

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 octobre 2012

MONONAXY 500 mg, comprimé pelliculé à libération modifiée

B/5 (CIP : 34009 365 542 8 3)

B/10 (CIP : 34009 365 546 3 4)

NAXY 25 mg/ml, granulés pour suspension buvable

F/100 ml (CIP : 34009 345 669 2 9)

NAXY 250 mg, comprimé pelliculé

B/10 (CIP : 34009 334 172 4 6)

NAXY 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable

F/60 ml (CIP : 34009 347 687 8 1)

NAXY 500 mg, comprimé pelliculé

B/10 (CIP : 34009 348 736 2 1)

B/14 (CIP : 34009 340 974 1 6)

Laboratoire CEPHALON

DCI	clarithromycine
Code ATC (2011)	J01FA09 (Macrolides)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>Chez l'enfant :</u> <u>NAXY 25 mg/ml et NAXY 50 mg/ml</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Angines documentées à Streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé. - Surinfection des bronchites aiguës chez l'enfant âgé de plus de 3 ans. - Pneumopathies communautaires atypiques chez l'enfant âgé de plus de 3 ans : <ul style="list-style-type: none"> o sans facteurs de risque, o sans signe de gravité clinique,

- o en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique

Chez l'adulte

NAXY 250 mg

- Angines documentées à Streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Surinfection des bronchites aiguës
- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétigénisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier érysipèle), erythrasma.
- Infections stomatologiques.

NAXY 500 mg

- En association à une autre antibiotique (amoxicilline ou imidazolé) et à un anti-sécrétoire, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale.

NAXY 250 mg et NAXY 500 mg

- Sinusites aiguës. Compte-tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêta-lactamine est impossible.
- exacerbations des bronchites chroniques.
- pneumopathies communautaires chez des sujets :
 - o sans facteurs de risques,
 - o sans signes de gravité clinique,
 - o en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.

En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.

- au traitement curatif des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients infectés par le VIH (cf. Mises en garde).

MONONAXY 500 mg

- Angines documentées à Streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par bêta-lactamine est impossible
- Exacerbations des bronchites chroniques.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédures nationales)	NAXY 25 mg/ml, granulé pour suspension buvable : 30/12/1997 NAXY 50 mg/ml, granulé pour suspension buvable : 17/08/1998 NAXY 250 mg, comprimé pelliculé : 11/09/1991 NAXY 500 mg, comprimé pelliculé : 01/09/1994 MONONAXY 500 mg, comprimé pelliculé à libération modifiée : 16/08/2004
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2011 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01F Macrolides, lincosamides et streptogramines J01FA Macrolides J01FA09 clarithromycine
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 22/09/2007 (JO du 07/04/2009).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la clarithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

Chez l'enfant :

NAXY 25 mg/ml et NAXY 50 mg/ml

- Angines documentées à Streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Surinfection des bronchites aiguës chez l'enfant âgé de plus de 3 ans.
- Pneumopathies communautaires atypiques chez l'enfant âgé de plus de 3 ans :
 - o sans facteurs de risque,
 - o sans signe de gravité clinique,
 - o en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique

Chez l'adulte

NAXY 250 mg

- Angines documentées à Streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Surinfection des bronchites aiguës
- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétigénisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier érysipèle), erythrasma.
- Infections stomatologiques.

NAXY 500 mg

- En association à une autre antibiotique (amoxicilline ou imidazolé) et à un anti-sécrétoire, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale.

NAXY 250 mg et NAXY 500 mg

- Sinusites aiguës. Compte-tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêta-lactamine est impossible.
- exacerbations des bronchites chroniques.
- pneumopathies communautaires chez des sujets :
 - o sans facteurs de risques,
 - o sans signes de gravité clinique,
 - o en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.

En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.

- au traitement curatif des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients infectés par le VIH (cf. Mises en garde).

MONONAXY 500 mg

- Angines documentées à Streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par bêta-lactamine est impossible
- Exacerbations des bronchites chroniques.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

▪ Données déposées par le laboratoire

Le laboratoire a présenté une revue de la littérature comportant :

- quatre études cliniques^{1,2,3,4} et deux méta-analyses^{5,6} évaluant l'association clarithromycine, amoxicilline et inhibiteur de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole) dans l'éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale.
- une analyse de deux études cliniques⁷ évaluant la clarithromycine à libération prolongée dans le traitement des exacerbations bactériennes aiguës de la bronchite chronique.
- une étude clinique⁸ évaluant la clarithromycine et l'érythromycine dans le traitement des pneumonies communautaires à mycoplasma ou *chlamydia pneumoniae* chez l'enfant.

Les résultats de ces études confortent l'efficacité de la clarithromycine dans ces indications.

▪ Autres données

Deux études de non-infériorité ont comparé l'efficacité de l'association fixe sous-citrate de bismuth potassique/métronidazole/tétracycline + oméprazole versus l'association libre amoxicilline/clarithromycine/oméprazole^{9,10}.

Dans ces deux études, l'association fixe sous-citrate de bismuth potassique/métronidazole/tétracycline + oméprazole a été non inférieure sur le pourcentage d'éradication d'*H. pylori* à l'association libre amoxicilline/clarithromycine/oméprazole pendant 10 jours (92,5% vs 87,1%) et pendant 7 jours (93,3% vs 69,6%) dans l'analyse *per rotocolo*. Dans l'étude versus amoxicilline/clarithromycine/oméprazole pendant 7 jours, qui correspond à la stratégie actuellement recommandée en France, l'analyse en ITT démontre la supériorité de l'association bismuth potassique/métronidazole/tétracycline (79,8% versus 55,4% ; IC95% différence [15,1 ; 32,3] ; $p < 0,001$).

04.2 Tolérance/Effets indésirables

▀ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 12 avril 2006 au 16 juillet 2008 et Addendum Report couvrant la période du 17 juillet 2008 au 22 avril 2009).

¹ Kim BG. *et al.* Comparison of 7-day and 14-day proton pump inhibitor-containing triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: neither treatment duration provides acceptable eradication rate in Korea. *Helicobacter* 2007;12:31-5.

² Kim N. *et al.* Lafutidine versus lansoprazole in combination with clarithromycin and amoxicillin for one versus two weeks for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Helicobacter* 2008;13:542-9.

³ Felga G. *et al.* Clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* treatment in peptic ulcer patients. *J Infect Dev Ctries* 2010;4:712-6.

⁴ Riquelme A. *et al.* Optimal length of triple therapy for *H pylori* eradication in a population with high prevalence of infection in Chile. *World J Gastroenterol* 2007;13:2967-72.

⁵ Luther J. *et al.* Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* 2010;105:65-73.

⁶ Wenzhen Y. *et al.* Moxifloxacin-based triple therapy versus clarithromycin-based triple therapy for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med* 2009;48:2069-76.

⁷ Gotfried M. *et al.* Role for 5-day, once-daily extended-release clarithromycin in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Curr Med Res Opin* 2007;23:459-66.

⁸ Lee PI. *et al.* An open, randomized, comparative study of clarithromycin and erythromycin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;41:54-61

⁹ Laine L, Hunt R, El-Zimaity H *et al.* Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:562-7.

¹⁰ Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC *et al.* *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905-913.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées sur les rubriques contre-indications, mises en garde spéciales, effets indésirables (cf. annexe).

Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de l'avis précédent.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel février 2012), la spécialité MONONAXY a fait l'objet de 342 000 prescriptions, principalement dans les diagnostics de bronchites (37%), pharyngites (15%) et rhinopharyngites (11%).

Selon ces mêmes données IMS, les spécialités NAXY ont fait l'objet de 196 000 prescriptions, principalement dans les diagnostics de bronchites (40%) et pharyngites (13%).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{11,12,13}.

La clarithromycine garde une place dans la prise en charge de ses différentes indications.

En ce qui concerne l'éradication d'*H. pylori*, en France, les taux de résistance sont actuellement de plus 20 % pour la clarithromycine et de 40 à 60 % pour le métronidazole^{14,15}.

Il existe une corrélation nette entre échec et résistance de *H. pylori* au traitement antibiotique en particulier pour la clarithromycine¹⁶.

De ce fait, on observe de plus en plus une diminution de l'efficacité avec les trithérapies classiques. Il existe un consensus international pour adapter le traitement aux conditions locales de résistance (Conférence de Consensus de Maastricht IV en février 2012), notamment à la clarithromycine qui est considéré comme élevé lorsqu'il est supérieur à 20%

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 novembre 2007 n'ont pas à être modifiées.

¹¹ ANSM. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte - Mise au point. Juillet 2010. Disponible en ligne : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b33b6936699f3feffd075316c40a0734.pdf (consulté le 19 septembre 2012)

¹² Yeni P. Prise en charge des personnes infectées par le VIH.

¹³ Malfertheiner P, Megraud F. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012 ;61:646-64.

¹⁴ Raymond J, Lamarque D, Kalach N, Chaussade S, Burucoa C. High level of antimicrobial resistance in French *Helicobacter pylori* isolates. Helicobacter 2010;15:21-7.

¹⁵ Megraud F. The challenge of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy. Ther Advances Gastroenterol 2012;5:103-109.

¹⁶ Malfertheiner P, Megraud F. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012 ;61:646-64.

05.1 Service Médical Rendu :

➤ Pour les indications :

- exacerbations des bronchites chroniques : en cas d'exacerbation de bronchite chronique de stade II (si crachats purulents),
- traitement curatif des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients infectés par le VIH,
- pneumopathies communautaires chez des sujets : sans facteurs de risque, sans signe de gravité clinique, en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.
- éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection), en association à un autre antibiotique (amoxicilline ou imidazolé), et à un anti-sécrétoire.
- angines documentées à Streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- infections cutanées bénignes et infections stomatologiques.

▮ Les infections concernées par ces spécialités se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie et peuvent dans certains cas engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

▮ Ces spécialités entrent dans le cadre de traitements curatifs.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

▮ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

▮ Il s'agit de médicaments de première intention.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans ces indications.

➤ Pour les indications :

- Surinfections des bronchites aiguës

Au cours des bronchites aiguës, il n'y a pas d'indication d'une antibiothérapie.

- Sinusites aiguës

Les surinfections bactériennes responsables de sinusites aiguës purulentes peuvent évoluer vers des complications suppuratives loco-régionales.

Etant donné l'activité modeste sur *H. influenzae* et le pourcentage élevé de souches de pneumocoques résistants, les macrolides ne sont plus adaptés au traitement des sinusites aiguës purulentes.

Le service médical rendu par ces spécialités reste insuffisant dans ces indications.

05.2 Recommandations :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et aux posologies de l'AMM excepté les surinfections des bronchites aiguës et les sinusites aiguës.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Annexe : Modifications de RCP

MONONAXY 500 mg, comprimé pelliculé à libération modifiée

RCP valide au moment du dépôt de dossier de renouvellement d'inscription en date du 05/06/2007	RCP actuel (rectificatif du 5 septembre 2011)
<p>4.3 Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allergie aux macrolides ou à l'un des constituants du médicament. - Association avec: <ul style="list-style-type: none"> o les alcaloïdes de l'ergot de seigle: (dihydroergotamine, ergotamine) o le cisapride o la mizolastine o le pimozide o le bépridil <p>(voir rubrique 4.5).</p> <p>Ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE en association avec:</p> <ul style="list-style-type: none"> o la bromocriptine, la cabergoline et le pergolide, o le tacrolimus o l'ébastine o la toltérodine o l'halofantrine, o la colchicine <p>(voir rubrique 4.5).</p>	<p>4.3 Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allergie aux macrolides ou à l'un des constituants du médicament. - Association avec: <ul style="list-style-type: none"> o les alcaloïdes de l'ergot de seigle: dihydroergotamine, ergotamine, méthylelsergide o le cisapride o l'ivabradine o la mizolastine o le pimozide o le bépridil o le sertindole o la simvastatine o la colchicine o la dronédarone <p>Ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE en association avec:</p> <ul style="list-style-type: none"> o la bromocriptine, la cabergoline et le pergolide, o le tacrolimus o l'ébastine o la toltérodine o l'halofantrine, o la colchicine <p>(voir rubrique 4.5).</p>

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

- Des colites pseudo-membraneuses ont été observées avec pratiquement tous les agents anti-infectieux dont les macrolides. Elles peuvent être de gravité modérée ou engager le pronostic vital.
- Ne pas associer à d'autres médicaments ototoxiques, en particulier les aminosides.

- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

- Des colites pseudo-membraneuses ont été observées avec pratiquement tous les agents anti-infectieux dont les macrolides. Elles peuvent être de gravité modérée ou engager le pronostic vital.
- Ne pas associer à d'autres médicaments ototoxiques, en particulier les aminosides.

- **Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* sont rapportés avec l'utilisation de nombreux antibiotiques dont la clarithromycine. La sévérité de ces diarrhées peut aller jusqu'à une colite pseudomembraneuse pouvant être fatale. 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.**

- **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.**

- **La prise concomitante de clarithromycine avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques, l'alfuzosine, le disopyramide, l'ébastine, la férotérodine, l'halofantrine, la lumefantrine, la toltérodine, les immunosuppresseurs, l'irinotécan, le rivaroxaban et la quétapine est déconseillée (Voir rubrique 4.5).**

- ~~**En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.**~~

- **Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).**

4.8 Effets indésirables

- Manifestations digestives : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée.
- Candidose buccale, glossite, stomatite.
- Manifestations cutanées allergiques. Des réactions cutanées bulleuses, dont d'exceptionnels érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens-Johnson et syndromes de Lyell, ont été rapportées.
- Augmentation transitoire des transaminases ASAT-ALAT, pouvant aboutir exceptionnellement à une hépatite cholestatique.
- Des cas d'acouphènes et d'hypoacousie, en règle générale réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés à une posologie supérieure ou égale à 1g/j sur des périodes de traitement prolongés.
- De rares cas de dysgueusies ont été rapportés.
- Bien qu'aucun lien n'ait pu être formellement établi, des cas de colorations dentaires, habituellement réversibles avec des soins dentaires, ont été rapportés.

4.8 Effets indésirables

- **Manifestations digestives :** Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée, **colite à *Clostridium difficile*, (notamment en raison de la présence d'huile de ricin), candidose buccale, glossite, coloration (noire) de la langue, stomatite.**
- Troubles du système-immunitaire des réactions cutanées bulleuses, dont d'exceptionnels érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens-Johnson et syndromes de Lyell, ont été rapportées.
- Troubles hépatobiliaires : augmentation généralement transitoire des transaminases ASAT-ALAT et des phosphates alcalines, pouvant aboutir exceptionnellement à une cytolyse et/ou cholestase symptomatiques.
- Troubles de l'oreille interne : des cas d'acouphènes et d'hypoacousie, en règle générale réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés à une posologie supérieure ou égale à 1 g/jour sur des périodes de traitement prolongés.
- Troubles neurologiques : **vertiges**, de rares cas de dysgueusies **d'anosmie et d'agueusie** ont été rapportés.
- Bien qu'aucun lien n'ait pu être formellement établi, des cas de colorations dentaires, habituellement réversibles avec des soins dentaires, ont été rapportés (paragraphe déplacé).
- **Troubles cardiaques : allongement de l'intervalle QT torsades de pointes, tachycardie ventriculaire.**
- **Lors de la surveillance post-marketing, des cas de dépression ont été rapportés.**
- **Troubles rénaux : des cas de néphrites interstitielles ont été rapportés coïncidant avec l'usage de la clarithromycine.**
- **Troubles musculo-squelettiques : myalgies**

- 1 [NAXY 25 mg/ml, granulés pour suspension buvable](#)
 2 [NAXY 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable](#)
 3

RCP valide au moment du dépôt de dossier de renouvellement d'inscription en date du 05/06/2007	RCP actuel (rectificatif du 5 septembre 2011)
<p><u>4.3 Contre-indications</u></p> <p>Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Allergie aux macrolides ou à l'un des constituants du médicament. · En cas d'occlusion intestinale, en raison de la présence d'huile de ricin. · Association avec: <ul style="list-style-type: none"> o les alcaloïdes de l'ergot de seigle: (dihydroergotamine, ergotamine) o le cisapride o la mizolastine o le pimozide o le bépripilil (<u>voir rubrique 4.5</u>). <p>Ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE en association avec:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la bromocriptine, la cabergoline et le pergolide, - le tacrolimus - l'ébastine - la toltérodine - l'halofantrine, - la colchicine (<u>voir rubrique 4.5</u>). 	<p><u>4.3 Contre-indications</u></p> <p>Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Allergie aux macrolides ou à l'un des constituants du médicament. · En cas d'occlusion intestinale, en raison de la présence d'huile de ricin. · Association avec: <ul style="list-style-type: none"> o les alcaloïdes de l'ergot de seigle: dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthylsergide o le cisapride o l'ivabradine o la mizolastine o le pimozide o le bépripilil o le sertindole o la simvastatine o la colchicine o la dronédarone (<u>voir rubrique 4.5</u>). <p>Ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE en association avec:</p> <ul style="list-style-type: none"> o la bromocriptine, la cabergoline et le pergolide, o le tacrolimus o l'ébastine o la toltérodine o l'halofantrine, o la colchicine (<u>voir rubrique 4.5</u>).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

- Des colites pseudo-membraneuses ont été observées avec pratiquement tous les agents anti-infectieux dont les macrolides. Elles peuvent être de gravité modérée ou engager le pronostic vital.

- Ne pas associer à d'autres médicaments ototoxiques, en particulier les aminosides.

- Dans la mesure où chez le jeune animal ont été observées avec des médicaments de cette classe thérapeutique, à des doses au moins 10 fois

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

- -Des colites pseudo-membraneuses ont été observées avec pratiquement tous les agents anti-infectieux dont les macrolides. Elles peuvent être de gravité modérée ou engager le pronostic vital.

 - -Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* sont rapportés avec l'utilisation de nombreux antibiotiques, dont la clarithromycine. La sévérité de ces diarrhées peut aller jusqu'à une colite pseudomembraneuse pouvant être fatale. 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.

 - -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.

 - -Ne pas associer à d'autres médicaments ototoxiques, en particulier les aminosides.
- La prise concomitante de clarithromycine avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques, l'alfuzosine, le disopyramide, l'ébastine, le fesotérodine, l'halofantrine, la lumefantrine, la toltérodine, les immunosuppresseurs, l'irinotécan le rivaroxaban et la quétiapine est déconseillée (Voir rubrique 4.5).
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation 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.
- ~~-Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).~~
- Dans la mesure où chez le jeune animal ont été observées avec des médicaments de cette classe thérapeutique, à des doses au moins 10 fois

supérieures aux doses thérapeutiques, des anomalies du cartilage de conjugaison, il est recommandé de limiter la posologie à 15mg/kg/jour (avec un maximum de 10 jours chez l'enfant).

- En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose ou de déficit en sucrase-isomaltase.
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions d'emploi

- Un audiogramme devra être réalisé et une modification posologique envisagée en cas de survenue d'acouphènes ou de baisse de l'acuité auditive.
- En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'administration de la clarithromycine n'est pas recommandée. Si elle est nécessaire, elle justifie alors une surveillance régulière des tests hépatiques.
- **-En cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'allongement de la demi-vie impose soit un espacement des prises, soit une réduction de la posologie.**
- **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.**
- 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.

supérieures aux doses thérapeutiques, des anomalies du cartilage de conjugaison, il est recommandé de limiter la posologie à 15 mg/kg/jour (avec un maximum de 1 g/jour) pendant une période maximale de 10 jours chez l'enfant.

- ~~• En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose ou de déficit en sucrase-isomaltase.~~
- ~~• En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.~~

Précautions d'emploi

- Un audiogramme devra être réalisé et une modification posologique envisagée en cas de survenue d'acouphènes ou de baisse de l'acuité auditive.
- En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'administration de la clarithromycine n'est pas recommandée. Si elle est nécessaire, elle justifie alors une surveillance régulière des tests hépatiques.
- **-En cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'allongement de la demi-vie impose soit un espacement des prises, soit une réduction de la posologie. Dans certains cas une autre présentation de clarithromycine peut être plus adaptée et doit être alors privilégiée.**
- 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.
- 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.

4.8 Effets indésirables

- Manifestations digestives : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée (notamment en raison de la présence d'huile de ricin).
- Candidose buccale, glossite, stomatite.
- Manifestations cutanées allergiques. Des réactions cutanées bulleuses, dont d'exceptionnels érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens-Johnson et syndromes de Lyell, ont été rapportées.
- Augmentation transitoire des transaminases ASAT-ALAT, pouvant aboutir exceptionnellement à une hépatite cholestatique.
- Des cas d'acouphènes et d'hypoacousie, en règle générale réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés à une posologie de 1g/j ou supérieure à 1g/j sur des périodes de traitement prolongés
- De rares cas de dysgueusies ont été rapportés.
- Bien qu'aucun lien n'ait pu être formellement établi, des cas de colorations dentaires, habituellement réversibles avec des soins dentaires, ont été rapportés.

4.8 Effets indésirables

- **Troubles gastro-intestinaux: ~~Manifestations digestives~~: nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée (notamment en raison de la présence d'huile de ricin).** Candidose buccale, glossite, stomatite.
- colite à *Clostridium difficile*, candidose buccale, glossite, coloration (noire) de la langue, stomatite.
- ~~Manifestations cutanées allergiques.~~ Troubles du système immunitaire: des réactions cutanées bulleuses, dont d'exceptionnels érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens-Johnson et syndromes de Lyell, ont été rapportées.
- Troubles hépatobiliaires: augmentation généralement transitoire des transaminases ASAT-ALAT **et des phosphates alcalines**, pouvant aboutir exceptionnellement **à une cytolyse et/ou cholestase symptomatiques**.
- **Troubles cardiaques: allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes, tachycardie ventriculaire.**
- Troubles de l'oreille interne: des cas d'acouphènes et d'hypoacousie, en règle générale réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés à une posologie ~~de 1g/j ou supérieure à 1g/j~~ supérieure ou égale à 1 g/jour sur des périodes de traitement prolongées.
- Troubles neurologiques: **vertiges**, de rares cas de dysgueusies **d'anosmie et d'agueusie** ont été rapportés.
- Bien qu'aucun lien n'ait pu être formellement établi, des cas de colorations dentaires, habituellement réversibles avec des soins dentaires, ont été rapportés (*paragraphe déplacé*).
- **Lors de la surveillance post-marketing, des cas de dépression ont été rapportés**
- **Troubles rénaux: des cas de néphrites interstitielles ont été rapportés coïncidant avec l'usage de la clarithromycine.**
- **Troubles musculo-squelettiques: myalgies.**

1
2

NAXY 250, 500 mg, comprimé pelliculé

RCP valide au moment du dépôt de dossier de renouvellement d'inscription en date du 05/06/2007	RCP actuel (rectificatif du 5 septembre 2011)
<p><u>4.3 Contre-indications</u></p> <p>Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Allergie aux macrolides. · Association avec: <ul style="list-style-type: none"> o les alcaloïdes de l'ergot de seigle: dihydroergotamine, ergotamine o le cisapride o la mizolastine o le pimozide o le bépridil (<u>Cf Interactions</u> avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). <p>Ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE en association avec:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la bromocriptine, la cabergoline et le pergolide, - le tacrolimus - l'ébastine - la toltérodine - l'halofantrine, - la colchicine (<u>Cf Interactions</u> avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). 	<p><u>4.3 Contre-indications</u></p> <p>Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergie aux macrolides ou à l'un des constituants du médicament. • Association avec: <ul style="list-style-type: none"> o les alcaloïdes de l'ergot de seigle: dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, méthylsergide o le cisapride o l'ivabradine o la mizolastine o le pimozide o le bépridil o le sertindole o la simvastatine o la colchicine o la dronédarone (<u>Cf Interactions</u> avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). <p>Ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE en association avec:</p> <ul style="list-style-type: none"> — la bromocriptine, la cabergoline et le pergolide, — le tacrolimus — l'ébastine — la toltérodine — l'halofantrine, la colchicine (<u>Cf Interactions</u> avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

- Des colites pseudo-membraneuses ont été observées avec pratiquement tous les agents anti-infectieux dont les macrolides. Elles peuvent être de gravité modérée ou engager le pronostic vital.

- 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 également de l'absence d'étude en prophylaxie.

- Ne pas associer à d'autres médicaments ototoxiques, en particulier les aminosides.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

- Des colites pseudo-membraneuses ont été observées avec pratiquement tous les agents anti-infectieux dont les macrolides. Elles peuvent être de gravité modérée ou engager le pronostic vital.

- **Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* sont rapportés avec l'utilisation de nombreux antibiotiques, dont la clarithromycine. La sévérité de ces diarrhées peut aller jusqu'à une colite pseudomembraneuse pouvant être fatale. 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.**

- **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 également de l'absence d'étude en prophylaxie.

- Ne pas associer à d'autres médicaments ototoxiques, et en particulier les aminosides.

- **La prise concomitante de clarithromycine avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques, l'alfuzosine, le disopyramide, l'ébastine, la fesotérodine, l'halofantrine, la lumefantrine, la toltérodine, les immunosuppresseurs, l'irinotécan, le rivaroxaban et la quétiapine est déconseillée (Voir rubrique 4.5).**

4.8 Effets indésirables

- Manifestations digestives : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée.
- Candidose buccale, glossite, stomatite.
- Manifestations cutanées allergiques. Des réactions cutanées bulleuses, dont d'exceptionnels érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens-Johnson et syndromes de Lyell, ont été rapportées.
- Augmentation transitoire des transaminases ASAT-ALAT, pouvant aboutir exceptionnellement à une hépatite cholestatique.
- Des cas d'acouphènes et d'hypoacousie, en règle générale réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés à une posologie de 1g/j ou supérieure à 1g/j sur des périodes de traitement prolongés.
- De rares cas de dysgueusies ont été rapportés.
- Bien qu'aucun lien n'ait pu être formellement établi, des cas de colorations dentaires, habituellement réversibles avec des soins dentaires, ont été rapportés.

4.8 Effets indésirables

- ~~Manifestations digestives~~ : Troubles gastro-intestinaux: nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée, **colite à *Clostridium difficile***, candidose buccale, glossite, **coloration (noire) de la langue**, stomatite.
- Troubles du système immunitaire: des réactions cutanées bulleuses, dont d'exceptionnels érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens-Johnson et syndromes de Lyell, ont été rapportées.
- Troubles hépatobiliaires: augmentation généralement transitoire des transaminases ASAT-ALAT et des phosphates alcalines, pouvant aboutir exceptionnellement à une cytolyse et/ou cholestase symptomatiques.
- **Troubles cardiaques: allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes, tachycardie ventriculaire.**
- Troubles de l'oreille interne: des cas d'acouphènes et d'hypoacousie, en règle générale réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés à une posologie supérieure ou égale à 1g/jour sur des périodes de traitement prolongées.
- ~~De rares cas de dysgueusies ont été rapportés.~~ Troubles neurologiques: **vertiges**, de rares cas de dysgueusies **d'anosmie et d'agueusie ont été rapportés.**
- Bien qu'aucun lien n'ait pu être formellement établi, des cas de colorations dentaires, habituellement réversibles avec des soins dentaires, ont été rapportés (paragraphe déplacé).
- **Lors de la surveillance post-marketing, des cas de dépression ont été rapportés.**
- **Troubles rénaux: des cas de néphrites interstitielles ont été rapportés coïncidant avec l'usage de la clarithromycine.**
- **Troubles musculo-squelettiques: myalgies.**