

TERIAK
Laboratoires

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

KLAROMIN 500 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Clarithromycine500 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés sécables

Boîte de 14

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles sont limitées chez l'adulte aux infections dues aux germes définis comme sensibles:

*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:

-sans facteurs de risque,

-sans signes de gravité clinique,

-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.

* Traitement curatif des infections à mycobactérium avium chez les patients infectés par le VIH. * en association à un autre antibiotique (amoxicilline ou imidazolé), et à un anti-sécrétoire, éradication de Helicobacter pylori en cas de maladie ulcéreuse.

4.2. Posologie et mode d'administration

Adulte :

Angine, pharyngites et infections cutanées bénignes :

500 mg/j, soit 1 comprimé matin et soir

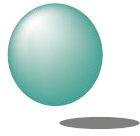
Sinusites aiguës et pneumopathies :

1 000 mg/j, soit 2 comprimés matin et soir

Infections bronchiques :

500 mg à 1000 mg/j, selon la sévérité

Infections à Mycobacterium avium chez les patients VIH (+)



- Sujet > 50 kg : 2000 mg/jour
- Sujet <= 50 kg : 1500 mg/jour, en 2 prises par jour

Insuffisance rénale :

Pour des valeurs de la clairance de la créatinine < 30 ml/min, il peut être recommandé de réduire la posologie de moitié (de 250 mg à 500 mg/j) selon le type d'infection), avec une seule administration quotidienne. Dans l'infection à Mycobacterium avium, il est recommandé d'utiliser une posologie de 1000 mg/j

Insuffisance hépatique :

En dehors du traitement des infections à Mycobacterium avium chez les patients VIH (+) pour lequel il est nécessaire de réduire la posologie à 1000 mg/j, l'emploi de la clarithromycine n'est pas recommandé

Dans les autres cas, et si l'emploi de la clarithromycine est nécessaire (cf. mise en garde et Précautions d'emploi) il ne semble pas utile de modifier les posologies

Sujet âgé :

Lorsque la fonction rénale est nettement diminuée, il peut être prudent de réduire la posologie.

4.3. Contre-indications

- Allergie aux macrolides ou à l'un des constituants du médicament.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine), cisapride, mizolastine, pimozone, bépridil, simvastatine : cf Interactions

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde :

Des colites pseudomembraneuses 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 :

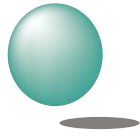
- en association à d'autres antibiotiques et non pas en monothérapie,
- uniquement en curatif du fait également de l'absence d'étude en prophylaxie.

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

La prise concomitante de clarithromycine avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques, l'alfuzosine, la colchicine, l'ébastine, l'halofantrine, la luméfántrine, la toltérodine, le tacrolimus est déconseillée (cf Interactions).

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 sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute), l'allongement de la demi-vie impose soit un espacement des prises, soit une réduction de la posologie.
- 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 (cf Pharmacocinétique : Excrétion).
- 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.

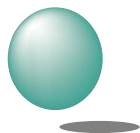
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

<Associations contre-indiquées>

- Bépridil : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Dihydroergotamine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).
- Ergotamine : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique de l'ergotamine).
- 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.
- Simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

<Associations déconseillées>

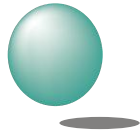
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) : augmentation des concentrations plasmatiques de l'agoniste dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.
 - Alfuzosine : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.
 - Colchicine : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.
 - Ébastine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long, congénital).
-



- 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.
- Luméfantrine : 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.
- Tacrolimus : augmentation des concentrations sanguines du tacrolimus et de la créatininémie, par inhibition du métabolisme hépatique du tacrolimus par la clarithromycine.
- Toltérodine : augmentation des concentrations plasmatiques de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.

<Associations faisant l'objet de précautions d'emploi>

- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral 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 (dose-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.
 - 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.
 - Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de la ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.
 - 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.
 - Disopyramide : risque de survenue d'hypoglycémies sévères, par inhibition du métabolisme du disopyramide par la clarithromycine. Surveillance clinique et biologique régulière.
 - Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil, tadalafil sauf 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.
 - Midazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie du midazolam pendant le traitement par la clarithromycine.
 - Pravastatine : augmentation de la concentration plasmatique de la pravastatine par la clarithromycine. Surveillance clinique et biologique pendant le traitement par l'antibiotique.
 - 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.
-



- 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.
- 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.
- Vardénafil : augmentation importante des concentrations plasmatiques de vardénafil, avec risque d'hypotension sévère. Diminution de la posologie de vardénafil.

<Associations à prendre en compte>

- Théophylline et, par extrapolation, aminophylline : risque d'augmentation de la théophyllinémie, particulièrement chez l'enfant.
- 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

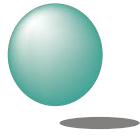
Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la clarithromycine au cours de la grossesse. En effet, les données cliniques sur un nombre limité de grossesses sont rassurantes mais les études chez la souris ont mis en évidence un effet malformatif (fentes palatines) à la dose de 1000 mg/kg. En cas d'exposition au 1^{er} trimestre de la grossesse, une surveillance prénatale peut être envisagée.

Allaitement

Bien qu'il n'y ait pas de données concernant le passage de la clarithromycine dans le lait maternel, le fait que les macrolides qui ont été étudiés passent dans le lait indique que le passage de la clarithromycine dans le lait maternel ne peut être exclu.

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.

En cas de prise de cisapride par le nouveau-né ou le nourrisson allaité, l'administration de clarithromycine à la mère est contre-indiquée par mesure de prudence, en raison du risque potentiel d'interaction chez l'enfant (torsades de pointes).



Fertilité

Sans Objet

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

Pas d'exigences particulières

4.8. Effet 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 rapportés.
- 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 ≥ 1 g par jour sur des périodes de traitement prolongées.
- 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.
- Des cas de néphrites interstitielles ont été rapportés coïncidant avec l'usage de la clarithromycine.

4.9 surdosage

Conduite à tenir : lavage gastrique et traitement symptomatique

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Antibactérien à usage systémique (code ATC : J01FA09).

La clarithromycine est un antibiotique bactérien, dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A, de la famille des macrolides (en C14).

Spectre d'activité antibactérienne :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S ≤ 1 mg/l et R > 4 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent

apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses.

Espèces sensibles :

- Aérobie à Gram + : *Bacillus cereus*, *Corynebacterium diphtheriae*, entérocoques (50-70 %), *Lactobacillus*, *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus méti-S*, *Staphylococcus méti-R** (70-80 %), *Streptococcus B*, *Streptococcus non groupable* (30-40 %), *Streptococcus pneumoniae* (35-70 %), *Streptococcus pyogenes* (16-31 %).
- Aérobie à Gram - : *Bordetella pertussis*, *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter*, *Helicobacter pylori* (10-20 %), *Legionella*, *Moraxella*, *Neisseria*.
- Anaérobies : *Actinomyces*, *Bacteroides* (30-60 %), *Eubacterium*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus* (30-40 %), *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium acnes*.
- Autres : *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia*, *Coxiella*, *Leptospira*, mycobactéries, *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum*.

Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

- Aérobie à Gram - : *Haemophilus influenzae***, *Neisseria gonorrhoeae*.
- Anaérobies : *Clostridium perfringens*.
- Autres : *Ureaplasma urealyticum*.

Espèces résistantes :

- Aérobie à Gram + : *Corynebacterium jeikeium*, *Nocardia asteroides*.
- Aérobie à Gram - : *Acinetobacter*, entérobactéries, *Pseudomonas*.
- Anaérobies : *Fusobacterium*, *Leptotrichia*.
- Autres : *Mycoplasma hominis*.

La clarithromycine possède une activité in vitro et in vivo sur *Toxoplasma gondii*.

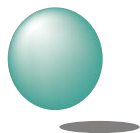
* la fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

** *Haemophilus influenzae* : l'activité de la 14-hydroxy-clarithromycine est supérieure à celle de la clarithromycine. Des travaux réalisés in vitro ont suggéré une activité additive de la 14-hydroxy-clarithromycine et de la molécule mère vis-à-vis d'*Haemophilus influenzae*.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

L'antibiotique est retrouvé dans le sérum dès la 60^e minute. Après prise unique de 500 mg, le pic sérique se situe vers 1,7 heure pour la clarithromycine et 2,2 heures pour son métabolite 14-hydroxylé. La biodisponibilité absolue est de 55 %. L'absorption du comprimé n'est pas influencée par la prise d'aliments.



Distribution :

Les concentrations sériques⁽³⁾ de la molécule mère et du métabolite, ainsi que l'activité antibactérienne totale (dosage microbiologique⁽⁴⁾ chez le sujet normal à l'état d'équilibre (vers J4) après prises répétées, sont les suivantes (coefficient d'accumulation : 1,5 à 2) :

	Cmax ⁽³⁾ clarithromycine	Cmax ⁽³⁾ 14-OH clarithromycine	Cmax ⁽⁴⁾ Activité biologique
500 mg 2 fois/j	2,4 µg/ml	0,66 µg/ml	2,8 µg/ml

⁽³⁾ : dosage par méthode HPLC

⁽⁴⁾ : dosage par méthode microbiologique

En administration répétée, à la 12^e heure, les concentrations résiduelles sont d'environ 0,2 µg/ml après 250 mg

A la dose de 250 mg, la demi-vie d'élimination de la clarithromycine est de 3,8 heures, et celle de la 14-hydroxy-clarithromycine, de 5,8 heures. Après prises répétées, l'état d'équilibre est atteint le 4^{ème} jour.

Liaison aux protéines :

Le pourcentage de liaison aux protéines sériques de la clarithromycine varie de 72 à 67%, et celui du métabolite actif est de 57 à 48%, en fonction des concentrations plasmatiques

Diffusion tissulaire :

Le volume de distribution est d'environ 2 à 4 l/kg. Après 5 doses de 250 mg, des concentrations de 8,8 µg/ml sont atteintes dans le poumon, 1,11 µg/ml dans les amygdales et environ 0,9 µg/ml dans les liquides interstitiels.

La clarithromycine et son métabolite actif se concentrent dans la salive, le tissu gingival et l'os alvéolaire. Les concentrations en clarithromycine ont été mesurées chez l'homme dans le sérum et ces différents milieux, 2 heures après administration de 250 mg de clarithromycine 2 fois par jour pendant 3 jours. Les résultats obtenus, exprimés en µg/ml ou µg/g, sont les suivants :

Concentrations	Sérum	Salive	Gencive saine	Gencive inflammatoire	Os alvéolaire
Clarithromycine	1,68 ± 0,40	2,22 ± 0,93	2,90 ± 0,91	3,65 ± 1,10	2 ± 0,37

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

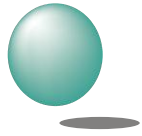
Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme.

Ces propriétés expliquent l'activité de la clarithromycine sur les bactéries intracellulaires.

La clarithromycine et la 14-OH clarithromycine passent dans le lait maternel. Le rapport des concentrations aux taux plasmatiques est respectivement de 24 et 63 %.

Biotransformation :

La clarithromycine est biotransformée en 3 métabolites : la descladinosyl-clarithromycine, la N-déméthyl-clarithromycine et le dérivé 14-hydroxylé. Ce dernier métabolite est prédominant tant au plan quantitatif que qualitatif puisqu'il possède une activité antibactérienne propre. Le métabolisme de la clarithromycine est saturable aux posologies élevées. L'augmentation des posologies et la multiplication des prises entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de clarithromycine proportionnellement plus importante que celle des doses et une diminution de la fraction de 14-OH clarithromycine (à l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de 14-OH clarithromycine sont d'environ 2/3 de celles de la molécule mère après 250 mg x 2 et d'environ 27 % après 500 mg x 2, cf Distribution).



Excrétion :

La clarithromycine est excrétée par le foie et le rein.

Chez l'homme, après une dose unique de 250 mg per os, 37,9 % de la dose sont excrétés dans les urines, dont 18,4 % sous forme de clarithromycine et 13,7 % sous forme de dérivé 14-hydroxylé. Quelle que soit la dose, la clarithromycine libre et le dérivé 14-hydroxylé représentent l'essentiel de l'excrétion urinaire de la clarithromycine.

L'élimination fécale d'une dose unique de 250 mg est de 40,2 %, la molécule mère représentant 4,4 % de la dose. L'essentiel de la clarithromycine est éliminé sous forme de métabolites.

L'augmentation des doses accroît l'élimination urinaire ainsi que la fraction de clarithromycine inchangée.

En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion de la clarithromycine et surtout de la 14-OH clarithromycine est diminuée avec une élévation des concentrations maximales, des concentrations résiduelles, des surfaces sous courbes et de la quantité de 14-OH clarithromycine formée. Lorsque la clairance est inférieure à 30 ml/min, la demi-vie d'élimination est multipliée par 3 pour la clarithromycine et multipliée par 4 pour la 14-OH clarithromycine avec un risque d'accumulation important.

En cas d'insuffisance hépatique, la formation de 14-OH clarithromycine est diminuée et ses concentrations sériques et ses surfaces sous courbes réduites. Cependant, il existe une augmentation de l'élimination rénale de la clarithromycine et il n'y a pas d'accumulation.

Chez le sujet âgé (> 65 ans), il existe une augmentation des C_{max} et des concentrations résiduelles liée à un allongement de la demi-vie de la clarithromycine (> 7,7 h) et surtout du métabolite 14-hydroxylé (14 h). Les surfaces sous courbes des concentrations plasmatiques de clarithromycine sont doubles de celles observées chez le sujet adulte jeune

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans Objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

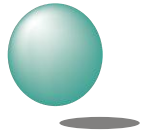
Croscarmellose sodique, Amidon de maïs prégélatinisé, Cellulose microcristalline, Silice colloïdale anhydre, Povidone K30, Acide stéarique, Talc, Stéarate de magnésium, Opadry jaune 20A32136, Propylène glycol, Oléate de sorbitan

6.2. Incompatibilités

Sans Objet

6.3. Durée de conservation

2 ans



TERIAK
Laboratoires

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas d'exigences particulières

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

PVC/PVDC/Aluminium boîte de 14 comprimés pelliculés sécables

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoire TERIAK
Zone industrielle jbel oust
Cheylus ,1111 Zaghouan
Tunisie
TEL : 72 640 600
FAX : 72 640 802

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

925 336 1

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

14/09/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

21/07/2016

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A
