonctions du foie (insuffisance hépatique), jaunisse (ictère hépatocellulaire),
- Décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre de façon très grave à tout le corps (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell), syndrome de DRESS (quantité excessive de certains globules blancs ( osinophiles) associée à une éruption cutanée et à une atteinte multisystémique (multi-organes)), acné,
- Myopathie,
- Défaillance des fonctions du rein (insuffisance rénale), inflammation des reins (néphrite interstitielle),
- Augmentation de l'INR (Rapport Normalisé International), augmentation du taux de prothrombine, coloration anormale de l'urine.

## **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. COMMENT CONSERVER ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

### *Date de péremption*

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

### *Conditions de conservation*

Avant reconstitution, pas de précautions particulières de conservation.

Après reconstitution, la suspension doit être utilisée dans les 14 jours. Ne pas mettre au réfrigérateur.

### *Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### *Liste complète des substances actives et des excipients*

#### **Ce que contient ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable**

### *Forme pharmaceutique et contenu*

#### **Aspect de ZECLAR 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament se présente sous forme de granulés pour suspension buvable.

Flacon de 60 ml ou 100 ml avec seringue pour administration orale.

### *Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

#### **Titulaire et exploitant**

#### **ABBOTT PRODUCTS SAS**

42, RUE ROUGET DE LISLE  
92150 SURESNES  
FRANCE

#### **Fabricant**

#### **ABBVIE S.R.L.,**

S.R. 148 VIA PONTINA KM 52,SNC  
CAMPOVERDE DI APRILIA, (LOC, APRILIA)  
04010 APRILIA (LT)  
ITALIE

### *Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Non modifié

### *Date d'approbation de la notice*

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {date}.

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié

*Autres*

Non modifié