ANSM - Mis à jour le : 19/03/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CLARITHROMYCINE BIOGARAN 500 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Clarithromycine..... 500 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. 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 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 (voir rubrique 5.1 concernant les tests de sensibilité) ;

- 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 (voir rubrique 5.1 concernant les tests de sensibilité) ;

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

- au traitement curatif des infections à Mycobacterium avium chez les patients infectés par le VIH (voir rubrique 4.4).

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'adulte ayant des fonctions rénale et hépatique normales :

- sinusites aiguës, exacerbations des bronchites chroniques, pneumopathies communautaires :
    - 1000 mg/jour en deux prises par jour.
- éradication de Helicobacter pylori en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale :

Sont recommandés, les schémas posologiques suivants :

- clarithromycine 500 mg matin et soir, associé à amoxicilline 1000 mg matin et soir, et oméprazole 20 mg matin et soir, pendant 7 jours ;

Ou

- clarithromycine 500 mg matin et soir, associé à amoxicilline 1000 mg matin et soir, et lansoprazole 30 mg matin et soir, pendant 7 jours.

L'amoxicilline peut être remplacée par le métronidazole ou le tinidazole à la posologie de 500 mg matin et soir.
La trithérapie sera suivie :

- pour le traitement débuté par l'oméprazole : par 20 mg d'oméprazole par jour pendant 3 semaines supplémentaires en cas d'ulcère duodénal évolutif ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif ;
- pour le traitement débuté par le lansoprazole : par 30 mg de lansoprazole par jour pendant 3 semaines en cas d'ulcère duodénal évolutif ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif.

L'efficacité du traitement dépend du respect du schéma posologique, notamment de la prise de la trithérapie durant les 7 premiers jours.

Infections à Mycobacterium avium chez les patients VIH(+) :

- 500 mg deux fois par jour.

Le traitement des infections disséminées à Mycobacterium avium chez les patients VIH (+) doit être poursuivi, tant que le bénéfice clinique et microbiologique est observé. La clarithromycine doit être utilisée en association avec d'autres médicaments actifs sur les mycobactéries atypiques.

Chez l'insuffisant rénal :

Pour des valeurs de la clairance de la créatinine < 30 ml/min, il peut être recommandé de réduire la posologie de moitié avec une seule administration quotidienne.

Chez l'insuffisant hépatique :

En dehors du traitement des infections à Mycobacterium avium chez les patients VIH(+), l'emploi de la clarithromycine n'est pas recommandé. Dans les autres cas et si l'emploi de la clarithromycine est nécessaire (voir rubrique 4.4), la dose de 500 mg deux fois par jour ne doit pas être dépassée.

Chez le sujet âgé :

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

4.3. Contre-indications

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

- hypersensibilité à la substance active, 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'éplérénone ;

  - la dronédarone ;

  - la quétiapine ;

  - le ticagrélor ;

  - le cisapride ;

- l'astémizole ;
- la terfénadine ;
- la ranolazine ;
- la dompéridone.

(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).

La clarithromycine ne doit pas être administrée à des patients présentant des déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie ou hypomagnésémie, en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT).
La clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère en association avec une insuffisance rénale.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Evénements cardiovasculaires

Un allongement de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT, entraînant un risque de développer de l'arythmie cardiaque et des torsades de pointes, ont été observés avec un traitement par macrolides, notamment la clarithromycine (voir rubrique 4.8). Par conséquent, comme les situations suivantes peuvent conduire à un risque accru d'arythmies ventriculaires (notamment torsades de pointes), la clarithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients suivants :

- patients présentant une maladie coronarienne, une insuffisance cardiaque sévère, des troubles de la conduction ou une bradycardie cliniquement significative ;
- patients prenant de façon concomitante d'autres médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5) ;
- l'administration concomitante de clarithromycine avec l'astémizole, le cisapride, le pimozide et la terfénadine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) ;
- la clarithromycine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT ou un antécédent d'arythmie ventriculaire (voir rubrique 4.3).

Les résultats des études épidémiologiques s'intéressant au risque de survenue d'effets indésirables cardiovasculaires liés aux macrolides sont variables. Certaines études observationnelles ont mis en évidence un risque de survenue rare à court terme d'arythmie, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire associés aux macrolides, notamment la clarithromycine. Lors de la prescription de la clarithromycine, ces résultats doivent être pris en compte par rapport aux bénéfices du traitement.

Colite pseudo-membraneuse

Des cas de colites pseudo-membraneuses ont été observés avec presque tous les agents antibactériens 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.

Réaction d'hypersensibilité

En cas de réactions d'hypersensibilité aiguës sévères, telles qu'une réaction anaphylactique ou de réactions indésirables cutanées graves (SCAR) [par exemple, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), un syndrome de Stevens-Johnson, ou un syndrome de Lyell, un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse 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

Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de la clarithromycine avec des anticoagulants oraux directs tels que dabigatran, rivaroxaban, apixaban et édoxaban, en particulier chez les patients présentant un risque élevé de saignement (voir rubrique 4.5).

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.

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.

Une dysfonction hépatique incluant une augmentation des enzymes hépatiques et une hépatite hépatocellulaire et/ou cholestatique, avec ou sans jaunisse a été rapportée avec la clarithromycine. Cette dysfonction hépatique peut être sévère et est généralement réversible. 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 qu'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/élimination).

Insuffisance rénale

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).

Inducteurs du CYP3A

Les médicaments inducteurs du CYP3A (tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) peuvent augmenter le métabolisme de la clarithromycine. Ceci peut entraîner des concentrations de clarithromycine en-dessous du niveau thérapeutique et donc conduire à une efficacité réduite de ce médicament. De plus, il peut être nécessaire de mesurer les concentrations plasmatiques des inducteurs du CYP3A4, qui peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par la clarithromycine (voir aussi le Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant à l'inhibiteur du CYP3A4 administré). L'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine résulte en une augmentation des concentrations plasmatiques de rifabutine et en une diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine, avec un risque accru d'uvéite.

Efavirenz, névirapine, rifampicine, rifabutine et rifapentine

Les inducteurs puissants du système de métabolisme cytochrome P450 tels que l'efavirenz, la névirapine, la rifampicine, la rifabutine et la rifapentine peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine, et ainsi diminuer les concentrations plasmatiques de la clarithromycine pendant qu'ils augmentent les concentrations de la 14(R)-hydroxy-clarithromycine (14-OH-clarithromycine), un métabolite qui est aussi actif microbiologiquement. Comme les activités microbiologiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine sont différentes, l'effet thérapeutique attendu pourrait être altéré en cas d'administration concomitante de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques.

La clarithromycine doit être administrée avec prudence en cas d'administration concomitante de médicaments qui induisent le cytochrome CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

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. Il y a aussi un risque d'augmentation des effets indésirables spécifiques à chaque substrat du CYP 3A4, souvent avec des conséquences sévères.

Les molécules suivantes ou classes de molécules sont connues ou sont suspectées d'être métabolisées par le même isoenzyme du CYP3A : alprazolam, astémizole, carbamazépine, cilostazole, cisapride, ciclosporine, disopyramide, alcaloïdes de l'ergot de seigle, ibrutinib, lovastatine, méthylprednisolone, midazolam, oméprazole, anticoagulants oraux (tel que warfarine, rivaroxaban, apixaban), antipsychotiques atypiques (tel que quétiapine), pimozide, quinidine, rifabutine, sildénafil, simvastatine, tacrolimus, terfénadine, triazolam et vinblastine, mais cette liste n'est pas exhaustive. Les molécules agissant selon des mécanismes similaires avec d'autres isoenzymes du cytochrome P450 incluent la phénytoïne, la théophylline et le valproate.

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 phosphodiestérase 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.

+ Dompéridone

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

+ 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.

L'administration concomitante de clarithromycine et de lomitapide est contre-indiquée en raison de la possibilité d'augmentation importante des transaminases.

+ 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 QT et troubles du rythme ventriculaire 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, évérolimus, 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.

+ 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.

+ Midazolam per os

Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de leur métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.

+ 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.

+ Quinidine

Au cours de la surveillance post-commercialisation, des torsades de pointes ont été rapportées lors de la prise concomitante de clarithromycine et de quinidine. Un enregistrement ECG doit être réalisé lors de la co-administration de clarithromycine et de quinidine afin de surveiller un allongement de l'intervalle QTc. Les concentrations plasmatiques de quinidine doivent être mesurées lors d'un traitement par clarithromycine.

+ 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

+ Anticoagulants oraux directs (AOD)

Les AOD dabigatran et édoxaban sont des substrats pour le transporteur d'efflux P-gp. Le rivaroxaban et l'apixaban sont métabolisés via le CYP3A4 et sont également des substrats de la P-gp. Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de la clarithromycine avec ces agents en particulier chez les patients présentant un risque élevé de saignement (voir rubrique 4.4).

+ Alfentanil

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.

+ 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.

Une diminution de la posologie ne devrait pas être nécessaire chez les patients ayant une fonction rénale normale. Cependant, chez les patients ayant une insuffisance rénale, l'ajustement posologique suivant doit être considéré :

- chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 % ;
- chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être diminuée de 75 % en utilisant une formulation de clarithromycine appropriée ;
- des doses de clarithromycine supérieures à 1000 mg par jour ne doivent pas être administrées en association avec des inhibiteurs de protéases.

+ 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.

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en?dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont nécessaires.

+ Corticoïdes

Des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante de la clarithromycine avec des corticoïdes systémiques et inhalés qui sont principalement métabolisés par le CYP3A en raison d'une augmentation potentielle d'exposition systémique aux corticoïdes. En cas d'utilisation concomitante, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels effets indésirables liés aux corticoïdes systémiques.

+ 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

Elévation 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. Des patients ont eu des signes cliniques compatibles avec la toxicité de la digoxine, notamment des arythmies potentiellement fatales.

+ Docétaxel

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.

+ Hydroxychloroquine et chloroquine

La clarithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant ces médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT en raison du potentiel d'induction d'arythmie cardiaque et d'événements indésirables cardiovasculaires graves.

+ 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 IV

Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de leur métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie de midazolam 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. Hypotension, bradyarythmie et acidose lactique ont été observés chez des patients prenant de façon concomitante de la clarithromycine et du vérapamil.

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-alcaloïdes 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 phosphodiestérase 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. La réduction des posologies du sildénafil, tadalafil et vardénafil doit être considérée quand ces médicaments sont administrés en association avec la clarithromycine.

+ 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.

+ Répaglinide

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

+ Ritonavir seul et en association avec des inhibiteurs de protéases

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.

Une diminution de la dose ne devrait pas être nécessaire chez les patients ayant une fonction rénale normale. Cependant, chez les patients ayant une insuffisance rénale, l'ajustement posologique suivant doit être considéré :

- chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être réduite de 50 % ;
- chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute, la dose de clarithromycine doit être diminuée de 75 % ;
- des doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour ne doivent pas être administrées en association avec le ritonavir.

Des ajustements posologiques similaires doivent être considérés chez les patients ayant une fonction rénale réduite quand le ritonavir est utilisé en tant que potentialisateur pharmacocinétique avec d'autres inhibiteurs de protéases dont l'atazanavir et le saquinavir.

+ Glibenclamide, glimépiride

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 hypoglycémiants

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

+ Efavirenz

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en?dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.

+ Itraconazole

La clarithromycine et l'itraconazole sont tous les deux des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, conduisant à une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'itraconazole tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. Les patients prenant concomitamment de la clarithromycine et de l'itraconazole doivent être surveillés étroitement pour tout signe ou symptôme d'un effet pharmacologique prolongé ou augmenté.

+ Millepertuis

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en?dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.

+ Névirapine

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en?dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.

+ Phénytoïne

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en?dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.

Il y a eu des rapports spontanés ou publiés d'interaction pour les inhibiteurs du CYP3A, incluant la clarithromycine, avec des médicaments qui n'apparaissait pas comme étant métabolisé par le CYP3A (tel que la phénytoïne).

Le dosage des concentrations plasmatiques est recommandé pour ces médicaments lorsqu'ils sont administrés concomitamment à la clarithromycine. Des augmentations des concentrations sériques ont été rapportées.

+ Phénobarbital

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en?dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la

posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.

+ Rifampicine

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en?dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.

+ Rifapentine

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de clarithromycine par augmentation de son métabolisme. Ceci pouvant conduire à des concentrations plasmatiques de clarithromycine en?dessous du niveau thérapeutique et donc à une efficacité réduite. L'ajustement de la posologie de la clarithromycine ou la considération de traitements alternatifs sont requis.

+ Saquinavir

La clarithromycine et le saquinavir sont tous les deux des substrats et des inhibiteurs du CYP3A, et il y a des preuves d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (capsules molles de gélatine, 1200 mg 3 fois par jour) à 12 volontaires sains a entraîné une aire sous la courbe (AUC) à l'état d'équilibre et des valeurs de C_{max} pour le saquinavir qui étaient 177 % et 187 % plus importantes que celles observées quand le saquinavir est pris seul. L'aire sous la courbe (AUC) de la clarithromycine et les valeurs du C_{max} étaient approximativement 40 % plus importantes que celles observées avec la clarithromycine seule. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire quand les deux médicaments sont administrés concomitamment pendant une période limitée aux posologies et avec les formulations étudiées. Les observations provenant des études d'interactions médicamenteuses utilisant une formulation sous forme de capsule molle de gélatine peuvent ne pas être représentatives des effets observés quand le saquinavir est administré avec des gélules de gélatine. Les observations provenant des études d'interaction réalisées avec le saquinavir seul peuvent ne pas être représentatives des effets observés avec un traitement par saquinavir et ritonavir. Quand le saquinavir est co-administré avec le ritonavir, les effets potentiels du ritonavir sur la clarithromycine doivent être considérés.

+ Valproate

Il y a eu des rapports spontanés ou publiés d'interaction pour les inhibiteurs du CYP3A, incluant la clarithromycine, avec des médicaments qui n'étaient pas supposés être métabolisés par le CYP3A (tel que le valproate). Le dosage des concentrations plasmatiques est recommandé pour ces médicaments quand ils sont administrés concomitamment à la clarithromycine. Des augmentations des concentrations sériques ont été rapportées.

+ Zidovudine

L'administration simultanée par voie orale de comprimés de clarithromycine et de zidovudine chez des patients adultes infectés par le VIH peut résulter en une diminution des concentrations de zidovudine à l'état d'équilibre. La clarithromycine apparaissant interférer avec l'absorption simultanée de zidovudine par voie orale, cette interaction peut être largement évitée en échelonnant les doses de clarithromycine et de zidovudine en laissant un intervalle de 4 heures entre chaque médicament. Cette interaction ne semble pas se produire chez les enfants infectés par le VIH et prenant de la clarithromycine sous forme de suspension buvable avec la zidovudine ou la didanosine. Cette interaction est peu probable quand la clarithromycine est administrée par injection intraveineuse.

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.

+ Linézolide

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. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de l'utilisation de la clarithromycine au cours de la grossesse n'a pas été établie. Compte tenu de résultats variables obtenus lors d'études chez l'animal, et des données cliniques disponibles chez l'homme, la possibilité d'effets indésirables sur le développement embryofoetal ne peut être exclue. Certaines études observationnelles évaluant l'exposition à la clarithromycine pendant le premier et le deuxième trimestre ont rapporté un risque accru de fausse couche comparativement à la non-utilisation d'antibiotiques ou à l'utilisation d'autres antibiotiques pendant la même période. Les études épidémiologiques disponibles sur le risque de malformations congénitales importantes lors de l'utilisation de macrolides incluant la clarithromycine pendant la grossesse fournissent des résultats contradictoires.

Par conséquent, l'utilisation pendant la grossesse n'est pas recommandée sans avoir soigneusement évalué les bénéfices par rapport aux risques.

Allaitement

La clarithromycine est excrétée dans le lait maternel en petites quantités. Il a été estimé qu'un nourrisson nourri exclusivement au sein recevrait environ 1,7% de la dose maternelle de clarithromycine, ajustée en fonction du poids. 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.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet de la clarithromycine sur la fertilité chez l'Homme. Chez le rat, les données limitées disponibles n'indiquent pas d'effet sur la fertilité.

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 évènements 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 (? 1/10), fréquent (? 1/100, < 1/10), peu fréquent (? 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 (? 1/10)**	**Fréquent (? 1/100, < 1/10)**	**Peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**

Infections et infestations			Cellulite[1], candidose, gastro-entérite[2], infection[3], infection vaginale	Colite pseudomembraneu érysipèle
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie, neutropénie[4], thrombocytémie[3], éosinophilie[4]	Agranulocytose, thrombopénie
Affections du système immunitaire[5]			Réaction anaphylactoïde[1], hypersensibilité	Réaction anaphylactique, angio-?dème
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie, diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques		Insomnie	Anxiété, nervosité[3]	Trouble psychotiqu état confusionnel, dépersonnalisation dépression, désorientation, hallucination, rêves anormaux, syndron maniaque
Affections du système nerveux		Dysgueusie, céphalées	Perte de conscience[1], dyskinésie[1], étourdissements, somnolence[6], tremblement	Convulsion, agueus parosmie, anosmie paresthésie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige, altération de l'audition, acouphènes	Surdité. Des cas d'acouphènes et d'hypoacousie ont rapportés à des posologies supérieures ou éga à 1g/jour sur des périodes de traitem prolongées
Affections cardiaques			Arrêt cardiaque[1], fibrillation auriculaire[1], allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme [7], extrasystoles[1], palpitations	Torsades de pointe tachycardie ventriculaire[7], fibrillation ventricula
Affections vasculaires		Vasodilatation [1]		Hémorragie[8]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme[1], épistaxis[2], embolie pulmonaire[1]	

Affections gastro-intestinales		Diarrhée[9], vomissements, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales	?sophagite[1], reflux gastro-?sophagien[2], gastrite, proctalgie[2], stomatite, glossite, distension abdominale[4], constipation, sécheresse de la bouche, éructation, flatulence	Pancréatite aiguë, coloration de la langue, coloration d dents
Affections hépatobiliaires		Anomalies des tests fonctionnels hépatiques	Cholestase[4], hépatite[4], augmentation des ALAT, ASAT, GGT[4]	Insuffisance hépatique[10], ictère hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption, hyperhidrose	Dermatite bulleuse[1], prurit, urticaire, éruption maculo-papuleuse[3]	Pustulose exanthématique aig généralisée (PEAG syndrome de Stevens-Johnson[5], syndrome de Lyell[5] syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse multisystémique av éruption cutanée et éosinophilie (syndrome DRESS acné
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Spasmes musculaires[3], raideur musculo-squelettique[1], myalgie[2]	Rhabdomyolyse[2,1] myopathie
Affections du rein et des voies urinaires			Augmentation de la créatininémie[1], augmentation de l'urémie[1]	Insuffisance rénale néphrite interstitiell
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Phlébite au site d'injection[1]	Douleur au site d'injection[1], inflammation au site d'injection[1]	Malaise[4], pyrexie[3], asthénie, douleurs thoraciques[4], frissons[4], fatigue[4]	
Investigations			Anomalie du rapport albumine/globuline[1], augmentation des phosphatases alcalines sanguines[4], augmentation de la lacticodéshydrogénase sanguine[4]	Augmentation de l'INR[8], augmentatio du taux de prothrombine[8], coloration anormale de l'urine

[1] Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en poudre pour solution à diluer pour perfusion

[2] Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en comprimés à libération modifiée

[3] Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en granulés pour suspension buvable

[4] Effets indésirables rapportés uniquement pour la formulation en comprimés à libération immédiate

[5, 7, 9, 10] Voir partie a.

[6, 8, 11] 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 pyruvidique 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 déclarent 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 : https://signalement.social-sante.gouv.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

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques antibactériens de la famille des macrolides, code ATC : J01FA09.

La clarithromycine est un antibiotique bactérien, dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A, de la famille des macrolides (en C 14).

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

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

Recommandations EUCAST (2011-01-05 (v 1.3))

Staphylococcus : S ? 1 mg/L et R > 2 mg/L

Streptococcus A,B,C,G : S ? 0,25 mg/L et R > 0,5 mg/L

Streptococcus pneumoniae : S ? 0,25 mg/L et R > 0,5 mg/L

Haemophilus influenzae : S ? 1 mg/L et R > 32 mg/L

Moraxella catarrhalis : S ? 0,25 mg/L et R > 0,5 mg/L

La clarithromycine est utilisée pour éradiquer Helicobacter pylori ; la CMI est ? 0,25 µg/ml, elle a été établie par le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

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, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (>10%) (valeurs extrêmes)
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
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 %
Aérobies à Gram négatif	
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	
Leptospires	
Mycobactéries	

Mycoplasma pneumoniae Treponema pallidum	
ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES (in vitro de sensibilité intermédiaire) **Aérobies à Gram négatif** Haemophilus influenzae** Neisseria gonorrhoeae **Anaérobies** Clostridium perfringens **Autres** Ureaplasma urealyticum	
ESPÈCES RÉSISTANTES **Aérobies à Gram positif** Corynebacterium jeikeium Nocardia asteroïdes **Aérobies à Gram négatif** 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 60ème minute. Après prise unique de 250 mg, le pic sérique se situe vers 1,7 heures 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* de la molécule mère et du métabolite, ainsi que l'activité antibactérienne totale (dosage microbiologique**) chez le sujet normal à l'état d'équilibre (vers J4) après prises répétées, sont les suivantes (coefficient d'accumulation : 1,5 à 2) :

	C_{max} clarithromycine*	C_{max} 14-OH Clarithromycine*	C_{max} Activité Biologique**
250 mg deux fois par jour	0,9 ?g/ml	0,6 ?g/ml	1,5 ?g/ml
500 mg deux fois par jour	2,4 ?g/ml	0,66 ?g/ml	2,8 ?g/ml

*Dosage par méthode HPLC.

**Dosage par méthode microbiologique.

En administration répétée, à la 12ème heure, les concentrations résiduelles sont d'environ 0,2 ? g/ml après 250 mg et 0,7 ?g/ml après 500 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-hydroxyclarithromycine de 5,8 heures. Après prises répétées, l'état d'équilibre est atteint le 4ème 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 ?g/ml sont atteintes dans le poumon, 1,11 ?g/ml dans les amygdales et environ 0,9 ?g/ml dans les liquides interstitiels.

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 la 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 ; voir « Distribution »).

Élimination

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/minute, 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 courbe 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

Povidone, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, amidon prégélatinisé, hypromellose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc, dioxyde de titane (E 171), propylène glycol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PVDC/Aluminium.

Boîtes de 2, 10, 12, 14, 16, 18, 21, 30, 45, 60 et 90 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 384 914 4 9 : 2 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 384 915 0 0 : 10 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 384 916 7 8 : 12 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 384 917 3 9 : 14 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 384 919 6 8 : 16 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 384 920 4 0 : 18 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 384 921 0 1 : 21 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 384 922 7 9 : 30 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 384 923 3 0 : 45 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 384 925 6 9 : 60 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 384 926 2 0 : 90 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.