

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT
DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **TEVA-CLARITHROMYCIN**

(comprimés pelliculés de clarithromycine)

250 mg et 500 mg

Norme Teva

Antibiotique

À NOTER : LORSQUE LA CLARITHROMYCINE EST ADMINISTRÉE EN ASSOCIATION AVEC DES AGENTS ANTISÉCRÉTOIRES ET D'AUTRES ANTIMICROBIENS EN VUE DE L'ÉRADICATION DE *HELICOBACTER PYLORI*, ON DOIT CONSULTER LA MONOGRAPHIE DE CES PRODUITS.

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
Le 18 juillet 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 217581

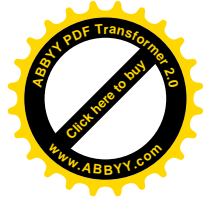
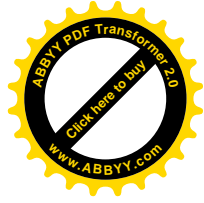


Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	36
SURDOSAGE.....	39
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	39
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	43
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	43
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	44
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	44
ESSAIS CLINIQUES.....	46
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	56
MICROBIOLOGIE.....	61
TOXICOLOGIE.....	70
RÉFÉRENCES	77
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L’INTENTION DES PATIENTS.....	82



PrTEVA-CLARITHROMYCIN
(comprimés pelliculés de clarithromycine)

250 mg et 500 mg

Norme Teva

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés pelliculés / 250 mg et 500 mg	Acide stéarique, AD&C bleu n° 2/carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, arôme de vanille artificiel, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxyde de magnésium, hypromellose, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, povidone, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVA-CLARITHROMYCIN (comprimés pelliculés de clarithromycine) peut être indiqué pour traiter les infections légères ou modérées causées par des souches sensibles des micro-organismes responsables des infections dont la liste figure ci-dessous :

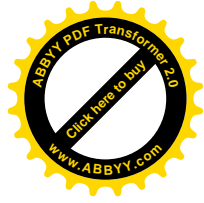
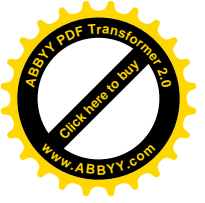
Infections des voies respiratoires supérieures

Pharyngite et amygdalite à *Streptococcus pyogenes* (streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A).

Sinusite maxillaire aiguë à *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), à *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) et à *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* [*M. (Branhamella) catarrhalis*].

Infections des voies respiratoires inférieures

Surinfection bactérienne de bronchite chronique à *S. pneumoniae*, à *H. influenzae* (y compris les souches productrices de bêta-lactamase) et à *M. (Branhamella) catarrhalis* (y compris les souches productrices de bêta-lactamase).



Pneumonie à *S. pneumoniae* et à *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*). Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Susceptibilité/résistance.

Infections sans complications de la peau et des annexes cutanées

Infections sans complications de la peau et des annexes cutanées, à *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) et à *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Susceptibilité/résistance.

Infections mycobactériennes

TEVA-CLARITHROMYCIN (comprimés pelliculés de clarithromycine) est indiqué dans la prophylaxie des infections disséminées à complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez les patients atteints d'une infection par le VIH à un stade avancé, ainsi que dans le traitement des infections mycobactériennes disséminées à *Mycobacterium avium* (*M. avium*) et à *Mycobacterium intracellulare* (*M. intracellulare*). Voir **ESSAIS CLINIQUES**, Infections mycobactériennes.

Éradication de *Helicobacter pylori*

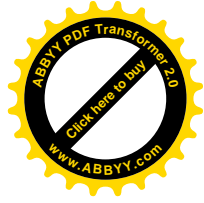
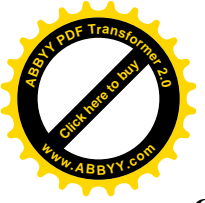
TEVA-CLARITHROMYCIN (comprimés pelliculés de clarithromycine), en association avec un traitement permettant d'inhiber la sécrétion acide (oméprazole) et d'un autre antibiotique (amoxicilline), est indiqué pour l'éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en vue de réduire le risque de récurrence de l'ulcère duodénal chez les patients présentant un ulcère duodénal évolutif et chez lesquels la présence de *H. pylori positive* a été objectivée. Voir **ESSAIS CLINIQUES**, Éradication de *Helicobacter pylori* – Trithérapie : clarithromycine/oméprazole/amoxicilline).

(Pour plus d'information sur l'utilisation de la clarithromycine dans le cadre d'une trithérapie visant le traitement d'une infection à *H. pylori* et d'un ulcère duodénal évolutif, se reporter à la monographie de Hp-PAC®.)

Afin de réduire l'apparition de bactéries résistant au médicament et de préserver l'efficacité de TEVA-CLARITHROMYCIN et d'autres agents antibactériens, TEVA-CLARITHROMYCIN ne doit être utilisé que pour traiter des infections que l'on sait ou que l'on soupçonne fortement être causées par des bactéries sensibles. Lorsque l'on a accès à des résultats de cultures ou à des renseignements sur la sensibilité, ceux-ci doivent être pris en considération au moment de choisir ou de modifier un traitement antibiotique. En l'absence de tels renseignements, le choix empirique du traitement peut reposer sur les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux.

Pédiatrie (6 mois à 12 ans)

L'utilisation de la clarithromycine en comprimés n'a pas été étudiée chez les enfants de moins de 12 ans.



Gériatrie (> 65 ans)

Il faut envisager d'ajuster la posologie chez les patients âgés qui présentent une insuffisance rénale grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Populations particulières**, **Personnes âgées**).

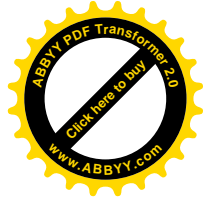
CONTRE-INDICATIONS

TEVA-CLARITHROMYCIN (comprimés pelliculés de clarithromycine) est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la clarithromycine, à l'érythromycine, à d'autres macrolides ou encore à l'un des ingrédients de ce produit. Voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- chez les patients qui ont des antécédents d'ictère ou de dysfonctionnement hépatique associés à l'emploi antérieur de clarithromycine.
- chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave associée à une insuffisance rénale. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Foie/voies biliaires/pancréas**, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Fonction rénale**, **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Considérations posologiques** et **Posologie recommandée et ajustement posologique**.
- chez les patients qui ont des antécédents de prolongation de l'intervalle QT (prolongation congénitale ou acquise [documentée] de l'intervalle QT) ou d'arythmies cardiaques ventriculaires, y compris de torsades de pointes. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicament-médicament**.
- chez les patients qui présentent une hypokaliémie, en raison du risque de prolongation de l'intervalle QT et de torsades de pointes.
- en association avec l'astémizole, le cisapride, le pimozide et la terfénadine.

Des rapports post-commercialisation ont révélé que la clarithromycine et (ou) l'érythromycine, administrées en même temps que l'astémizole, le cisapride, le pimozide ou la terfénadine ont provoqué des arythmies (prolongation de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointe) fort probablement attribuables à l'inhibition du métabolisme hépatique de ces médicaments par l'érythromycine et la clarithromycine. On a signalé des décès. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicament-médicament**, **Tableau 9**.

- en association avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) qui sont fortement métabolisés par la CYP3A (lovastatine ou simvastatine) en raison d'un risque accru de



myopathie, dont la rhabdomyolyse. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 9.**

- en association avec le saquinavir, en raison d'un risque d'arythmie cardiaque pouvant mettre la vie en danger.
- en association avec des alcaloïdes de l'ergot (p. ex. l'ergotamine ou la dihydroergotamine) en raison d'un risque d'intoxication par l'ergot. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 9.**
- en concomitance avec du midazolam administré par voie orale. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 9.**
- en association avec la colchicine, en raison du risque d'intoxication par la colchicine, qui pourrait menacer le pronostic vital, voire être fatale. Le risque peut être accru davantage en cas d'administration concomitante de médicaments métabolisés par la glycoprotéine P ou de puissants inhibiteurs de la CYP3A4. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 9.**
- en association avec le ticagrélor ou la ranolazine*.

* non commercialisée au Canada

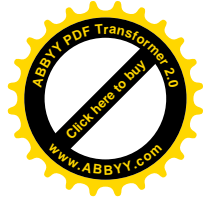
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- À moins qu'aucun autre traitement ne convienne, la clarithromycine ne doit pas être administrée pendant la **grossesse**, tout particulièrement pendant les trois premiers mois de grossesse. Si une grossesse survient pendant la prise du médicament, la patiente doit être soumise à une évaluation des risques encourus par le fœtus. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Grossesse.**
- L'administration concomitante de clarithromycine et de médicaments métabolisés par la CYP3A et/ou transportés par la glycoprotéine P peut entraîner des problèmes particulièrement inquiétants. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu.**

Généralités

Il faut faire preuve de prudence en administrant TEVA-CLARITHROMYCIN à un patient qui a présenté une forme quelconque d'allergie médicamenteuse, surtout s'il s'agit d'un médicament de structure similaire. En cas de réaction allergique à TEVA-CLARITHROMYCIN, on doit



interrompre l'administration du médicament. En présence de réactions d'hypersensibilité graves, il peut être nécessaire d'administrer de l'épinéphrine, des antihistaminiques ou des corticostéroïdes. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Hypersensibilité**.

Comme dans le cas des autres antibiotiques, l'utilisation prolongée de la clarithromycine peut entraîner une prolifération de bactéries et de champignons qui ne lui sont pas sensibles. En cas de surinfection, amorcer un traitement approprié.

Patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine

Dans le cadre de plusieurs études menées chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) recevant de la clarithromycine pour le traitement d'une infection à MAC, le taux de survie était plus faible chez les patients ayant reçu, après répartition aléatoire, des doses supérieures à 500 mg *bid*. On n'a pas encore expliqué le lien entre le taux de survie plus faible et l'administration de doses supérieures à 500 mg *bid*. Dans le traitement ou la prophylaxie des infections à MAC, les doses de clarithromycine ne doivent pas excéder la dose approuvée de 500 mg *bid*.

Myasthénie grave

Des cas d'exacerbation de la myasthénie grave et de nouveaux symptômes de syndrome myasthénique ont été signalés chez des patients traités par la clarithromycine.

Utilisation de la clarithromycine avec d'autres médicaments

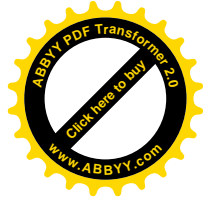
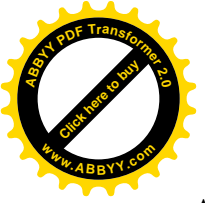
L'emploi de la clarithromycine avec d'autres médicaments peut donner lieu à des interactions médicamenteuses.

Neuroleptiques atypiques (quétiapine)

En raison de l'inhibition de la CYP3A par la clarithromycine, l'administration en concomitance de clarithromycine et de quétiapine se traduit par des concentrations accrues de quétiapine. Des réactions indésirables graves et pouvant mettre la vie en danger liées à la quétiapine, incluant le syndrome malin des neuroleptiques, ont été rapportées. La clarithromycine ne doit pas être utilisée en association avec la quétiapine à moins de nécessité sur le plan clinique. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**. Une surveillance ou des réductions de la dose peuvent être requises.

Hypoglycémiant oraux/Insuline

L'utilisation concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiant oraux (p. ex. une sulfonurée) et/ou d'insuline peut entraîner une importante hypoglycémie. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 9**.



Anticoagulants oraux

L'administration concomitante de clarithromycine et de warfarine comporte un risque d'hémorragie grave et d'augmentation importante du rapport normalisé international (RNI) ainsi que du temps de Quick. Le RNI et le temps de Quick doivent être surveillés périodiquement chez les patients qui reçoivent de la clarithromycine en concomitance avec des anticoagulants oraux. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 9.**

Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase

L'administration concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée. Voir **CONTRE-INDICATIONS**. Des précautions s'imposent lorsque l'on prescrit de la clarithromycine à des patients traités par d'autres statines. Des cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients prenant de la clarithromycine en concomitance avec des statines. Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de myopathie. Dans les cas où l'emploi concomitant de clarithromycine et d'une statine ne peut être évité, il est recommandé de prescrire la dose la plus faible possible de statine. L'utilisation d'une statine dont le métabolisme ne dépend pas de la CYP3A4 (p. ex. la fluvastatine) peut être envisagée. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 9.**

Triazolobenzodiazépines et benzodiazépines apparentées

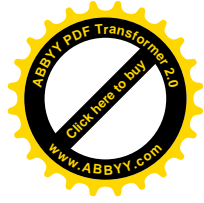
Compte tenu du risque important d'effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex. somnolence et confusion), l'administration de clarithromycine en concomitance avec des triazolobenzodiazépines (telles que le triazolam et l'alprazolam) ou avec d'autres benzodiazépines (comme le midazolam administré par voie intraveineuse) commande la prudence. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 9.**

L'administration concomitante de midazolam par voie orale est contre-indiquée. Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

Bloqueurs des canaux calciques

Compte tenu du risque d'hypotension, la prudence est de mise en ce qui concerne l'administration concomitante de clarithromycine et d'inhibiteurs calciques métabolisés par la CYP3A4 (p. ex. vérapamil, amlodipine, diltiazem). Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 9.**

Des cas d'hypotension, de bradyarythmie et d'acidose lactique ont été observés chez des patients ayant reçu du vérapamil en concomitance, un médicament appartenant à la classe des bloqueurs des canaux calciques. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 9.**



Autres médicaments

Pour des renseignements concernant les interactions médicamenteuses potentielles ou connues ainsi que leurs mécanismes, voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicament-médicament**.

Pouvoir carcinogène ou mutagène

On n'a pas effectué d'études à long terme sur des animaux pour évaluer le pouvoir carcinogène de la clarithromycine.

On a mené les études de mutagenèse *in vitro* suivantes avec la clarithromycine : test sur les microsomes de *Salmonella* ou de mammifères, test de la fréquence de l'induction de la mutation sur des bactéries, recherche des aberrations chromosomiques *in vitro*, synthèse de l'ADN dans les hépatocytes du rat, recherche de lymphomes chez la souris, expérience du gène létal dominant chez la souris, technique du micronucleus chez la souris. Toutes les études ont donné des résultats négatifs sauf la recherche des aberrations chromosomiques *in vitro* qui a donné des résultats faiblement positifs dans un test et des résultats négatifs dans un autre. En outre, le test de mutation réversible sur des bactéries (test d'Ames) a été effectué sur des métabolites de la clarithromycine et a donné des résultats négatifs.

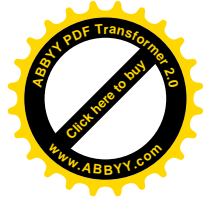
Appareil cardiovasculaire

Durant le traitement par des macrolides, y compris la clarithromycine, il peut survenir une prolongation de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT qui entraîne un risque d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes. Voir **EFFETS SECONDAIRES**. Des décès ont été signalés. Il se pourrait que les personnes âgées soient plus vulnérables aux effets du médicament sur l'intervalle QT.

Étant donné que les situations suivantes peuvent accroître le risque d'arythmie ventriculaire (notamment de torsades de pointes), la clarithromycine doit être utilisée avec prudence en présence d'une coronaropathie, d'une insuffisance cardiaque, de troubles de la conduction, de déséquilibres électrolytiques tels que l'hypomagnésémie, d'une bradycardie d'importance clinique (< 50 battements/minute), ou de prise concomitante d'autres médicaments associés à une prolongation de l'intervalle QT, en raison du risque de prolongation de l'intervalle QT et de torsades de pointes. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients qui présentent une prolongation congénitale ou acquise et documentée de l'intervalle QT ou des antécédents d'arythmie ventriculaire, y compris les torsades de pointes. La clarithromycine est également contre-indiquée chez les patients présentant une hypokaliémie en raison d'un risque de prolongation de l'intervalle QT et de torsades de pointes. La prise concomitante de clarithromycine et d'astémizole, de cisapride, de pimozide, de terfénadine ou de saquinavir est aussi contre-indiquée. Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

Effets gastro-intestinaux



Maladies associées à *Clostridium difficile*

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec plusieurs antibactériens, dont la clarithromycine. La gravité des MACD peut aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui ont de la diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon après l'administration d'un antibactérien, peu importe lequel. Des cas de MACD ont été signalés, survenus plus de deux mois après l'administration de l'antibiothérapie.

L'administration d'antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles peuvent contribuer à l'apparition d'une MACD. Les MACD peuvent résister au traitement antimicrobien et causer une morbidité et une mortalité importantes.

Des mesures thérapeutiques appropriées doivent être prises en cas de MACD présumée ou confirmée. Dans les cas bénins, il suffit généralement de cesser l'administration des agents non dirigés contre *Clostridium difficile* pour régler le problème. Par contre, dans les cas modérés ou graves, il faut envisager l'administration de liquides et d'électrolytes, l'apport complémentaire de protéines et l'utilisation d'un antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Étant donné qu'une chirurgie peut être nécessaire dans certains cas graves, l'opportunité d'une telle intervention doit être évaluée si l'état clinique du patient l'exige. Voir **EFFETS INDÉSIRABLES**.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

La prudence est de mise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

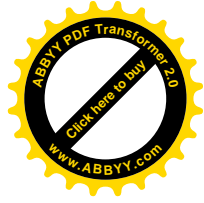
La clarithromycine est principalement excrétée par le foie et les reins. Chez les patients atteints à la fois d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique (légère ou modérée), il peut convenir de réduire la dose de clarithromycine ou de prolonger l'intervalle entre les prises. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique**.

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients atteints à la fois d'insuffisance hépatique grave et d'insuffisance rénale. Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

Des cas de dysfonctionnement hépatique, y compris d'élévation des enzymes hépatiques ainsi que d'hépatite hépatocellulaire et/ou cholestatique, avec ou sans ictère, ont été signalés avec la clarithromycine. Ce dysfonctionnement hépatique peut être grave, mais il est habituellement réversible. Dans les cas où l'insuffisance hépatique a entraîné le décès, les patients souffraient généralement d'une maladie sous-jacente grave et/ou prenaient d'autres médicaments en concomitance. En cas de signes ou symptômes d'hépatite — anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou sensibilité abdominale par exemple —, interrompre immédiatement l'administration de la clarithromycine.

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité



En cas de réactions d'hypersensibilité graves aiguës, telles qu'anaphylaxie, réactions cutanées graves [p.ex. pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)], syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et syndrome (éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques), ont été signalées. En cas de réaction d'hypersensibilité aiguë grave, il faut interrompre immédiatement l'administration de la clarithromycine et amorcer sur-le-champ un traitement d'urgence approprié.

Fonction rénale

La clarithromycine doit être administrée avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave.

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie et les reins. Chez les patients atteints à la fois d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique (légère ou modérée), il peut convenir de réduire la dose de clarithromycine ou de prolonger l'intervalle entre les prises. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique**.

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients atteints à la fois d'insuffisance hépatique grave et d'insuffisance rénale. Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

Dans le traitement visant l'éradication de *H. pylori* par l'oméprazole, l'amoxicilline et la clarithromycine, on ne doit pas administrer d'amoxicilline ni de clarithromycine aux patients présentant une insuffisance rénale, étant donné que la posologie appropriée n'a pas encore été établie chez cette population de patients.

Susceptibilité/résistance

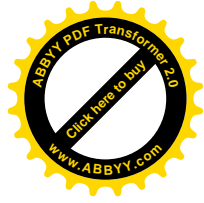
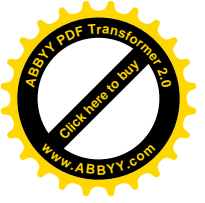
On a observé l'apparition de résistance (dans une étude, 11 isolats sur 19) chez des patients infectés par le VIH recevant de la clarithromycine dans la prophylaxie ou le traitement des infections à MAC.

Compte tenu de la résistance émergente de *Streptococcus pneumoniae*, de *Staphylococcus aureus* et de *Streptococcus pyogenes* face aux macrolides, il est important d'effectuer des tests de susceptibilité lorsque la clarithromycine est prescrite pour le traitement de la pneumonie extrahospitalière ou d'infections non compliquées de la peau et des structures cutanées.

Afin d'éviter l'échec du traitement d'éradication qui peut s'accompagner d'un risque de résistance aux antimicrobiens et d'un risque d'échec du traitement ultérieur, il faut aviser les patients de respecter à la lettre le schéma thérapeutique qui leur a été prescrit.

Émergence de bactéries résistantes au médicament

Prescrire TEVA-CLARITHROMYCIN en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de procurer des bienfaits au patient et augmente le risque d'apparition de bactéries résistant au médicament.



Résistance aux antibiotiques et éradication de *Helicobacter pylori*

L'utilisation d'antimicrobiens, par exemple la clarithromycine, pour le traitement de l'infection à *H. pylori* peut entraîner la prolifération de microorganismes résistants.

Trithérapie avec l'oméprazole

Parmi les 113 patients ayant reçu une trithérapie et chez qui les isolats de *H. pylori* étaient sensibles à la clarithromycine avant le traitement, 2/102 (2 %) ont présenté une résistance après le traitement avec l'oméprazole, la clarithromycine et l'amoxicilline. Parmi les patients qui ont reçu la trithérapie, on a noté une résistance à la clarithromycine des isolats de *H. pylori* avant le traitement chez 6/108 (5,6 %). Parmi ces six patients, on a constaté l'éradication de *H. pylori* chez trois sujets (50 %) au suivi, alors que trois sujets (50 %) demeuraient positifs après le traitement. Chez 5/113 (4,4 %) patients, on ne disposait d'aucune donnée sur la sensibilité à la clarithromycine avant le traitement. On doit considérer l'apparition d'une résistance à la clarithromycine comme un risque possible particulièrement si l'on utilise un schéma thérapeutique moins efficace.

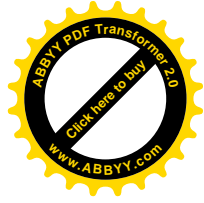
Populations particulières

Grossesse

Aucune étude appropriée avec groupe témoin n'a été effectuée chez la femme enceinte. Le médecin doit peser soigneusement les bienfaits et les risques du traitement, tout particulièrement au cours des trois premiers mois de la grossesse. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes.**

Quatre études de tératogenèse chez le rat (trois ayant porté sur l'administration orale, et la quatrième, sur l'administration intraveineuse de doses pouvant atteindre 160 mg/kg/jour durant la période la plus intense de l'organogenèse) et deux chez le lapin (les doses par voie orale atteignant 125 mg/kg/jour, et les doses par voie intraveineuse, 30 mg/kg/jour administrées aux jours 6 à 18 de la gestation) n'ont pu démontrer que la clarithromycine avait un pouvoir tératogène. Par contre, deux autres études portant sur l'administration orale de la clarithromycine à une souche différente de rats à des doses et dans des conditions semblables ont montré une faible incidence d'anomalies cardiovasculaires aux doses de 150 mg/kg/jour administrées pendant les jours 6 à 15 de la gestation. Les concentrations plasmatiques après l'administration de 150 mg/kg/jour étaient le double des concentrations sériques chez l'humain.

Quatre études réalisées sur des souris ont montré une incidence variable de fissures palatines après l'administration par voie orale de doses de 1000 mg/kg/jour au cours des jours 6 à 15 de la gestation. On a aussi observé des fissures palatines à la dose de 500 mg/kg/jour. À la dose de 1000 mg/kg/jour, les concentrations plasmatiques étaient 17 fois supérieures aux concentrations sériques chez l'humain. Chez le singe, une dose de 70 mg/kg/jour administrée par voie orale a



entraîné un retard de la croissance fœtale à des concentrations plasmatiques deux fois supérieures aux concentrations sériques chez l'humain.

On a observé la perte d'embryons chez le singe et le lapin. Voir **TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie.**

Allaitement

L'innocuité de la clarithromycine pendant l'allaitement n'a pas été établie. La clarithromycine est excrétée dans le lait maternel.

Des rats non sevrés, exposés indirectement à la clarithromycine parce qu'ils étaient allaités par des femelles qui ont reçu 150 mg/kg/jour pendant trois semaines, n'ont subi aucun effet indésirable, malgré le fait que les données indiquaient que les concentrations dans le lait étaient supérieures aux concentrations plasmatiques.

Enfants (6 mois à 12 ans)

L'utilisation de la clarithromycine en comprimés chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.

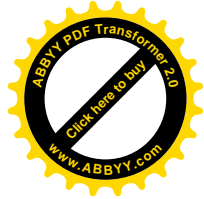
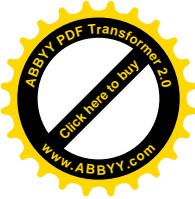
L'innocuité de la clarithromycine n'a pas été étudiée chez des patients de moins de 20 mois souffrant d'une infection à MAC.

Les animaux nouveau-nés et très jeunes ont toléré la clarithromycine de façon semblable aux adultes. Les jeunes animaux toléraient légèrement moins bien le surdosage aigu ainsi que les réductions légères de la numération des érythrocytes, des plaquettes et des leucocytes, mais toléraient mieux la toxicité dans le foie, les reins, le thymus et les organes génitaux.

Une augmentation des concentrations de valproate et de phénobarbital ainsi qu'une sédation profonde ont été observées chez un enfant de trois ans au cours d'un traitement par la clarithromycine. S'il n'est pas possible d'établir de lien de cause à effet, il peut être envisageable de surveiller les concentrations du valproate et du phénobarbital.

Personnes âgées (> 65 ans)

Il faut envisager d'ajuster la posologie chez les patients âgés qui présentent une insuffisance rénale grave. Dans une étude de l'état d'équilibre réalisée chez des personnes âgées en bonne santé (de 65 à 81 ans) à qui on a donné 500 mg de clarithromycine aux 12 heures, les concentrations maximales de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine ont augmenté. L'ASC a aussi augmenté. Ces modifications dans la pharmacocinétique correspondent à ce que l'on sait du ralentissement de la fonction rénale attribuable au vieillissement. Dans des études cliniques, les patients âgés n'ont pas présenté d'augmentation de l'incidence des effets indésirables comparativement à des patients plus jeunes.



EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

La majorité des effets indésirables observés au cours d'études cliniques portant sur 3 563 patients traités à l'aide des comprimés pelliculés de clarithromycine étaient de nature légère et transitoire. Moins de 3 % des patients adultes ne présentant pas d'infections mycobactériennes ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables dus au médicament. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés chez les adultes qui ont reçu des comprimés pelliculés de clarithromycine ont été les nausées, la diarrhée, les douleurs abdominales, la dyspepsie, les céphalées, la dysgueusie (altération du goût) et les vomissements.

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Patients présentant des infections respiratoires ou cutanées

Le **Tableau 1** présente une liste de réactions indésirables ayant été signalées durant les essais cliniques ou la période de pharmacovigilance ainsi que d'effets indésirables signalés durant la période de pharmacovigilance. Ces derniers peuvent avoir été observés chez des patients traités pour diverses infections, et non pas uniquement en raison d'infections respiratoires ou cutanées.

Tableau 1 Réactions/effets indésirables observés chez des patients ayant reçu de la clarithromycine en comprimés pelliculés pour le traitement d'infections des voies respiratoires ou de la peau, ou pour le traitement d'autres infections	
Système organique	Réaction/effet indésirable
Troubles généraux et affections au point d'administration	Asthénie Douleur Douleur thoracique
Infections et infestations	Infection Colite pseudomembraneuse Candidose Rhinite Pharyngite Candidose vaginale Infection vaginale
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Douleur lombaire Myalgie
Analyses	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques

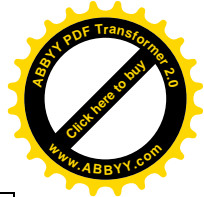
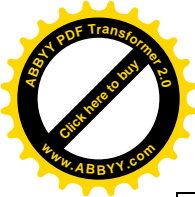


Tableau 1 Réactions/effets indésirables observés chez des patients ayant reçu de la clarithromycine en comprimés pelliculés pour le traitement d'infections des voies respiratoires ou de la peau, ou pour le traitement d'autres infections	
Système organique	Réaction/effet indésirable
Troubles cardiaques*	Prolongation du segment QT à l'électrocardiogramme Tachycardie ventriculaire Torsades de pointes
Troubles gastro-intestinaux	Constipation Flatulence Sécheresse buccale Glossite Stomatite Trouble gastro-intestinal Décoloration de la langue Coloration des dents Pancréatite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie Hypoglycémie**
Troubles hépatobiliaires	Hépatomégalie Anomalie de la fonction hépatique Hépatite Hépatite cholestatique Ictère (cholestatique et hépatocellulaire) Insuffisance hépatique***
Troubles du système nerveux	Étourdissements Somnolence Convulsion Parosmie Dysgueusie Agueusie
Troubles auriculaires et labyrinthiques	Vertige Acouphènes Troubles auriculaires Surdité****
Troubles psychiatriques	Nervosité Anxiété Insomnie Cauchemars Dépression État confusionnel Désorientation Dépersonnalisation Hallucinations Trouble psychotique
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux Dyspnée Asthme
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Cas de réactions cutanées graves [p.ex. pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)] Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique Éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)

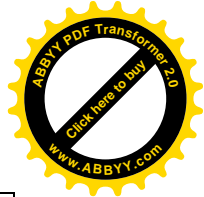
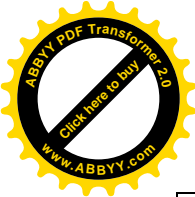


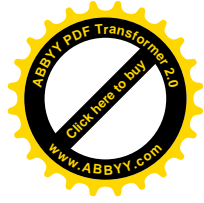
Tableau 1	
Réactions/effets indésirables observés chez des patients ayant reçu de la clarithromycine en comprimés pelliculés pour le traitement d'infections des voies respiratoires ou de la peau, ou pour le traitement d'autres infections	
Système organique	Réaction/effet indésirable
	Prurit Éruption cutanée Hyperhidrose Urticaire
Troubles du système immunitaire	Réaction anaphylactique Myasthénie
Troubles oculaires	Troubles visuels Conjonctivite
Troubles rénaux et urinaires	Hématurie Néphrite interstitielle
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Dysménorrhée
Troubles sanguins et lymphatiques	Éosinophilie Anémie Leucopénie Thrombocytémie Thrombopénie
* Comme dans le cas des autres macrolides, des cas de prolongation de l'intervalle QT, de tachycardie ventriculaire et de torsades de pointes ont été signalés avec la clarithromycine.	
** Des cas d'hypoglycémie ont été signalés, certains chez des patients qui prenaient des hypoglycémifiants oraux ou de l'insuline en concomitance.	
*** Le dysfonctionnement hépatique peut être grave, mais il est habituellement réversible. Dans les cas où l'insuffisance hépatique a entraîné le décès, les patients souffraient généralement d'une maladie sous-jacente grave et/ou prenaient d'autres médicaments en concomitance.	
**** Des cas de surdité g�en�eraleme�nt réversible à l'arrêt du traitement ont été signal�es avec la clarithromycine.	

Dans des études portant sur des adultes souffrant de pneumonie où l'on a comparé la clarithromycine à l'érythromycine base ou au stéarate d'érythromycine, il y avait un nombre significativement moindre d'effets indésirables touchant l'appareil digestif chez les patients qui avaient reçu de la clarithromycine.

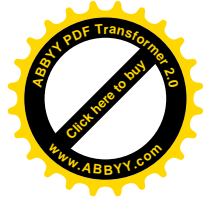
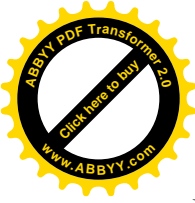
Valeurs de laboratoire anormales

Les valeurs de laboratoire anormales pouvant avoir une signification clinique et signal es au cours des études cliniques ou dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation sont pr sent es au **Tableau 2**.

Tableau 2		
Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang chez des patients présentant des infections respiratoires ou cutan�es et traités par la clarithromycine en comprimés pelliculés		
Système organique	Analyses de laboratoire	Fréquence
Analyses	élévation de l'alanine aminotransférase élévation de l'aspartate aminotransférase élévation de la gamma-glutamyltransférase élévation de la phosphatase alcaline sérique	Peu fréquents (< 1 %)



	Élévation du lactate déshydrogénase sérique Élévation de la bilirubine sérique Élévation de la créatinine sérique Réduction de la numération leucocytaire	
	Prolongation du temps de Quick	1 %
	Élévation de l'urée sanguine	4 %



Patients présentant des infections mycobactériennes

Chez les sidéens et autres malades immunodéprimés recevant des doses élevées de clarithromycine pendant de longues périodes dans la prophylaxie ou le traitement d'infections mycobactériennes, il est souvent difficile de distinguer les effets indésirables pouvant être liés à l'administration de la clarithromycine des manifestations de l'infection par le VIH ou d'une maladie intercurrente.

Prophylaxie

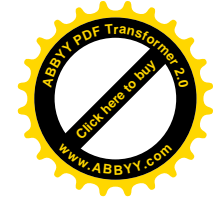
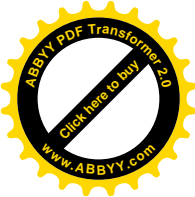
Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu menée auprès de sidéens, 18 % des patients recevant la clarithromycine à 500 mg *bid* ont dû se retirer en raison d'effets indésirables, par comparaison à 17 % des patients recevant le placebo. Parmi les principaux effets indésirables motivant le retrait de l'étude dans le groupe clarithromycine, on compte : céphalées, nausées, vomissements, dépression et altération du goût. Les effets indésirables signalés le plus souvent et dont l'incidence est de 2 % ou plus, à l'exception des effets résultant de l'atteinte concomitante, sont donnés au **Tableau 3**. Parmi ces effets, l'altération du goût est le seul à avoir une incidence significativement plus élevée dans le groupe recevant la clarithromycine que dans le groupe témoin.

Système organique‡	Effet indésirable	Clarithromycine (n = 339)	Placebo (n = 339)
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale	5,0 %	3,5 %
	Nausées	11,2 %	7,1 %
	Diarrhée	7,7 %	4,1 %
	Vomissements	5,9 %	3,2 %
	Dyspepsie	3,8 %	2,7 %
	Flatulence	2,4 %	0,9 %
Troubles du système nerveux	Dysgueusie	8,0 %	0,3 %
	Céphalées	2,7 %	0,9 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruptions cutanées	3,2 %	3,5 %

* Comprend les effets possiblement ou probablement liés au médicament à l'étude et exclut les effets résultant d'atteintes concomitantes.
‡ Effets indésirables dont l'incidence est ≥ 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

Valeurs de laboratoire anormales

Chez les patients immunodéprimés recevant la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre *M. avium*, les résultats des épreuves de laboratoire qui se trouvaient en dehors des valeurs extrêmes pour l'épreuve en question ont été analysés (**Tableau 4**).



Système organique	Valeurs des constantes biologiques	Clarithromycine à 500 mg <i>bid</i>		Placebo	
Analyses	↓ hémoglobine < 8 g/dL	4/118	3 %	5/103	5 %
	↓ numération plaquettaire < $50 \times 10^9/L$	11/249	4 %	12/250	5 %
	↓ numération leucocytaire < $1 \times 10^9/L$	2/103	4 %	0/95	0 %
	↑ AST (SGOT) > $5 \times LSN$	7/196	4 %	5/208	2 %
	↑ ALT (SGPT) > $5 \times LSN$	6/217	3 %	4/232	2 %
	↑ phosphatase alcaline > $5 \times LSN$	5/220	2 %	5/218	2 %

* Ne comprend que les patients chez qui les valeurs de départ se situaient dans la plage normale ou à la limite supérieure (variables hématologiques) et dans la plage normale ou à la limite inférieure (variables biochimiques).
Légende : LSN = Limite supérieure de la normale

Traitement des patients présentant des infections mycobactériennes

Exception faite des patients ayant abandonné le traitement par suite des complications d'une atteinte sous-jacente non mycobactérienne (décès compris), environ 14 % des patients ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables liés au médicament.

Chez les patients adultes, les effets indésirables signalés le plus souvent et dont l'incidence est de 3 % et plus, à l'exception des effets résultant de l'atteinte concomitante, sont donnés au **Tableau 5**, en fonction de la dose quotidienne totale que recevait le patient au moment où il a éprouvé l'effet indésirable. Au total, 867 patients ont reçu de la clarithromycine pour le traitement d'infections mycobactériennes, et 43 % de ceux-ci ont signalé au moins un effet indésirable. La plupart de ces effets indésirables ont été décrits comme légers ou modérés, bien que 14 % aient été jugés graves.

L'incidence des effets indésirables a été plus élevée chez les patients prenant une dose quotidienne totale de 4000 mg que chez les patients prenant des doses inférieures (**Tableau 5**).

Tableau 5				
Pourcentage des effets indésirables* chez des patients adultes immunodéprimés traités par la clarithromycine pour une infection mycobactérienne				
Données présentées en fonction de la dose quotidienne totale au moment où l'effet est survenu				
Système organique	Effet indésirable	1000 mg (n = 463)	2000 mg (n = 516)	4000 mg (n = 87)
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	11 %	16 %	40 %
	Vomissements	7 %	9 %	24 %
	Douleurs abdominales	5 %	7 %	20 %
	Diarrhée	4 %	6 %	17 %
	Flatulence	1 %	2 %	7 %
	Constipation	1 %	< 1 %	5 %
	Xérostomie	< 1 %	0 %	5 %
Troubles du système nerveux	Dysgueusie	6 %	7 %	29 %
	Céphalées	2 %	2 %	7 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption cutanée	4 %	3 %	2 %
Analyses	Élévation de l'AST (SGOT)	2 %	2 %	11 %
	Élévation de l'ALT (SGPT)	1 %	1 %	9 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée	< 1 %	< 1 %	7 %
Troubles psychiatriques	Insomnie	< 1 %	< 1 %	6 %
Troubles auriculaires et labyrinthiques	Troubles de l'ouïe**	3 %	2 %	5 %

*Effets indésirables que l'on juge liés à l'étude de manière certaine, probable, possible ou éloignée.
 **Comprennent la surdité, les troubles auditifs, la surdité partielle transitoire et (ou) les acouphènes.
 n = Nombre de cas signalés

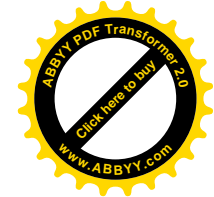
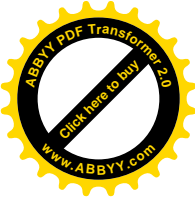
Valeurs de laboratoire anormales

Chez les patients immunodéprimés traités par la clarithromycine pour une infection mycobactérienne, on a analysé les résultats des épreuves de laboratoire qui se trouvaient en dehors des valeurs très anormales (soit les limites supérieure ou inférieure extrêmes) pour l'épreuve en question (**Tableau 6**).

Tableau 6					
Pourcentage des adultes immunodéprimés traités par la clarithromycine pour une infection mycobactérienne qui ont présenté, en cours de traitement, des valeurs de laboratoire très anormales					
Données présentées en fonction de la dose quotidienne totale					
Système organique	Paramètre	Résultat très anormal	1000 mg	2000 mg	4000 mg
Analyses	AST (SGOT)	> 5 × LSN*	3 %	2 %	4 %
	ALT (SGPT)	> 5 × LSN*	2 %	2 %	7 %
	Plaquettes	< 50 × 10 ⁹ /L	2 %	2 %	4 %
	Numération leucocytaire	> 1 × 10 ⁹ /L	0 %	2 %	0 %
	Urée sanguine	> 50 mg/dL	< 1 %	< 1 %	4 %

Légende : LSN = Limite supérieure de la normale

Patients présentant une infection à *Helicobacter pylori*



Trithérapie : clarithromycine/oméprazole/amoxicilline

Le **Tableau 7** présente un résumé de l'incidence des effets indésirables liés au médicament par système organique.

Système organique	Patients présentant des effets indésirables liés au médicament (% des patients traités)*	
	Oméprazole + clarithromycine + amoxicilline (n = 137)	Oméprazole + clarithromycine (n = 130)
Troubles gastro-intestinaux	24 (18 %)	21 (16 %)
Troubles généraux et affections au point d'administration	5 (4 %)	0 (0 %)
Troubles du système nerveux	15 (11 %)	30 (23 %)
Troubles cardiaques	0 (0 %)	1 (%)
Analyses	9 (7 %)	0 (0 %)
Infections et infestations	1 (1 %)	1 (1 %)
Troubles hépatobiliaires	2 (1 %)	0 (0 %)
Troubles psychiatriques	1 (1 %)	1 (1 %)
Troubles auriculaires et labyrinthiques	1 (%)	2 (2 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	1 (1 %)	0 (0 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	3 (2 %)	1 (1 %)
Troubles oculaires	0 (0 %)	1 (1 %)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	1 (1 %)	0 (0 %)

*Les patients qui présentaient plus d'un type d'effets indésirables dans une même catégorie ne sont comptés qu'une seule fois dans le total de cette catégorie
Remarque : Différence statistique (test de Fisher : 2×2 , $p = 0,009$) entre l'oméprazole + clarithromycine + amoxicilline (11 %) p/r à oméprazole + clarithromycine (23 %) pour ce qui est des troubles du système nerveux.

Effets indésirables peu courants (< 1 %) des comprimés pelliculés de clarithromycine observés dans les essais cliniques

Les effets indésirables suivants s'appliquent à toutes les indications approuvées pour cette préparation.

Troubles sanguins et lymphatiques :

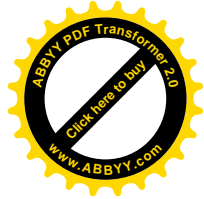
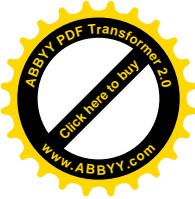
Éosinophilie et neutropénie

Troubles gastro-intestinaux :

Distension abdominale

Troubles généraux et problèmes au point d'administration :

Douleur thoracique, frissons, fatigue, grippe et malaise



Troubles hépatobiliaires : Cholestase, hausse de la gamma-glutamyltransférase et hépatite

Épreuves de laboratoire : Hausse de la phosphatase alcaline et de la lactate déshydrogénase sanguines

Effets indésirables de la clarithromycine en comprimés pelliculés déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

La liste suivante des effets indésirables est une liste des effets indésirables signalés pendant la pharmacovigilance post-commercialisation et les études cliniques post-commercialisation pour toutes les formulations de la clarithromycine.

Système organique	Effet indésirable
Troubles sanguins et lymphatiques	Agranulocytose, leucopénie, thrombopénie
Troubles cardiaques ¹	Arrêt cardiaque, extrasystoles, fibrillation auriculaire, fibrillation ventriculaire, palpitations, prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie ventriculaire, torsades de pointes
Troubles auriculaires et labyrinthiques	Acouphène, perte de l'ouïe ² , surdité, troubles de l'ouïe, vertiges
Troubles gastro-intestinaux	Coloration des dents, constipation, décoloration de la langue, douleur abdominale, dyspepsie, éructation, flatulences, gastrite, glossite, œsophagite, pancréatite, stomatite, vomissements, xérostomie
Troubles généraux et affections au point d'administration	Asthénie
Troubles hépatobiliaires	Hépatite, hépatite cholestatique, ictère (cholestatique et hépatocellulaire), insuffisance hépatique ³
Troubles du système immunitaire	Anaphylaxie, hypersensibilité, <i>Myasthenia gravis</i> , œdème de Quincke (angio-œdème), réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
Infections et infestations	Candidose, cellulite, colite pseudomembraneuse, infection vaginale
Analyses	Allongement du temps de Quick ⁴ , anomalie du ratio albumine/globuline, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, hausse de l'alanine aminotransférase, hausse de l'aspartate aminotransférase, hausse de la créatinine sérique, hausse de l'urée sanguine, hausse du rapport normalisé international (RNI) ⁴ , résultats anormaux de l'exploration fonctionnelle hépatique, urines de couleur anormale ⁵
Troubles métaboliques et nutritionnels	Anorexie, diminution de l'appétit
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Myalgie, myopathie, raideurs musculosquelettiques, rhabdomyolyse ⁶
Troubles du système nerveux	Altération de l'odorat, agueusie, anosmie, céphalées, convulsions, dysgueusie, dyskinésie, étourdissements, perte de conscience, paresthésie, parosmie, somnolence,

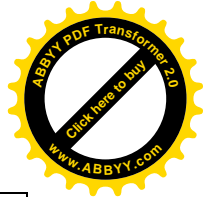
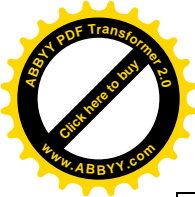


Tableau 8	
Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit	
Système organique	Effet indésirable
	tremblements
Troubles psychiatriques	Anxiété, confusion, dépersonnalisation dépression, désorientation, hallucinations, insomnie, manie, psychose, rêves inhabituels
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale, néphrite interstitielle
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Asthme, embolie pulmonaire
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Cas de réactions cutanées graves, [p. ex. pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)], syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome DRESS (éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques), acné, dermatite bulleuse, purpura de Henoch-Schönlein, hypersudation, prurit, éruptions cutanées, urticaire
Troubles vasculaires	Hémorragie ⁶ , vasodilatation
1 Comme dans le cas des autres macrolides, des cas de prolongation de l'intervalle QT, de tachycardie ventriculaire et de torsades de pointes ont été signalés avec la clarithromycine.	
2 Des cas de perte d'audition, généralement réversible à l'arrêt du traitement, ont été signalés avec la clarithromycine.	
3 Le dysfonctionnement hépatique peut être grave et est habituellement réversible. Des cas d'insuffisance hépatique mortelle ont été signalés et ont été habituellement associés à des maladies sous-jacentes graves et (ou) à la prise de médicaments concomitants.	
4 Dans les cas où la clarithromycine a été administrée en concomitance avec la warfarine.	
5 Symptôme d'insuffisance hépatique.	
6 Dans certains des comptes rendus faisant état de rhabdomyolyse, la clarithromycine a été administrée en concomitance avec d'autres médicaments connus pour être associés à la rhabdomyolyse (p. ex. des statines, des fibrates, de la colchicine ou de l'allopurinol).	

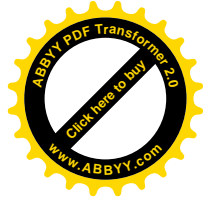
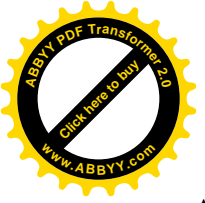
Colchicine

Certains comptes rendus de pharmacovigilance font état de cas d'intoxication par la colchicine à la suite de l'administration de cet agent en concomitance avec de la clarithromycine, en particulier chez les personnes âgées. Certains cas sont survenus chez des insuffisants rénaux. Des décès ont été signalés chez certains patients. Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- La clarithromycine est contre-indiquée en association avec l'astémizole, le cisapride, la colchicine, le pimozide, la terféndine, la lovastatine, la simvastatine et les alcaloïdes de l'ergot (p. ex. l'ergotamine et la dihydroergotamine). Voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicaments-médicaments**.
- La clarithromycine est un inhibiteur de la CYP3A4 (isoforme 3A du cytochrome P₄₅₀) et de la glycoprotéine P (protéine de transport). L'administration concomitante de clarithromycine et de médicaments métabolisés par la CYP3A et/ou transportés par la glycoprotéine P risque d'augmenter les concentrations plasmatiques du médicament concomitant, ce qui pourrait occasionner des problèmes d'innocuité sur le plan clinique.



Aperçu

De nombreuses catégories de médicaments sont métabolisées par la CYP3A et/ou sont transportées par la glycoprotéine P du foie et de l'intestin. Certains médicaments inhibent cette enzyme, alors que d'autres l'induisent. L'administration de tels inhibiteurs ou inducteurs peut avoir une incidence sur le métabolisme des médicaments. Dans certains cas, les concentrations sériques du médicament peuvent augmenter, et dans d'autres, elles peuvent diminuer. Il faut donc faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de ces médicaments.

Effets de la clarithromycine sur les autres médicaments

On a établi que la clarithromycine inhibe la CYP3A et la glycoprotéine P. Les concentrations sanguines des médicaments qui sont aussi métabolisés par la CYP3A ou transportés par la glycoprotéine P peuvent par conséquent être élevées ou prolongées lorsqu'on les administre avec la clarithromycine. Il faut donc surveiller de près les concentrations sériques de ces médicaments.

La clarithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients qui reçoivent d'autres médicaments connus pour être des substrats de la CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P, en particulier si ledit substrat possède une marge d'innocuité étroite (p. ex. carbamazépine) et/ou qu'il est abondamment métabolisé par la CYP3A et/ou transporté par la glycoprotéine P. Un ajustement posologique peut être envisagé et, si possible, les concentrations sériques de ces agents doivent être surveillées de près chez les patients qui reçoivent aussi de la clarithromycine.

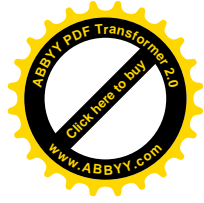
L'administration concomitante de clarithromycine est contre-indiquée ou doit être évitée avec certains médicaments (**Tableau 9**).

Effets des autres médicaments sur la clarithromycine

La clarithromycine est un substrat de la CYP3A4. L'administration concomitante de puissants inducteurs du cytochrome P₄₅₀ peut accélérer le métabolisme de la clarithromycine et donc réduire l'exposition à cet agent tout en augmentant l'exposition à son métabolite 14-hydroxylé, ce qui pourrait compromettre l'effet thérapeutique souhaité. De plus, il pourrait être nécessaire de surveiller les concentrations plasmatiques de l'inducteur de la CYP3A, lesquelles pourraient être plus élevées en raison de l'inhibition de la CYP3A4 par la clarithromycine (consulter également les informations pertinentes relatives à l'inducteur de la CYP3A4 administré). L'administration concomitante de puissants inhibiteurs du cytochrome P₄₅₀ peut faire augmenter l'exposition à la clarithromycine et réduire l'exposition à son métabolite 14-hydroxylé. Il peut donc être nécessaire, le cas échéant, d'ajuster la dose de clarithromycine ou de se tourner vers un autre traitement.

Interactions médicamenteuses bidirectionnelles

Les interactions médicamenteuses bidirectionnelles sont des réactions complexes qui peuvent se produire si les deux médicaments qui interagissent sont à la fois substrats et inhibiteurs/inducteurs de la CYP3A4.



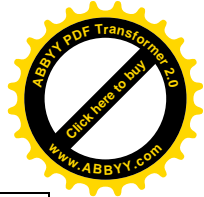
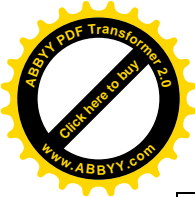
Autres mécanismes

Des interactions ont été signalées entre la clarithromycine et des médicaments métabolisés par d'autres isoformes du cytochrome P₄₅₀ que la CYP3A. De plus, d'autres mécanismes, comme des effets sur l'absorption, peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses, y compris entre la zidovudine et la clarithromycine.

Interactions médicament-médicament

Une liste des interactions médicamenteuses qui ont été signalées entre la clarithromycine (ou d'autres macrolides), d'une part, et d'autres médicaments ou d'autres catégories de médicaments, d'autre part est présentée au **Tableau 9**. Les médicaments énumérés dans ce tableau sont classés d'après des études de cas, des études cliniques ou des interactions potentielles en raison du mécanisme d'interaction attendu.

Clarithromycine	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
<u>Alcaloïdes de l'ergot</u> Ergotamine/dihydroergotamine	C	Risque de réactions ischémiques Risque d'intoxication à l'ergot	Des comptes rendus de pharmacovigilance indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et d'ergotamine ou de dihydroergotamine a été associée à une intoxication aiguë à l'ergot, caractérisée par un angiospasme périphérique grave, de la dysesthésie et une ischémie des membres et des autres tissus, y compris du SNC. L'administration concomitante de clarithromycine et d'alcaloïdes de l'ergot est contre-indiquée. Voir CONTRE-INDICATIONS .



Clarithromycine	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
<u>Anticoagulants oraux</u> Warfarine/acénocoumarol	C	↑ effet anticoagulant	<p>Des rapports indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et d'anticoagulants oraux augmente l'effet anticoagulant de ces derniers. On doit donc surveiller étroitement les paramètres de la coagulation. Il peut en outre être nécessaire de modifier la dose des anticoagulants.</p> <p>On a également signalé que la clarithromycine augmente l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol.</p> <p>L'administration concomitante de clarithromycine et de warfarine est associée à un risque d'hémorragie grave et d'augmentation importante du rapport normalisé international (RNI) ainsi que du temps de Quick. Le RNI et le temps de Quick doivent être surveillés périodiquement chez les patients qui reçoivent de la clarithromycine en concomitance avec des anticoagulants oraux. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation de la clarithromycine avec d'autres médicaments, <u>Anticoagulants oraux</u>.</p>
Neuroleptiques atypiques (p. ex. quétiapine)		↑ potentielle des concentrations de quétiapine et autres neuroleptiques atypiques	<p>La clarithromycine ne doit pas être utilisée en association avec la quétiapine à moins de nécessité sur le plan clinique. En raison de l'inhibition de la CYP3A par la clarithromycine, on s'attend à une augmentation des concentrations de quétiapine, ce qui peut entraîner des réactions indésirables graves et/ou pouvant mettre la vie en danger, incluant le syndrome malin des neuroleptiques.</p> <p>Pour les autres neuroleptiques atypiques (aripiprazole et rispéridone) métabolisés par la CYP3A4, il est également recommandé d'éviter l'administration concomitante avec la clarithromycine en raison des interactions pharmacocinétiques potentielles.</p>
Astémizole*/Terfénadine	CT	↑ concentrations du métabolite acide de la terfénadine (fexofénadine) ↑ intervalle QT	<p>On a signalé que les macrolides modifient le métabolisme de la terfénadine, ce qui se traduit par une augmentation des taux sériques de la terfénadine, augmentation qui a parfois été associée à des arythmies, comme la prolongation de l'intervalle QT, la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et les torsades de pointes. Voir CONTRE-INDICATIONS.</p> <p>Dans une étude menée chez 14 volontaires sains, l'administration concomitante de comprimés pelliculés de clarithromycine et de terfénadine a donné lieu à des taux sériques du métabolite acide de la terfénadine, MDL 16 455, deux à trois fois</p>

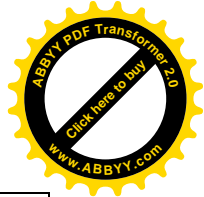
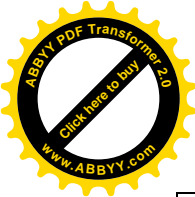
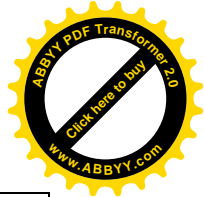
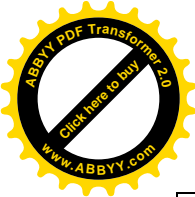


Tableau 9			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine			
Clarithromycine	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
			supérieurs et à une prolongation de l'intervalle QT, sans qu'il ne se produise d'effet observable sur le plan clinique. Des effets semblables ont été observés au moment de l'administration concomitante d'astémizole et d'autres macrolides.
Atazanavir	CT	↑ taux de clarithromycine ↑ ASC de l'atazanavir	<p>La clarithromycine et l'atazanavir sont tous deux substrats et inhibiteurs de la CYP3A4 et des observations indiquent qu'il existe une interaction médicamenteuse bidirectionnelle entre ces deux agents. En effet, l'administration conjointe de clarithromycine (500 mg <i>bid</i>) et d'atazanavir (400 mg <i>od</i>) a fait doubler l'exposition à la clarithromycine et a entraîné une diminution de 70 % de l'exposition à son métabolite 14-hydroxylé, tout en faisant augmenter de 28 % l'ASC de l'atazanavir.</p> <p>Étant donné toutefois que la marge thérapeutique de la clarithromycine est large, il ne devrait pas être nécessaire de réduire la posologie chez les patients qui jouissent d'une fonction rénale normale. Dans le cas des patients dont la fonction rénale est modérée (clairance de la créatinine (Cl_{Cr}) de 30 à 60 mL/min), la dose de clarithromycine devrait être réduite de moitié. Si la Cl_{Cr} est < 30 mL/min, on recommande de réduire la dose de clarithromycine de 75 % et d'utiliser une formulation appropriée. La dose de clarithromycine ne devrait pas dépasser 1000 mg par jour chez les patients qui reçoivent un inhibiteur de la protéase en concomitance.</p>
Bloqueurs des canaux calciques (p. ex. vérapamil, amlodipine, diltiazem)	C	Risque de ↑ des concentrations de vérapamil	La prudence est de mise lorsqu'on administre de la clarithromycine en concomitance avec des inhibiteurs calciques métabolisés par la CYP3A4 (p. ex. vérapamil, amlodipine, diltiazem) en raison du risque d'hypotension. Cette interaction peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la clarithromycine et des inhibiteurs calciques. Des cas d'hypotension, de bradyarythmie et d'acidose lactique ont été observés chez des patients recevant du vérapamil en concomitance, médicament appartenant à la classe des bloqueurs des canaux calciques.
Carbamazépine	C	↑ taux de carbamazépine	On a signalé que l'administration de clarithromycine à des patients qui reçoivent de la carbamazépine a provoqué la hausse des concentrations de cette dernière. Il faudra peut-être surveiller les concentrations sériques de la carbamazépine.
Cisapride*/pimozide	C	↑ taux de cisapride ↑ taux de pimozide	Les patients recevant la clarithromycine et le cisapride en association ont présenté des concentrations élevées de cisapride, ce qui peut

Tableau 9			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine			
Clarithromycine	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
			entraîner les symptômes suivants : prolongation de l'intervalle QT et arythmies, comme la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et les torsades de pointes. Des effets semblables ont été signalés chez les patients recevant la clarithromycine et le pimozide en association. Voir CONTRE-INDICATIONS .
Colchicine	C	Risque de toxicité due à la colchicine	La colchicine est un substrat de la CYP3A et le transporteur d'efflux, la glycoprotéine P. La clarithromycine et d'autres macrolides sont connus pour inhiber la CYP3A et la glycoprotéine P. Lorsque la clarithromycine et la colchicine sont administrées en concomitance, l'inhibition de la glycoprotéine P et/ou de la CYP3A par la clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à la colchicine. Ce risque peut être encore accru par la prise concomitante de médicaments métabolisés par la glycoprotéine P ou de puissants inhibiteurs de la CYP3A. L'emploi concomitant de la clarithromycine et de la colchicine est contre-indiqué. Voir CONTRE-INDICATIONS .
Cyclosporine	C	↑ taux de cyclosporine	On a signalé des élévations des concentrations sériques de cyclosporine lorsque ce médicament est administré de façon concomitante avec la clarithromycine. On doit donc surveiller de près les concentrations de cyclosporine et modifier la posologie au besoin. On doit en outre surveiller l'apparition de signes d'intoxication par la cyclosporine chez les patients.
Didanosine	CT	Aucun changement de la pharmacocinétique de la didanosine chez patients infectés par le VIH ($n = 12$)	L'administration concomitante de clarithromycine en comprimés pelliculés et de didanosine à 12 adultes infectés par le VIH n'a entraîné aucune modification statistiquement significative de la pharmacocinétique de la didanosine.
Digoxine	C	↑ taux de digoxine	La digoxine serait un substrat de la glycoprotéine P, transporteur d'efflux. Or la clarithromycine est un inhibiteur connu de la glycoprotéine P. Par conséquent, en cas d'administration concomitante de ces deux agents, l'inhibition de la glycoprotéine P par la clarithromycine peut entraîner une hausse de l'exposition à la digoxine. Des cas d'augmentation des concentrations sériques de digoxine ont été signalés chez des patients ayant reçu des comprimés pelliculés de clarithromycine en concomitance avec de la digoxine. Des comptes rendus de pharmacovigilance indiquent que certains patients ont présenté des signes cadrant avec une intoxication par la digoxine, notamment des arythmies potentiellement mortelles. Les taux sériques de digoxine doivent être surveillés de près chez les patients qui reçoivent ce médicament en concomitance avec de la clarithromycine.



Clarithromycine	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
Disopyramide/quinidine	C	↑ taux de disopyramide entraînant une fibrillation ventriculaire et une prolongation de l'intervalle QT (rarement signalée) Torsades de pointes	On a signalé, mais de façon peu fréquente, une élévation des concentrations plasmatiques de disopyramide, ce qui a eu pour effet de provoquer la fibrillation ventriculaire et de prolonger l'intervalle QT, lorsque l'on administre ce médicament avec la clarithromycine. Dans le cadre de la pharmacovigilance, on a signalé des cas de torsades de pointes lors de la prise concomitante de clarithromycine et de quinidine ou de disopyramide. On recommande de surveiller la prolongation de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme lors de l'administration concomitante de clarithromycine avec ces agents. Il faut également surveiller les concentrations sériques de ces médicaments durant l'administration de la clarithromycine. Depuis la commercialisation de la clarithromycine, des cas d'hypoglycémie ont été signalés lorsque celle-ci est employée en concomitance avec du disopyramide. Il faut par conséquent surveiller la glycémie pendant l'emploi concomitant de ces médicaments.
Étravirine	CT	↓ clarithromycine ↑ 14-OH-clarithromycine	L'étravirine a entraîné une diminution de l'exposition à la clarithromycine, mais les concentrations du métabolite actif, la clarithromycine hydroxylée en position 14, ont augmenté. Étant donné la moindre activité de la 14-OH-clarithromycine contre le complexe <i>Mycobacterium avium</i> , l'activité globale contre cet agent pathogène peut être réduite; on recommande donc de considérer l'emploi d'un autre agent que la clarithromycine pour le traitement des infections causées par le complexe <i>Mycobacterium avium</i> .
Fluconazole	CT	↑ C _{min} et ASC de la clarithromycine	L'administration concomitante de fluconazole à 200 mg/jour et de clarithromycine à 500 mg <i>bid</i> à 21 volontaires sains a fait augmenter la C _{min} et l'ASC moyennes de la clarithromycine à l'état d'équilibre de 33 % et de 18 %, respectivement. L'administration concomitante de fluconazole n'a pas influé de façon significative sur les concentrations de 14-OH-clarithromycine à l'état d'équilibre. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de la clarithromycine.
<u>Hypoglycémiant oraux</u> (p. ex. insuline)	C P	Hypoglycémie	L'utilisation concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiant oraux (p. ex. une sulfonylurée) et/ou d'insuline peut entraîner une importante hypoglycémie. Dans le cas de certains hypoglycémiant, tels que le natéglinide, la pioglitazone, le repaglinide et la rosiglitazone, l'administration concomitante de clarithromycine pourrait entraîner une hypoglycémie en raison de

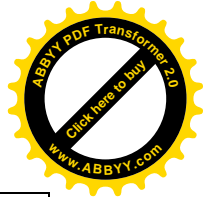
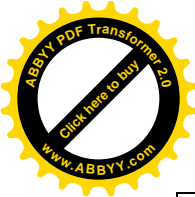
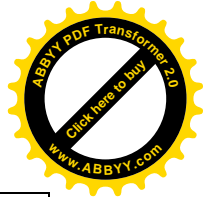
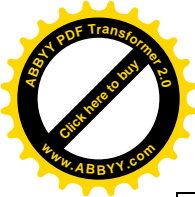
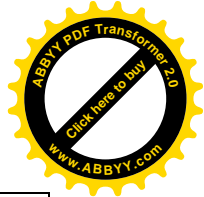
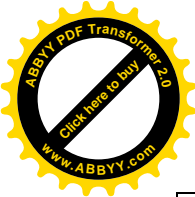


Tableau 9			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine			
Clarithromycine	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
			l'inhibition de la CYP3A4 causée par l'antibiotique. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée.
<u>Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase</u> Lovastatine/simvastatine	C	Rhabdomyolyse (rarement signalée)	L'administration concomitante de clarithromycine d'une part, et de lovastatine ou de simvastatine d'autre part est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS), étant donné que ces statines sont fortement métabolisées par la CYP3A4 et que l'administration concomitante de clarithromycine fait augmenter leur concentration sérique, ce qui a pour effet d'accroître le risque de myopathie, dont la rhabdomyolyse. Des cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients prenant de la clarithromycine et ces statines en concomitance. Si le traitement par la clarithromycine ne peut être évité, l'administration de lovastatine ou de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase .
Atorvastatine Rosuvastatine	C		De rares cas de rhabdomyolyse ont également été signalés chez des patients prenant de l'atorvastatine ou de la rosuvastatine en concomitance avec de la clarithromycine. La prise concomitante d'atorvastatine et de clarithromycine peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'atorvastatine. Des précautions s'imposent lorsque l'on prescrit de la clarithromycine à des patients traités par une statine. Dans les cas où l'emploi concomitant de clarithromycine et d'une statine ne peut être évité, il est recommandé de prescrire la dose la plus faible possible de statine. L'utilisation d'une statine dont le métabolisme ne dépend pas de la CYP3A4 (p. ex. la fluvastatine) peut être envisagée. Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de myopathie.
<u>Inhibiteurs de la phosphodiesterase</u> (p. ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil)	P	↑ de l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiesterase	Le sildenafil, le tadalafil et le vardenafil sont, en partie du moins, métabolisés par la CYP3A. Or, la CYP3A peut être inhibée par l'administration concomitante de clarithromycine. Par conséquent, l'administration de clarithromycine en concomitance avec du sildenafil, du tadalafil ou du vardenafil risque fort d'entraîner une augmentation de l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiesterase. Il est donc recommandé d'envisager de réduire la dose de sildenafil, de tadalafil ou de vardenafil lorsque l'un de ces agents est administré conjointement avec de la clarithromycine.



Clarithromycine	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
Itraconazole	CT, P	↑ taux de clarithromycine ↑ taux d'itraconazole	La clarithromycine et l'itraconazole sont tous deux substrats et inhibiteurs de la CYP3A4, ce qui donne lieu à une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. Ainsi la clarithromycine peut-elle faire augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole, en même temps que l'itraconazole peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. On doit surveiller de près les signes et symptômes d'augmentation ou de prolongation des effets pharmacologiques chez les patients qui prennent de l'itraconazole et de la clarithromycine en concomitance.
Lansoprazole/oméprazole	CT	Léger changement des concentrations de lansoprazole et 14-OH clarithromycine ↑ C _{max} et ASC ₀₋₂₄ de l'oméprazole ↑ taux de clarithromycine	D'après une étude, l'administration concomitante de clarithromycine et de lansoprazole a entraîné de légers changements des concentrations sériques de lansoprazole et de 14-OH-clarithromycine. Cependant, ces données ne commandent pas la modification de la posologie. On a donné de la clarithromycine à 500 mg <i>tid</i> en association avec l'oméprazole à 40 mg une fois par jour à des sujets en bonne santé. Les concentrations plasmatiques de l'oméprazole à l'état d'équilibre ont augmenté (ainsi la C _{max} , l'ASC ₀₋₂₄ et la t _{1/2} ont augmenté de 30, de 89 et de 34 %, respectivement) par suite de l'administration concomitante avec la clarithromycine. Le pH gastrique moyen sur 24 heures était de 5,2 lorsque l'oméprazole était administré seul et de 5,7 lorsque ce médicament était administré avec la clarithromycine. L'administration de l'oméprazole fait augmenter, quoique dans une moindre mesure, les concentrations sériques de clarithromycine. L'administration de l'oméprazole fait également augmenter les concentrations de clarithromycine dans les tissus et le mucus.
Rifabutine	C	↓ clarithromycine ↑ rifabutine	La clarithromycine, a-t-on signalé, produit une augmentation des concentrations sériques et tissulaires de la rifabutine et peut donc accroître le risque d'intoxication. L'administration concomitante de rifabutine fait diminuer les taux de clarithromycine. L'administration concomitante de clarithromycine et de rifabutine dans le traitement des infections causées par le complexe <i>Mycobacterium avium</i> a entraîné une uvéite associée à la rifabutine. D'après les résultats d'une étude de cas contrôlée menée chez des patients atteints du sida,



Clarithromycine	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
			<p>l'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine entraîne une diminution d'environ 50 % des concentrations sériques de clarithromycine, une augmentation d'environ 77 % de l'ASC plasmatique de la rifabutine et une augmentation de 236 % de l'ASC plasmatique du métabolite actif de la rifabutine. Cette augmentation de la rifabutine et (ou) de son métabolite a contribué à l'apparition d'une uvéite (chez 14 % des patients de > 65 kg, 45 % des patients de 55 à 65 kg et 64 % des patients de < 55 kg).</p>
Ritonavir/indinavir	CT	<p>↑ C_{max}, C_{min} et ASC de la clarithromycine</p> <p>↑ ASC de l'indinavir ↑ ASC de la clarithromycine</p>	<p>Une étude de pharmacocinétique montre que l'administration concomitante de ritonavir à 200 mg aux 8 heures et de clarithromycine à 500 mg aux 12 heures a entraîné une inhibition marquée du métabolisme de la clarithromycine; ainsi, la C_{max} de la clarithromycine a augmenté de 31 %, la C_{min} de 182 % et l'ASC de 77 %. On a également noté une inhibition presque complète de la formation du métabolite 14-(R)-hydroxy-clarithromycine. Étant donné l'ampleur de la marge thérapeutique de la clarithromycine, il ne devrait pas être nécessaire de réduire la posologie chez les patients ayant une fonction rénale normale. Toutefois, chez ceux qui présentent une insuffisance rénale, il faut envisager d'adapter la posologie de la façon suivante : si la clairance de la créatinine est de 30 à 60 mL/min, il faut réduire la dose de 50 %; si elle est < 30 mL/min, il faut la réduire de 75 %. On ne doit pas administrer de doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour avec le ritonavir.</p> <p>De semblables ajustements posologiques devraient être envisagés chez les patients dont la fonction rénale est réduite, en l'occurrence lorsque le ritonavir est utilisé pour améliorer la pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH, y compris l'atazanavir et le saquinavir.</p> <p>Une étude a permis de montrer que l'administration concomitante de clarithromycine et d'indinavir entraînait une interaction métabolique; en effet, l'ASC de la clarithromycine a augmenté de 53 % et celle de l'indinavir de 20 %; toutefois, les écarts d'une personne à l'autre étaient importants. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose lorsque la fonction rénale est normale.</p>
Saquinavir	CT	↑ ASC et C _{max} de saquinavir	La clarithromycine et le saquinavir sont tous deux substrats et inhibiteurs de la CYP3A4 et des

Tableau 9			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine			
Clarithromycine	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
		↑ ASC de clarithromycine	<p>observations indiquent qu'il existe une interaction médicamenteuse bidirectionnelle entre ces deux agents.</p> <p>L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg 2 f.p.j.) et de saquinavir (capsules de gélatine molle, 1200 mg 3f.p.j.) pendant 7 jours à 12 volontaires sains a fait augmenter l'ASC et la C_{max} du saquinavir à l'état d'équilibre, qui étaient 177 % (108-269 %) et 187 % (105-300 %) plus élevées qu'avec l'administration de saquinavir seulement. L'ASC et la C_{max} de la clarithromycine étaient approximativement 40 % plus élevées qu'avec l'administration de clarithromycine seulement (clarithromycine : ↑ de l'ASC de 45 % [17-81 %] et ↑ de la C_{max} de 39 % [10-76 %]; 14-OH-clarithromycine : ↓ de l'ASC de 24 % [5-40 %] et ↓ de la C_{max} de 34 % [14-50 %]).</p> <p>Un allongement de l'intervalle QTc a été signalé chez des patients prenant du saquinavir en même temps que du ritonavir, ainsi que chez des patients prenant de la clarithromycine. L'administration concomitante de saquinavir et de clarithromycine est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).</p>
Tacrolimus	P	Risque de ↑ concentrations de tacrolimus	L'administration concomitante de tacrolimus et de clarithromycine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus et du risque de toxicité.
Théophylline	P	Risque de ↑ concentrations de théophylline	<p>L'administration de la clarithromycine à des patients qui reçoivent de la théophylline peut être associée à une augmentation des concentrations sériques de cette dernière.</p> <p>On doit envisager la surveillance des concentrations sériques de théophylline chez les patients qui en reçoivent de fortes doses ou chez qui les concentrations au début du traitement sont à la limite supérieure des concentrations thérapeutiques.</p>
Toltérodine	P	↑ des concentrations sériques de toltérodine	La toltérodine est métabolisée principalement par l'isoforme 2D6 du cytochrome P ₄₅₀ (CYP2D6). Toutefois, la CYP3A est la voie métabolique identifiée chez la sous-population dépourvue de CYP2D6. Chez cette sous-population, l'inhibition de la CYP3A4 entraîne une hausse significative des concentrations sériques de toltérodine. Il peut donc être nécessaire, chez les personnes dont le génotype du CYP2D6 en font des métaboliseurs lents, de réduire la dose de toltérodine en présence d'inhibiteurs de la CYP3A4 tels que la clarithromycine.

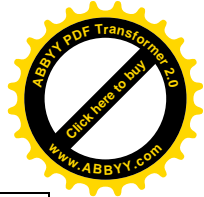
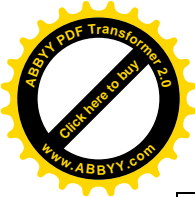


Tableau 9

Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine

Clarithromycine	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
<p><u>Triazolobenzodiazépines</u> (p. ex. triazolam, alprazolam)</p> <p>Autres benzodiazépines apparentées (p. ex. midazolam)</p>	CT, C, P	↑ de l'ASC du midazolam	<p>L'administration concomitante de midazolam et de comprimés de clarithromycine (500 mg <i>bid</i>) a entraîné une augmentation de l'ASC du midazolam, laquelle était 2,7 fois plus élevée dans le cas de l'administration intraveineuse du midazolam, et 7 fois plus élevée dans le cas de l'administration orale. L'administration concomitante de midazolam et de clarithromycine par voie orale est contre-indiquée. Voir CONTRE-INDICATIONS. Les patients qui reçoivent du midazolam par voie intraveineuse en concomitance avec de la clarithromycine doivent être surveillés de près, afin que la dose de midazolam puisse être ajustée au besoin.</p> <p>Les mêmes mesures de précaution devraient être appliquées dans le cas des autres benzodiazépines métabolisées par la CYP3A, y compris le triazolam et l'alprazolam. Dans le cas des benzodiazépines dont l'élimination ne dépend pas de la CYP3A4 (témazépam, nitrazépam, lorazépam), il est peu probable que l'administration concomitante donne lieu à une interaction cliniquement importante avec la clarithromycine.</p> <p>Certains comptes rendus de pharmacovigilance faisant état d'interactions médicamenteuses et d'effets (p. ex. somnolence et confusion) sur le système nerveux central (SNC) avec l'administration concomitante de clarithromycine et de triazolam, il est recommandé de surveiller les signes d'augmentation des effets pharmacologiques sur le SNC.</p>
Zidovudine	C	Risque de ↓ concentrations de zidovudine	<p>L'administration orale simultanée de clarithromycine en comprimés et de zidovudine à des adultes infectés par le VIH peut abaisser les concentrations de zidovudine à l'état d'équilibre. La clarithromycine semble entraver l'absorption de la zidovudine lorsque celle-ci est administrée conjointement par voie orale; on peut en grande partie éviter cette interaction en espaçant les prises de clarithromycine et de zidovudine. Cette interaction ne semble pas se produire chez les enfants infectés par le VIH qui prennent la suspension de clarithromycine en concomitance avec la zidovudine ou la didésoxyinosine. Aucune étude de ce genre n'a examiné les interactions entre la clarithromycine à libération prolongée (ER) et la zidovudine.</p>
<u>Autres médicaments métabolisés par la CYP3A</u> (p. ex. alfentanil, bromocriptine,	C, P	Risque de ↑ des concentrations sériques	<p>De nombreuses interactions ont été signalées entre l'érythromycine et/ou la clarithromycine et des agents métabolisés par la CYP3A, tels que</p>

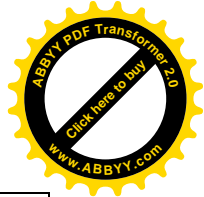
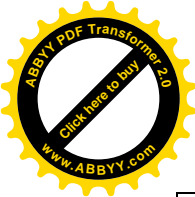


Tableau 9			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine			
Clarithromycine	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
cilostazol, méthylprednisolone, vinblastine)			l'alfentanil, la bromocriptine, le cilostazol, la méthylprednisolone ou la vinblastine. Les concentrations sériques des médicaments métabolisés par la CYP3A doivent être surveillées de près chez les patients qui reçoivent de l'érythromycine ou de la clarithromycine en concomitance.
<u>Autres médicaments, métabolisés par une autre isoforme du cytochrome P₄₅₀ que la CYP3A</u> (p. ex. hexobarbital, phénytoïne et valproate)	C, P	Risque de modification des concentrations sériques	Des interactions ont été signalées entre l'érythromycine et/ou la clarithromycine et des agents métabolisés par une autre isoforme du cytochrome P ₄₅₀ que la CYP3A, comme l'hexobarbital, la phénytoïne et le valproate. Les concentrations sériques de ces médicaments doivent être surveillées de près chez les patients qui reçoivent de l'érythromycine ou de la clarithromycine en concomitance.
<u>Autres agents, qui induisent le cytochrome P₄₅₀</u> (p. ex. éfavirenz, névirapine, rifampine, rifabutine, phénobarbital, rifapentine)	CT, P	↓ des taux de clarithromycine	Les inducteurs puissants du cytochrome P ₄₅₀ , comme l'éfavirenz, la névirapine, la rifampine, la rifabutine, le phénobarbital et la rifapentine* peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine et entraîner ainsi une diminution de ses concentrations plasmatiques, tout en augmentant celles de son métabolite microbiologiquement actif, la 14-OH-clarithromycine. Or étant donné que l'activité microbiologique de la clarithromycine et celle de la 14-OH-clarithromycine diffèrent à l'endroit de diverses bactéries, l'effet thérapeutique souhaité pourrait être moindre en cas d'administration d'inducteurs enzymatiques en concomitance avec la clarithromycine.
Légende : C = Étude de cas; CT = Essai clinique; P = Interaction potentielle ; <i>bid</i> = 2 f.p.j.; <i>tid</i> = 3 f.p.j. Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été étudiées. * Non commercialisé au Canada.			

Traitement d'association avec l'oméprazole et/ou l'amoxicilline

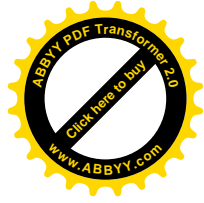
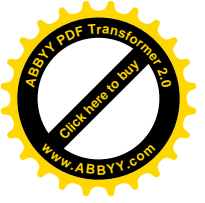
Pour plus de détails sur les interactions médicamenteuses de l'oméprazole et de l'amoxicilline, voir leurs monographies respectives, à la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

Interactions médicament-aliments

TEVA-CLARITHROMYCIN peut être administré avec ou sans nourriture.

Interactions médicament-herbes médicinales

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un inducteur de la CYP3A4 susceptible d'induire le métabolisme de la clarithromycine, interaction qui pourrait entraîner une diminution des taux de clarithromycine à un niveau subthérapeutique et donc réduire l'efficacité du traitement.



Interactions médicament–épreuves de laboratoire

On n'a pas encore établi s'il existe des interactions entre la clarithromycine et les épreuves de laboratoire.

Interactions médicament-mode de vie

Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines

Il n'existe pas de données concernant l'effet de la clarithromycine sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Avant de conduire ou d'utiliser des machines, le patient doit prendre en considération le risque d'étourdissements, de vertiges, de confusion et de désorientation, tous effets qui peuvent survenir avec le médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

TEVA-CLARITHROMYCIN peut être administré avec ou sans nourriture.

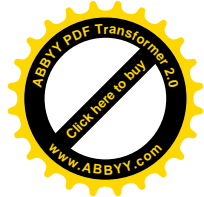
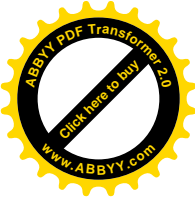
Chez les patients souffrant à la fois d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique (légère ou modérée) ou en présence d'une insuffisance rénale grave, il peut convenir de réduire la dose de clarithromycine ou de prolonger l'intervalle entre les prises. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique**.

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients atteints à la fois d'insuffisance hépatique grave et d'insuffisance rénale. Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Infections respiratoires ou cutanées de l'adulte

La posologie de TEVA-CLARITHROMYCIN chez l'adulte est de 250 à 500 mg toutes les 12 heures (**Tableau 10**) pendant 7 à 14 jours. En cas d'infections causées par des micro-organismes moins sensibles, on doit utiliser la posologie supérieure.



Infection	Posologie (<i>bid</i>)	Durée
Voies respiratoires supérieures Pharyngite et amygdalite Sinusite maxillaire aiguë	250-500 mg 250 mg 500 mg	10 jours 7 à 14 jours
Voies respiratoires inférieures Exacerbation aiguë de la bronchite chronique et pneumonie	250-500 mg 250-500 mg	7 à 14 jours
Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées	250 mg	7 à 14 jours

Légende : *bid* – deux fois par jour

Pour traiter les infections à streptocoques du groupe A, on doit poursuivre le traitement pendant 10 jours. Le médicament de choix habituel dans le traitement des infections à streptocoques et la prévention du rhumatisme articulaire aigu est la pénicilline administrée par voie intramusculaire ou orale.

La clarithromycine réussit habituellement à éradiquer *S. pyogenes* du nasopharynx. Toutefois, on ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'efficacité de la clarithromycine dans la prévention du rhumatisme articulaire aigu.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la posologie de TEVA-CLARITHROMYCIN doit être réduite de moitié, soit 250 mg une fois par jour ou 250 mg deux fois par jour dans le cas d'infections plus graves. On ne doit pas poursuivre le traitement au-delà de 14 jours chez ces patients. L'innocuité et l'efficacité d'une dose de 500 mg de clarithromycine n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

Atteinte hépatique

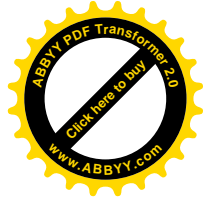
Chez les patients souffrant à la fois d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique (légère ou modérée), il peut convenir de réduire la dose de clarithromycine ou de prolonger l'intervalle entre les prises. Dans les cas d'insuffisance hépatique sans insuffisance rénale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de la clarithromycine.

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients atteints à la fois d'insuffisance hépatique grave et d'insuffisance rénale. Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

Éradication de *Helicobacter pylori*

Trithérapie : clarithromycine/oméprazole/amoxicilline

Le schéma thérapeutique suivant est recommandé : clarithromycine à 500 mg deux fois par jour en association avec l'oméprazole à 20 mg une fois par jour et l'amoxicilline à 1000 mg deux fois



par jour pendant 10 jours. Voir **ESSAIS CLINIQUES, Éradication de *Helicobacter pylori*, Trithérapie : clarithromycine/oméprazole/amoxicilline**).

Pour plus d'information sur l'oméprazole ou l'amoxicilline, consulter leurs monographies respectives à la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

(Pour plus d'information sur l'utilisation de la clarithromycine dans le cadre d'une trithérapie visant le traitement d'une infection à *H. pylori* et d'un ulcère duodéal évolutif, se reporter à la monographie de Hp-PAC®.)

Infections mycobactériennes de l'adulte

Prophylaxie

La posologie recommandée de TEVA-CLARITHROMYCIN dans la prophylaxie des infections disséminées à MAC (complexe *M. avium*) est de 500 mg *bid*

Traitement

La clarithromycine est recommandée à titre de médicament principal pour le traitement des infections disséminées à complexe *M. avium*. La clarithromycine doit être administrée en association avec d'autres antimycobactériens dont l'activité contre le complexe *M. avium* (MAC) a été observée *in vitro*, y compris l'éthambutol et la rifampine. Bien que l'on ne dispose pas de résultats d'études cliniques comparatives sur les associations médicamenteuses qui incluent la clarithromycine, *U.S. Public Health Service Task Force* a émis ces recommandations sur le traitement des infections à MAC :

La posologie recommandée de clarithromycine pour le traitement des infections mycobactériennes chez l'adulte est de 500 mg *bid*.

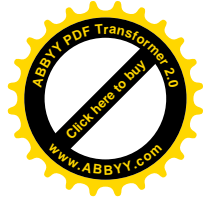
Le traitement des infections disséminées à MAC chez les sidéens doit se poursuivre indéfiniment si l'on constate des améliorations cliniques et microbiologiques.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de TEVA-CLARITHROMYCIN, il doit la prendre dès que possible, puis suivre la posologie normale. Le patient ne doit pas prendre deux doses à la fois.

Administration

TEVA-CLARITHROMYCIN (comprimés pelliculés de clarithromycine) peut être administré avec ou sans nourriture.



SURDOSAGE

On peut administrer du charbon activé pour aider à éliminer le médicament non absorbé. Des mesures générales de soutien sont recommandées.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

D'après certains rapports, on peut s'attendre à ce que la consommation de fortes quantités de clarithromycine ait des effets gastro-intestinaux. Pour traiter les effets indésirables du surdosage, il faut éliminer sans retard le médicament non encore absorbé et instaurer des mesures de soutien.

La clarithromycine se lie aux protéines (70 %). Il n'existe aucune donnée sur l'élimination de la clarithromycine par hémodialyse ou par dialyse péritonéale.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Généralités

La clarithromycine exerce son action antibactérienne en se fixant sur la sous-unité 50S des ribosomes des bactéries sensibles et en inhibant ainsi la synthèse des protéines.

Pharmacodynamie

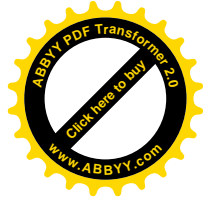
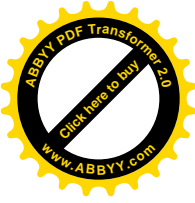
Éradication de *Helicobacter pylori*

H. pylori est maintenant considéré comme un facteur étiologique important dans l'apparition de l'ulcère duodéal. La présence de *H. pylori* risque d'endommager la muqueuse en raison de la production d'enzymes (catalase, lipases, phospholipases, protéases et uréase), d'adhésines et de toxines; la réponse inflammatoire subséquente contribue à l'apparition de lésions de la muqueuse.

L'administration concomitante d'un ou de plusieurs antimicrobiens, comme la clarithromycine, et d'un antisécrétoire favorise l'éradication de *H. pylori* comparativement à l'administration de ces médicaments en monothérapie. L'élévation du pH qu'entraîne le traitement antisécrétoire rend le milieu plus favorable à l'action pharmacologique du ou des antimicrobiens contre *H. pylori*.

Pharmacocinétique

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de comprimés pelliculés de clarithromycine est présenté au **Tableau 11**. Pour en savoir plus, voir la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique**.



Dose unique*	C_{max} (mg/L)	t_{max} (h)	t_{1/2} (h)	ASC_{0-t} (mg·h/L)
250 mg Moyenne	1	1,5	2,7	5,47
500 mg Moyenne	1,77	2,2	—	11,66
Doses multiples**				
250 mg bid Moyenne	1	—	3 à 4	6,34
500 mg bid Moyenne	3,38	2,1	5 à 7	44,19
* Doses uniques (des Tableaux 22 et 23)				
** Doses multiples (du Tableau 23)				
Légende : <i>bid</i> – deux fois par jour				

Absorption

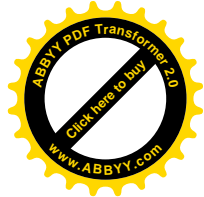
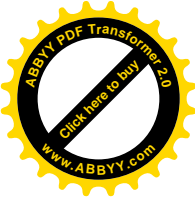
La biodisponibilité absolue d'un comprimé de clarithromycine à 250 mg et à 500 mg est d'environ 50 %. La prise de nourriture retarde légèrement l'absorption de la clarithromycine, mais n'a aucun effet sur l'étendue de la biodisponibilité. Par conséquent, on peut prendre TEVA-CLARITHROMYCIN sans égard aux repas.

Chez les personnes en bonne santé et à jeun, les pics sériques ont été atteints dans les deux heures qui ont suivi la prise par voie orale. Les pics sériques de clarithromycine à l'état d'équilibre (qui est atteint en deux à trois jours) sont d'environ 1 mg/L à la posologie de 250 mg deux fois par jour et de 2 à 3 mg/L à la posologie de 500 mg deux fois par jour. La demi-vie d'élimination de la clarithromycine est approximativement de trois à quatre heures à raison de 250 mg *bid*, mais atteint cinq à sept heures environ quand la dose est de 500 mg *bid*.

La clarithromycine présente un caractère non linéaire de la pharmacocinétique aux doses thérapeutiques; lorsqu'on augmente la dose, l'augmentation de l'ASC est supérieure à l'augmentation proportionnelle escomptée. Le degré de non-linéarité est réduit à la suite de l'administration chronique de clarithromycine (c.-à-d., à l'état d'équilibre). Le caractère non linéaire de la pharmacocinétique du principal métabolite, la 14-OH-clarithromycine, est peu marqué aux doses recommandées de 250 mg et de 500 mg *bid*. À la dose de 250 mg *bid*, la 14-OH-clarithromycine, atteint un pic à l'état d'équilibre d'environ 0,6 mg/L et a une demi-vie d'élimination de cinq ou six heures. À la dose de 500 mg *bid*, ce pic à l'état d'équilibre est légèrement plus élevé (jusqu'à 1 mg/L), et la demi-vie d'élimination est alors de sept heures approximativement. À l'une ou l'autre dose, la concentration à l'état d'équilibre de ce métabolite est généralement atteinte en deux à trois jours.

Patients infectés par le VIH

Les concentrations de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine à l'état d'équilibre suivant l'administration de doses de 500 mg de clarithromycine *bid* à des adultes infectés par le VIH se



sont révélées semblables à celles que l'on observe chez des volontaires sains. Cependant, aux doses plus élevées de clarithromycine, doses susceptibles d'être nécessaires au traitement des infections mycobactériennes, les concentrations de clarithromycine peuvent être beaucoup plus élevées que celles que l'on obtient à la dose de 500 mg. Chez des adultes infectés par le VIH et prenant 2000 mg de clarithromycine par jour en deux prises fractionnées, les concentrations maximales (C_{max}) de clarithromycine à l'état d'équilibre ont varié entre 5 et 10 mg/L. Des C_{max} pouvant atteindre 27 mg/L ont également été observées chez des adultes infectés par le VIH et prenant 4000 mg de comprimés de clarithromycine par jour en deux prises fractionnées.

Par ailleurs, la demi-vie d'élimination semble plus longue à ces doses élevées. Les concentrations plus élevées de clarithromycine et les demi-vies d'élimination plus longues concordent avec le caractère non linéaire de la pharmacocinétique de la clarithromycine.

Association clarithromycine et oméprazole

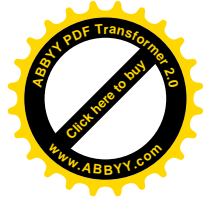
L'association clarithromycine à 500 mg *tid* et oméprazole à 40 mg une fois par jour a été étudiée chez des volontaires adultes en bonne santé et à jeun. Lorsque la clarithromycine a été administrée seule à raison de 500 mg toutes les huit heures, le pic moyen (C_{max}) à l'état d'équilibre était d'environ 3,8 µg/mL, et le creux moyen (C_{min}) était d'environ 1,8 µg/mL. L'aire sous la courbe (AUC_{0-8}) moyenne de la clarithromycine était de 22,9 µg·h/mL. La t_{max} et la demi-vie étaient de 2,1 heures et de 5,3 heures, respectivement, lorsque la clarithromycine était administrée à raison de 500 mg trois fois par jour. Lorsque la clarithromycine a été administrée avec l'oméprazole, on a observé une augmentation de la demi-vie et de l' ASC_{0-24} de l'oméprazole. Chez tous les sujets confondus, l' ASC_{0-24} moyenne de l'oméprazole était supérieure de 89 %, tandis que la moyenne harmonique de la demi-vie de l'oméprazole était supérieure de 34 % par rapport aux valeurs obtenues lorsque l'oméprazole était administré seul. Lorsque la clarithromycine a été administrée avec l'oméprazole, les C_{max} , C_{min} et ASC_{0-8} de la clarithromycine à l'état d'équilibre étaient augmentées de 10, de 27 et de 15 %, respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque la clarithromycine était administrée avec un placebo.

Distribution

La clarithromycine se distribue facilement dans les tissus et liquides organiques et donne des concentrations tissulaires supérieures aux concentrations sériques. Le **Tableau 12** présente des exemples de concentrations tissulaires et sériques.

Tissu	Concentrations	
	Tissulaires (mcg/g)	Sériques (mcg/mL)
Amygdales	1,6	0,8
Poumons	8,8	1,7
Leucocytes*	9,2	1,0

*Données *in vitro*
Légende : *bid* – deux fois par jour



Métabolisme

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie et les reins. La 14-OH-clarithromycine est le principal métabolite que l'on retrouve dans l'urine.

Excrétion

À raison de 250 mg deux fois par jour, environ 20 % d'une dose de comprimés pelliculés de clarithromycine administrée par voie orale sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée. L'excrétion dans l'urine de la molécule mère est légèrement supérieure (environ 30 %) à la dose de 500 mg *bid*. La clairance de la clarithromycine par les reins est toutefois relativement indépendante de la dose et s'approche du taux de filtration glomérulaire normal. La 14-OH-clarithromycine est le principal métabolite que l'on retrouve dans l'urine; il constitue de 10 à 15 % de la dose administrée deux fois par jour à raison de 250 mg ou de 500 mg. La majeure partie du reste de la dose est éliminée dans les fèces, surtout par la bile. Une proportion variant entre 5 et 10 % de la molécule mère passe dans les fèces. Les métabolites qui s'y trouvent sont surtout des produits de la *N*-déméthylation, de la 14-hydroxylation ou de ces deux voies combinées.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie

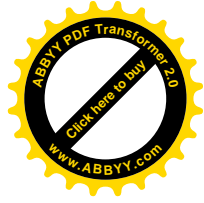
On doit envisager d'ajuster la posologie chez les patients âgés qui présentent une insuffisance rénale grave. Dans une étude de l'état d'équilibre réalisée chez des personnes âgées en bonne santé (de 65 à 81 ans) à qui on a donné 500 mg de clarithromycine aux 12 heures, les concentrations maximales de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine ont augmenté. L'ASC a aussi augmenté. Ces modifications dans la pharmacocinétique correspondent à ce que l'on sait du ralentissement de la fonction rénale attribuable au vieillissement. Dans des études cliniques, les patients âgés n'ont pas présenté d'augmentation de l'incidence des effets indésirables comparativement à des patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique

Les concentrations de clarithromycine à l'état d'équilibre chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ne différaient pas de celles que l'on observe chez les sujets normaux; toutefois, la concentration de 14-OH-clarithromycine était inférieure chez les insuffisants hépatiques. Cette baisse était au moins partiellement contrebalancée par une augmentation de la clairance rénale de la clarithromycine chez ces sujets par comparaison avec les sujets sains. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique.**

Insuffisance rénale

L'élimination de la clarithromycine est réduite chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. La posologie quotidienne maximale de clarithromycine chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) est de 500 mg. Voir **MISES**



EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique.

CONSERVATION ET STABILITÉ

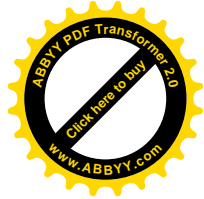
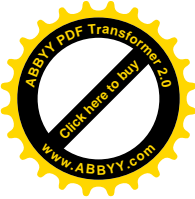
Entreposer les comprimés pelliculés entre 15 °C et 30 °C dans un contenant fermé hermétiquement, et à l'abri de la lumière.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés pelliculés de TEVA-CLARITHROMYCIN renferment 250 mg ou 500 mg de clarithromycine. Ils sont offerts dans les présentations suivantes :

- 250 mg: Comprimés pelliculés jaunes de forme ovale portant la marque « 93 » gravée d'un côté et « 7157 » de l'autre. Offerts en flacons de PÉHD de 60 et 100 comprimés.
- 500 mg: Comprimés pelliculés jaune pâle de forme ovale portant la marque « 93 » gravée d'un côté et « 7158 » de l'autre. Offerts en flacons de PÉHD de 60 et 100 comprimés.

Ingrédients non médicinaux : Chaque comprimé de TEVA-CLARITHROMYCIN contient également les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, AD&C bleu n° 2/carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, arôme de vanille artificiel, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxyde de magnésium, hypromellose, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, povidone, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.



PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

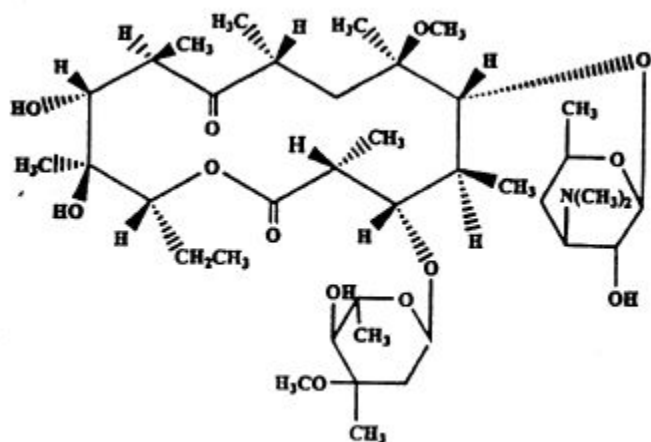
Dénomination commune : Clarithromycine

Nom chimique : (3R*,4S*,5S*,6R*,7R*,9R*,11R*,12R*,13S*,14R*)-4-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-éthyl-12,13-dihydroxy-7-méthoxy-3,5,7,9,11,13-hexaméthyl-6-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-bêta-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotétradécane-2-10-dione.

Formule moléculaire : $C_{38}H_{69}NO_{13}$

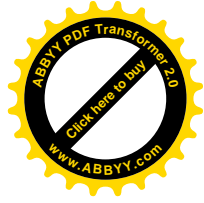
Masse moléculaire : 747,96 g/mol

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : La clarithromycine est une poudre cristalline dont la couleur varie de blanc à blanc cassé. Elle est légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'acétonitrile et presque insoluble dans l'eau.

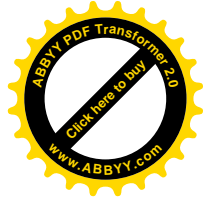
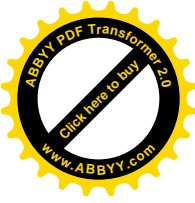
Le pKa de la clarithromycine est de 8,48.



Le pH d'une boue à 0,2 % (méthanol:eau, 5:95) est de 8,8.

Le coefficient de partage de la clarithromycine dépend du pH de la phase aqueuse et de la polarité de la phase organique. Pour ce qui est de l'octanol (moment dipolaire = 0,25):eau, le coefficient de partage varie entre 5,63 et 46,0, selon que le pH de l'eau augmente de 2 à 8.

Le point de fusion de la clarithromycine est d'environ 225 °C.



ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Étude n° 2010-2302 : Le tableau ci-dessous présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimé de clarithromycine à 500 mg — TEVA-CLARITHROMYCIN et Biaxin BID[®] (comprimés pelliculés de clarithromycine USP) (Laboratoires Abbott, Limitée – Canada) — mesurés dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire croisée comprenant deux traitements à dose unique, deux séquences et deux périodes, répliquée chez 26 volontaires à jeun en bonne santé.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE DE L'ÉTUDE 2010-2302

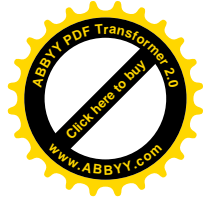
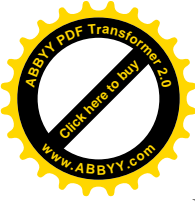
Clarithromycine (1 × 500 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	19549,8 20335,2 (29)	18652,8 19502,5 (31)	104,81	99,68 – 110,20
ASC _I (ng•h/mL)	19913,5 20678,5 (29)	19115,3 19988,0 (31)	104,18	99,15 – 109,46
C _{max} (ng/mL)	2345,2 2433,8 (27)	2063,0 2129,6 (27)	113,68	104,03 – 124,22
t _{max} [#] (h)	1,88 (1 - 5)	1,90 (1 - 5,05)		
t _{1/2} [§] (h)	4,83 (19)	5,19 (19)		

* Comprimés de clarithromycine à 500 mg (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.).

† Comprimés Biaxin BID[®] à 500 mg (comprimés pelliculés de clarithromycine, USP) (Laboratoires Abbott, Limitée – Canada).

Exprimé sous forme de médiane (plage) seulement.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.



Infections mycobactériennes

Prophylaxie

Numéro d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets : patients immunodéprimés dont le taux de CD4 est < 100 cellules/ μ L	Âge moyen (intervalle)
561	Double insu	Clarithromycine à 500 mg <i>bid</i> (\approx 10,6 mois) Placebo <i>bid</i> (8,2 mois)	341 341	Adulte

Légende : *bid* – deux fois par jour

Une plus grande proportion de patients dans le groupe placebo que dans le groupe clarithromycine ont cessé prématurément de participer à l'étude (75,6 % et 67,4 %, respectivement). Toutefois, si l'on exclut les abandons prématurés dus à une infection à complexe *Mycobacterium avium* (MAC) ou au décès du patient, le pourcentage des patients s'étant retirés prématurément de l'étude pour d'autres raisons est sensiblement équivalent (54,8 % pour la clarithromycine et 52,5 % pour le placebo).

	Clarithromycine	Placebo	Rapport de risques (IC de 95 %)	Valeur de <i>p</i>	Réduction des risques
Bactériémie à MAC					
Patients avec infection à MAC	19/333 (5,7 %)	53/334 (15,9 %)	0,307 (0,177-0,533)	< 0,001*	– 69,3 %
Survie					
Décès	106/341 (31,1 %)	136/341 (39,9 %)	0,710 (0,533-0,934)	0,014*	28,2 %
Apparition des signes et symptômes d'une infection à MAC					
	N ^{bre} respectant les critères/total	N ^{bre} respectant les critères/total			
Perte de poids > 10 %	5/333 (2 %)	23/322 (7 %)	0,179 (0,067-0,481)	0,001*	82,1 %
Pyrexie modérée ou grave	2/332 (< 1 %)	10/329 (3 %)	0,191 (0,041- 0,883)	0,034*	80,9 %
Sueurs nocturnes modérées ou graves	1/325 (< 1 %)	7/327 (2 %)	0,130 (0,016-1,081)	0,059	87,0 %
Sueurs nocturnes ou pyrexie modérées ou graves	2/325 (< 1 %)	13/326 (4 %)	0,140 (0,031-0,632)	0,011*	86,0 %
Anémie modérée ou grave	0/319 (0 %)		0		
Épreuves de la	3/325 (< 1 %)		0,739 (0,118-4,649)	0,747	

Tableau 14 Pourcentage des résultats sur l'efficacité chez des patients adultes immunodéprimés recevant une prophylaxie contre le complexe <i>M. avium</i>					
	Clarithromycine	Placebo	Rapport de risques (IC de 95 %)	Valeur de <i>p</i>	Réduction des risques
fonction hépatique (niveau 3 ou 4)					
Sous-échelons de la qualité de vie (temps écoulé avant la 1 ^{re} réduction \geq 10 points)					
	N ^{bre} respectant les critères/total	N ^{bre} respectant les critères/total			
Santé globale	180/317 (57 %)	184/318 (58 %)	0,809 (0,645-1,015)	0,068	
Forces physiques	210/299 (70 %)	236/306 (77 %)	0,781 (0,637-0,956)	0,017*	-21,9 %
Réalisation des fonctions	111/189 (59 %)	131/211 (62 %)	0,922 (0,690-1,233)	0,585	
Comportement social	187/327 (57 %)	197/331 (60 %)	0,823 (0,662-1,024)	0,08	
Fonction cognitive	174/336 (52 %)	170/339 (50 %)	0,990 (0,790-1,240)	0,929	
Douleur	201/331 (61 %)	217/336 (65 %)	0,902 (0,731-1,113)	0,355	
Santé mentale	179/336 (53 %)	184/338 (54 %)	0,842 (0,672-1,055)	0,134	
Énergie/fatigue	208/328 (63 %)	217/335 (65 %)	0,784 (0,636-0,966)	0,022*	- 21,6 %
Atteinte de la santé	170/335 (51 %)	191/335 (57 %)	0,807 (0,647-1,007)	0,057	
Qualité de la vie	199/330 (60 %)	199/330 (60 %)	0,902 (0,731, 1,113)	0,352	
Hospitalisation					
N ^{bre} de patients hospitalisés	166/339 (49 %)	189/330 (57 %)	0,764 (0,610, 0,955)	0,018*	- 23,6 %

Pour ce qui est des sujets retenus au début de l'essai selon le principe de l'intention de traiter, l'incidence cumulative sur 1 an de la bactériémie à MAC était de 5,0 % chez les patients qui, après répartition aléatoire, ont reçu de la clarithromycine et de 19,4 % chez ceux qui ont reçu le placebo (**Tableau 15**). Bien que seulement 19 patients sur les 341 qui ont pris la clarithromycine aient présenté une infection à MAC, 11 de ces 19 patients présentaient une résistance à la clarithromycine. Chez les patients présentant une bactériémie à MAC résistante à la clarithromycine, le nombre médian des CD4 au départ était de 10 cellules/mm³ (écart de 2 à 25 cellules/mm³). Il existe actuellement peu d'information sur l'évolution clinique et la réponse au traitement des patients atteints d'une bactériémie à MAC résistante. Chez les huit patients qui ont reçu la clarithromycine et ont présenté une bactériémie à MAC sensible à la clarithromycine, le nombre médian des CD4 au départ était de 25 cellules/mm³ (écart de 10 à 80 cellules/mm³). Par comparaison, 53 patients sur les 341 qui ont reçu le placebo ont présenté une infection à MAC; aucun des isolats n'était résistant à la clarithromycine. De plus, le nombre médian des CD4 au départ était de 15 cellules/mm³.

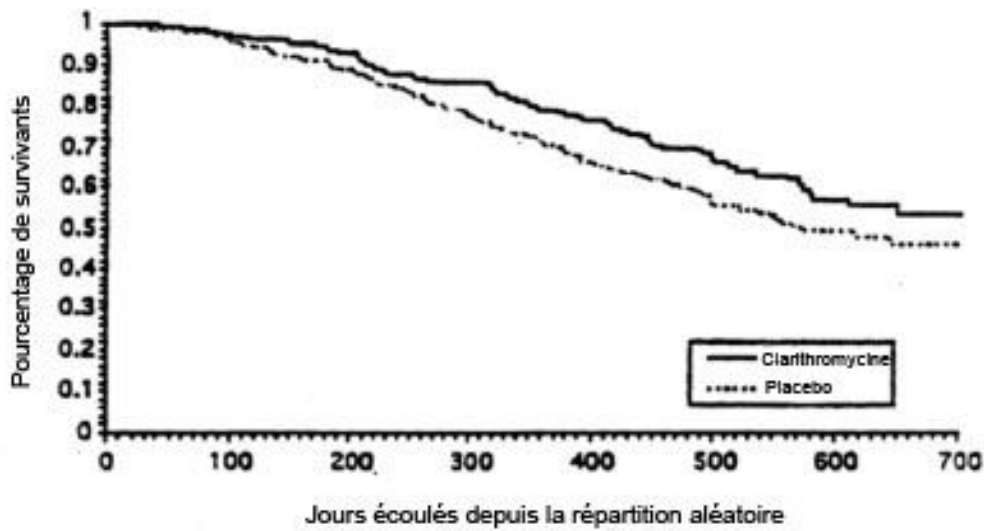


Figure 1. Survie de tous les patients adultes immunodéprimés ayant reçu, après répartition aléatoire, de la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe *M. avium*.

Tableau 15 Fréquence cumulative des cas de bactériémie à MAC et de la mortalité chez des patients adultes immunodéprimés ayant reçu de la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe <i>M. avium</i>				
	Fréquence cumulative de la bactériémie à MAC [‡]		Fréquence cumulative de la mortalité	
	Clarithromycine	Placebo	Clarithromycine	Placebo
6 mois	1,0 %	9,5 %	6,4 %	9,3 %
12 mois	5,0 %	19,4 %	20,8 %	29,7 %
18 mois	10,1 %	26,8 %	36,8 %	46,8 %

[‡] D'après les estimations de Kaplan-Meier

Comme l'analyse à 18 mois comprend des patients qui ne reçoivent plus de prophylaxie, il se peut que les bienfaits de la clarithromycine pour ce qui est de la survie soient sous-estimés.

Traitement des infections mycobactériennes

Les trois études résumées au **Tableau 16** étaient conçues de façon à évaluer les paramètres suivants :

- Modification de la bactériémie à MAC ou cultures sériques négatives pour *M. avium*.
- Modification des signes et symptômes cliniques de l'infection à MAC, y compris au moins l'un des signes et symptômes suivants : fièvre, sueurs nocturnes, perte pondérale, diarrhée, splénomégalie et hépatomégalie.

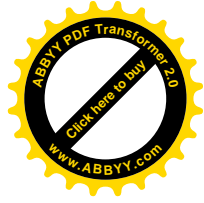
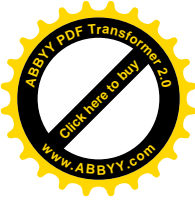
Numéro d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre de patients)	Âge moyen (intervalle)
500	Répartition aléatoire, double insu	500 mg <i>bid</i> 1000 mg <i>bid</i> 2000 mg <i>bid</i>	Sida défini par le CDC et CD ₄ < 100 cellules/μL (n = 154)	Adulte
577	Ouverte*	500 mg <i>bid</i> 1000 mg <i>bid</i>	Sida défini par le CDC et CD ₄ < 100 cellules/μL (n = 469)	Adulte
521	Étude pédiatrique	3,75 mg/kg <i>bid</i> 7,5 mg/kg <i>bid</i> 15 mg/kg <i>bid</i>	Sida défini par le CDC et CD ₄ < 100 cellules/μL (n = 25)	1-20 mois

* Accès humanitaire au médicament
Légende : *bid* – deux fois par jour

Les résultats de l'étude 500 apparaissent ci-après. Les résultats de l'étude 577 sont semblables à ceux de l'étude 500.

Bactériémie à MAC

On a observé des diminutions de la bactériémie à MAC ou l'obtention de cultures sériques négatives chez la majorité des patients dans tous les groupes. Les réductions moyennes des unités formant colonies (UFC) apparaissent plus bas. Le tableau comprend également les résultats d'une étude distincte comportant quatre médicaments (ciprofloxacine, éthambutol, rifampicine et clofazimine). Comme les populations de patients et les procédures peuvent différer d'une étude à l'autre, on ne doit établir de comparaisons entre les résultats obtenus avec la clarithromycine et ceux du traitement d'association qu'avec prudence (**Tableau 17**).



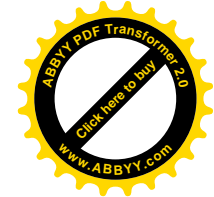
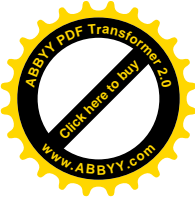
500 mg <i>bid</i>	1000 mg <i>bid</i>	2000 mg <i>bid</i>	Schéma thérapeutique comportant quatre médicaments
(n = 35)	(n = 32)	(n = 26)	(n = 24)
1,5	2,3	2,3	1,4

Légende : *bid* – deux fois par jour

Bien que les doses de 1000 mg et de 2000 mg *bid* aient procuré une maîtrise significativement supérieure de la bactériémie au cours des quatre premières semaines de traitement, on n'a observé aucune différence significative par la suite. Le pourcentage des patients dont les cultures sériques ont révélé la disparition de la bactérie, comme a permis de le constater l'obtention d'au moins une culture sanguine négative au cours du traitement en aiguë, s'élevait à 61 % (30 patients sur 49) dans le groupe 500 mg *bid* et à 59 % (29 patients sur 49) et à 52 % (25 patients sur 48) dans les groupes 1000 et 2000 mg *bid*, respectivement. Le pourcentage des patients qui ont présenté des cultures sanguines négatives à au moins deux reprises au cours du traitement en aiguë et qui se sont maintenues jusqu'au jour 84 de l'étude était de 25 % (12 patients sur 49) dans les groupes 500 et 1000 mg *bid* et de 8 % (4 patients sur 48) dans le groupe 2000 mg *bid*. Au jour 84, 23 % (11 patients sur 49), 37 % (18 patients sur 49) et 56 % (27 patients sur 48) des patients étaient décédés ou n'avaient pas terminé l'étude, tandis que 14 % (7 patients sur 49), 12 % (6 patients sur 49) et 13 % (6 patients sur 48) des patients avaient rechuté dans les groupes 500, 1000 et 2000 mg *bid*, respectivement. La concentration minimale inhibitrice (CMI) de tous les isolats établie avant le traitement était < 8 mcg/mL. La rechute était presque toujours accompagnée d'une augmentation de la CMI. Le délai médian avant l'obtention d'une première culture négative était de 54, de 41 et de 29 jours dans les groupes 500, 1000 et 2000 mg *bid*, respectivement.

Infection disséminée à MAC significative sur le plan clinique

Parmi les patients qui souffraient de sueurs nocturnes avant le traitement, 84 % d'entre eux ont bénéficié de la disparition ou du soulagement de ce symptôme à un moment ou à un autre au cours des 12 semaines du traitement par la clarithromycine aux doses de 500 à 2000 mg *bid*. De même, 77 % des patients ont signalé la disparition ou la diminution de la fièvre à un moment ou à un autre au cours du traitement. Les taux de réponse des signes cliniques de l'infection à MAC apparaissent au **Tableau 18**.



Disparition de la fièvre			Disparition des sueurs nocturnes		
Dose <i>bid</i> (mg)	% des sujets apyrétiques à un moment ou à un autre	% des sujets apyrétiques ≥ 6 semaines	Dose <i>bid</i> (mg)	% de disparition à un moment ou à un autre	% de disparition ≥ 6 semaines
500	67	23	500	85	42
1000	67	12	1000	70	33
2000	62	22	2000	72	36
Gain pondéral > 3 %			Augmentation du taux d'hémoglobine > 1 g		
Dose <i>bid</i> (mg)	% de sujets ayant pris du poids à un moment ou à un autre	% de sujets ayant pris du poids ≥ 6 semaines	Dose <i>bid</i> (mg)	% de sujets ayant présenté une augmentation à un moment ou à un autre	% de sujets ayant présenté une augmentation ≥ 6 semaines
500	33	14	500	58	26
1000	26	17	1000	37	6
2000	26	12	2000	62	18

Légende : *bid* – deux fois par jour

La durée médiane de la réponse, soit le soulagement ou la disparition des signes et symptômes cliniques, était de deux à six semaines.

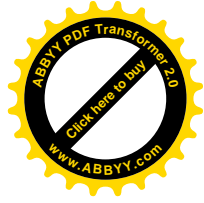
Étant donné que l'étude ne visait pas à déterminer l'effet d'une monothérapie d'une durée supérieure à 12 semaines, il est possible que la durée de la réponse soit sous-estimée dans le cas des 25 à 33 % des patients qui ont continué à présenter une réponse clinique après le seuil de 12 semaines.

Survie

La durée médiane de survie à partir de l'inscription à l'étude (étude 500) était de 249 jours à la dose de 500 mg *bid* par comparaison à 215 jours à la dose de 1000 mg *bid*. Cependant, il est à noter qu'il s'est produit 2 décès parmi les 53 patients du groupe 500 mg *bid* p/r à 13 décès parmi les 51 patients du groupe 1000 mg *bid*, au cours des 12 premières semaines de traitement. La raison qui explique cette apparente différence du taux de mortalité est inconnue. Au-delà du seuil de 12 semaines, le taux de survie dans les deux groupes était semblable. La durée médiane de survie à ces posologies correspondait aux témoins historiques récents qui avaient fait l'objet d'un traitement d'association contre une infection à MAC.

La durée médiane de survie à partir de l'inscription à l'étude dans le cas de l'étude 577 était de 199 jours à la dose de 500 mg *bid* et de 179 jours à la dose de 1000 mg *bid*. Au cours des quatre premières semaines du traitement, pendant lesquelles les patients recevaient un traitement d'entretien à la dose qui leur avait été initialement attribuée, il s'est produit 11 décès parmi les 255 patients qui recevaient la dose de 500 mg *bid* et 18 décès parmi les 214 patients qui recevaient la dose de 1000 mg *bid*.

Éradication de *Helicobacter pylori*



Trithérapie : clarithromycine/oméprazole/amoxicilline

Dans le cadre d'une étude comparative à double insu bien menée, des patients présentant un ulcère duodéal et souffrant d'une infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ont reçu une trithérapie associant la clarithromycine à 500 mg deux fois par jour, l'oméprazole à 20 mg une fois par jour et l'amoxicilline à 1000 mg deux fois par jour pendant 10 jours ou une bithérapie associant la clarithromycine à 500 mg trois fois par jour et l'oméprazole à 40 mg une fois par jour pendant 14 jours. *H. pylori* a été éradiqué chez 90 % des patients ayant reçu la trithérapie (avec la clarithromycine) et chez 60 % des patients qui ont reçu la bithérapie.

On trouvera au **Tableau 19** le sommaire du plan de l'étude.

Tableau 19 Sommaire du plan de l'étude sur l'efficacité de la clarithromycine dans l'éradication de <i>Helicobacter pylori</i> — Trithérapie				
Numéro d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre de patients)	Âge moyen (intervalle)
183	Phase III, répartition aléatoire, double insu, multicentrique	<u>Traitement 1</u> Clarithromycine à 500 mg <i>bid</i> avec Oméprazole à 20 mg une fois par jour et Amoxicilline à 1000 mg <i>bid</i> <u>Traitement 2</u> Clarithromycine à 500 mg <i>bid</i> avec Oméprazole à 40 mg une fois par jour Par voie orale <u>Traitement 1</u> : 10 jours <u>Traitement 2</u> : 14 jours	267	18 à 75 ans

Légende : *bid* – deux fois par jour

Le **Tableau 20** présente les taux de cicatrisation des ulcères et les intervalles de confiance de 95 % correspondants.

Tableau 20			
Taux de cicatrisation de l'ulcère [IC à 95 %] à la visite de suivi (4 à 6 semaines)			
Sous-groupe de patients	Clarithromycine + oméprazole + amoxicilline	Clarithromycine + oméprazole	Valeur de <i>p</i>
Évaluables sur le plan clinique	93 % (118/127) [87,0, 96,7]	91 % (104/114) [84,5, 95,7]	0,641
Retenus au début de l'essai n° 1 (<i>intention de traiter</i>)	93 % (122/131) [87,4, 96,8]	92 % (111/121) [85,3, 96,0]	0,812
Retenus au début de l'essai n° 2 (<i>intention de traiter</i>)	90 % (122/136) [83,3, 94,3]	85 % (111/130) [78,1, 91,0]	0,353
<ul style="list-style-type: none"> • Un ulcère se définit comme un cratère dont la profondeur est apparente, circonscrit dans la muqueuse duodénale, mesurant de 5 à 25 mm dans sa partie la plus large et recouvert d'un exsudat. • L'ulcère duodénal a été objectivé par endoscopie, et l'infection de départ à <i>H. pylori</i> se définit comme au moins deux tests positifs sur trois (test au ¹³C de détection de l'urée dans l'haleine, CLOtest[®], histologie et culture). • L'éradication de <i>H. pylori</i> quatre à six semaines après le traitement se définit comme au moins deux tests négatifs sur trois (test au ¹³C de détection de l'urée dans l'haleine, CLOtest[®], histologie et biopsie gastrique pour culture). <p>Patients retenus au début de l'essai n° 1 (<i>intention de traiter</i>) – patients exclus : patients dont l'infection à <i>H. pylori</i> n'est pas confirmée avant le traitement, patients qui n'ont pas d'ulcère duodénal avant le traitement et patients qui ne revenaient pas pour une visite donnée ou qui ne faisaient pas faire un test donné (p. ex. endoscopie).</p> <p>Patients retenus au début de l'essai n° 2 (<i>intention de traiter</i>) – patients exclus : patients dont l'infection à <i>H. pylori</i> n'est pas confirmée avant le traitement et patients qui n'ont pas d'ulcère duodénal avant le traitement; mais patients inclus dans les échecs du traitement : patients qui ne revenaient pas pour une visite donnée ou qui ne faisaient pas faire un test donné (p. ex. endoscopie).</p>			

On trouvera au **Tableau 21** les taux d'éradication de *H. pylori* et les intervalles de confiance de 95 % correspondants.

Dans tous les sous-groupes de patients, la trithérapie comprenant la clarithromycine, l'oméprazole et l'amoxicilline a permis d'atteindre un taux d'éradication statistiquement plus élevé que la bithérapie ($p < 0,001$). On a également noté ces différences lorsque l'on a ajusté les taux d'éradication pour tenir compte de facteurs qui auraient pu influencer sur les résultats, comme les caractéristiques de l'ulcère, l'âge et l'usage du tabac. En fait, les taux d'éradication dans chaque groupe de traitement étaient similaires chez les fumeurs et les non-fumeurs.

Tableau 21
Taux global d'éradication [IC à 95 %] à la visite de suivi (4 à 6 semaines)

	Clarithromycine + oméprazole + amoxicilline	Clarithromycine + oméprazole	Valeur de p
Évaluables sur le plan bactériologique	91 % (115/127) [84,1-95,0]	59 % (68/115) [49,6-68,2]	< 0,001
Retenus au début de l'essai n° 1 (<i>intention de traiter</i>)	90 % (120/133) [83,9-94,7]	60 % (72/120) [50,7-68,8]	< 0,001
Retenus au début de l'essai n° 2 (<i>intention de traiter</i>)	88 % (120/136) [81,6-93,1]	55 % (72/130) [46,4-64,1]	< 0,001

- Un ulcère se définit comme un cratère dont la profondeur est apparente, circonscrit dans la muqueuse duodénale, mesurant de 5 à 25 mm dans sa partie la plus large et recouvert d'un exsudat.
- L'ulcère duodénal a été objectivé par endoscopie, et l'infection de départ à *H. pylori* se définit comme au moins deux tests positifs sur trois (test au ¹³C de détection de l'urée dans l'haleine, CLOtest[®], histologie et culture).
- L'éradication de *H. pylori* quatre à six semaines après le traitement se définit comme au moins deux tests négatifs sur trois (test au ¹³C de détection de l'urée dans l'haleine, CLOtest[®], histologie et biopsie gastrique pour culture).

Patients retenus au début

de l'essai n° 1 (*intention de traiter*) :

patients exclus : patients dont l'infection à *H. pylori* n'est pas confirmée avant le traitement, patients qui n'ont pas d'ulcère duodénal avant le traitement et patients qui ne revenaient pas pour une visite donnée ou qui ne faisaient pas faire un test donné (p. ex. endoscopie).

Patients retenus au début

de l'essai n° 2 (*intention de traiter*) :

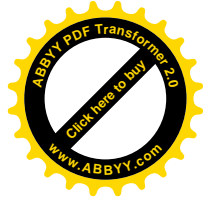
patients exclus : patients dont l'infection à *H. pylori* n'est pas confirmée avant le traitement et patients qui n'ont pas d'ulcère duodénal avant le traitement; mais patients inclus dans les échecs du traitement : patients qui ne revenaient pas pour une visite donnée ou qui ne faisaient pas faire un test donné (p. ex. endoscopie).

Étude internationale, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo

Dans une étude internationale comparative, à double insu et à répartition aléatoire portant sur plus de 100 patients dans chacun des six groupes de traitement, on a réparti de façon aléatoire les patients présentant une maladie ulcéreuse duodénale avérée entre les groupes suivants : oméprazole (O) à 20 mg, plus soit un placebo (P) ou une association de deux des antimicrobiens suivants : amoxicilline (A) à 1 g, clarithromycine à 250 ou à 500 mg (C250, C500) ou métronidazole (M) à 400 mg. Les médicaments étaient administrés deux fois pendant une semaine. L'analyse des taux d'éradication de *H. pylori* pour tous les patients traités donne les résultats suivants : 96 % (OAC500), 95 % (OMC250), 90 % (OMC500), 84 % (OAC250), 79 % (OAM) et 1 % (OP).

Étude indépendante, ouverte et sans répartition aléatoire

Dans une étude libre, sans répartition aléatoire et indépendante, des patients présentant une infection à *H. pylori* ont reçu un traitement d'éradication consistant en clarithromycine à 500 mg *bid* en association avec l'amoxicilline à 1000 mg *bid* et l'oméprazole à 20 mg une fois par jour



(groupe A) ou l'oméprazole à 20 mg *bid* (groupe B) pendant sept jours. Chez les patients qui n'avaient pas reçu auparavant un traitement contre *H. pylori*, le taux d'éradication de la bactérie était de 86 % (IC à 95 % = 69-95) dans le groupe A et de 75 % (IC à 95 % = 62-85) dans le groupe B. La différence n'était pas statistiquement significative.

(Pour plus d'information sur l'emploi de la clarithromycine dans le cadre d'une trithérapie en vue du traitement d'une infection à *H. pylori* et d'un ulcère duodénal évolutif, veuillez consulter la monographie de Hp-PAC®.)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Généralités

Helicobacter pylori

H. pylori peut endommager la muqueuse et en affaiblir les défenses de sorte que le contact avec l'acide gastrique et la pepsine, même en concentrations normales, peut provoquer des ulcères.

H. pylori exerce une forte activité de lyse de l'urée et peut ainsi produire un milieu alcalin autour de la bactérie. L'excès d'ammoniaque consécutif à l'hydrolyse de l'urée est toxique pour les cellules de la muqueuse et peut entraîner une insuffisance des cellules pariétales et (ou) perturber la rétroaction négative normale de l'acide envers les cellules G de l'antrum qui sécrètent la gastrine. De plus, *H. pylori* produit des catalases, des lipases, des phospholipases, des protéases, des adhésines et des toxines. Ces enzymes peuvent, à leur tour, endommager la muqueuse et la membrane des cellules épithéliales. De plus, la présence de *H. pylori* entraîne une réponse inflammatoire active qui contribue à endommager encore plus la lésion de la muqueuse.

Gustavson *et al.* (1995) ont montré que des concentrations de 39,3, de 23,1 et de 25,2 mcg/g de clarithromycine ont été atteintes dans la muqueuse gastrique 2, 4 et 6 heures respectivement après l'administration de 500 mg de clarithromycine trois fois par jour, et que les concentrations correspondantes du métabolite 14-hydroxylé étaient de 3,2, de 1,1 et de 4,1 mcg/g, respectivement. On a obtenu des résultats similaires, que la clarithromycine soit donnée seule ou en association avec 40 mg d'oméprazole une fois par jour (Logan *et al.*, 1995). Bien que l'activité du métabolite 14-hydroxylé soit d'environ la moitié de celle de la molécule mère et que ses concentrations soient plus faibles, le métabolite peut quand même avoir une activité antibactérienne.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la clarithromycine et de son métabolite, la 14-OH-clarithromycine, après l'administration par voie orale d'une dose unique ou de doses multiples de clarithromycine est résumée ci-dessous.

La pharmacocinétique de la clarithromycine et de son métabolite, la 14-OH-clarithromycine, a d'abord été étudiée après l'administration par voie orale d'une dose unique de 250 mg ou de 500 mg ou de doses multiples de comprimés de clarithromycine à 250 mg.

Dose unique

On a déterminé les taux plasmatiques chez 20 sujets après l'administration orale d'une dose unique de 250 mg ou de 500 mg de clarithromycine, les sujets étant à jeun. Les valeurs obtenues pour la C_{max} étaient de 1,00 et de 1,77 mg/L, et pour la t_{max} , de 1,5 et de 2,2 heures, respectivement (voir **Tableau 22**, **Figures 2** et **3**).

Tableau 22		
Moyenne des paramètres pharmacocinétiques (± É.T.) pour la clarithromycine administrée en dose unique en l'absence d'aliments		
Paramètre	Dose de clarithromycine	
	250 mg	500 mg
Nombre de patients masculins évaluable	20	20
C_{max} (mg/L)	$1,00 \pm 0,34$	$1,77 \pm 0,65$
$C_{max}/100 \text{ mg}^1$	0,40	0,35
t_{max} (heure)	$1,5 \pm 0,8$	$2,2 \pm 0,7$
ASC (mg·h/L)	$5,47 \pm 1,93^2$	$11,66 \pm 3,67^3$
ASC/100 mg ¹	2,19	2,33

¹ $C_{max}/100 \text{ mg} = C_{max} \times \frac{(100 \text{ mg})}{\text{dose}}$; $ASC/100 \text{ mg} = ASC \times \frac{(100 \text{ mg})}{\text{dose}}$

²ASC_{0-12h}

³ASC_{0-14h}

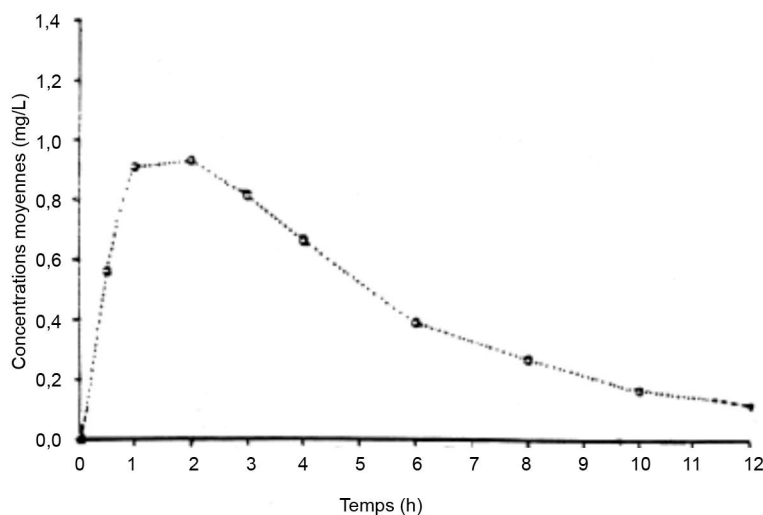


Figure 2. Concentrations plasmatiques de clarithromycine (mg/mL) en fonction du temps après l'administration orale d'une dose unique de 250 mg de clarithromycine.

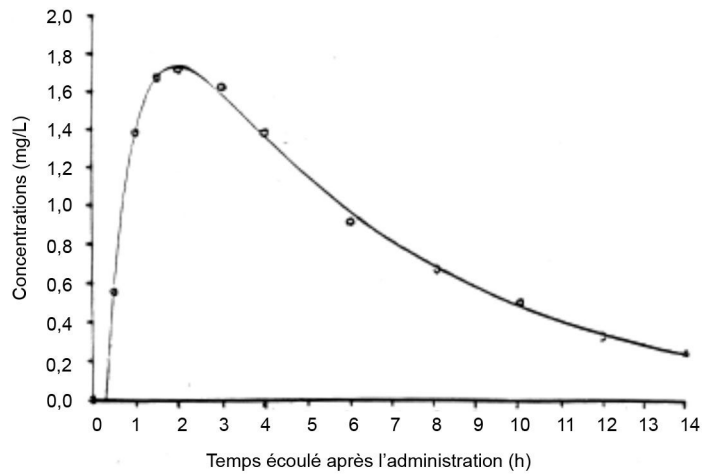


Figure 3. Concentrations plasmatiques de clarithromycine (mg/mL) en fonction du temps après l'administration orale d'une dose unique de 500 mg de clarithromycine.

Doses multiples

Le **Tableau 23** illustre les paramètres pharmacocinétiques estimatifs de la clarithromycine et de son métabolite, la 14-OH-clarithromycine, après une dose unique de 250 mg administrée par voie orale et après la cinquième dose de clarithromycine administrée par la même voie à raison de 250 mg *bid*.

Paramètres	Dose unique (250 mg)		Doses multiples après la 5 ^e dose (250 mg <i>bid</i>)	
	Clari.	14-OH	Clari.	14-OH
C_{max} (mg/L)	0,74 ± 0,24	0,61 ± 0,17	1,00 ± 0,29	0,63 ± 0,19
$t_{1/2}$ (h)	2,7	4,2	3,5	4,7
ASC_{0-12} (mg•h/L)	4,27 ± 1,52	4,91 ± 1,12	6,34 ± 1,82	4,72 ± 1,29

Légende : Clari. = clarithromycine; 14-OH = 14-OH-clarithromycine

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine indiquent qu'on peut atteindre l'état d'équilibre à la cinquième dose à l'aide de 250 mg de clarithromycine *bid*.

La **Figure 4** présente les courbes prévues pour la clarithromycine et la 14-OH-clarithromycine pour ce qui est de la concentration plasmatique moyenne en fonction du temps.

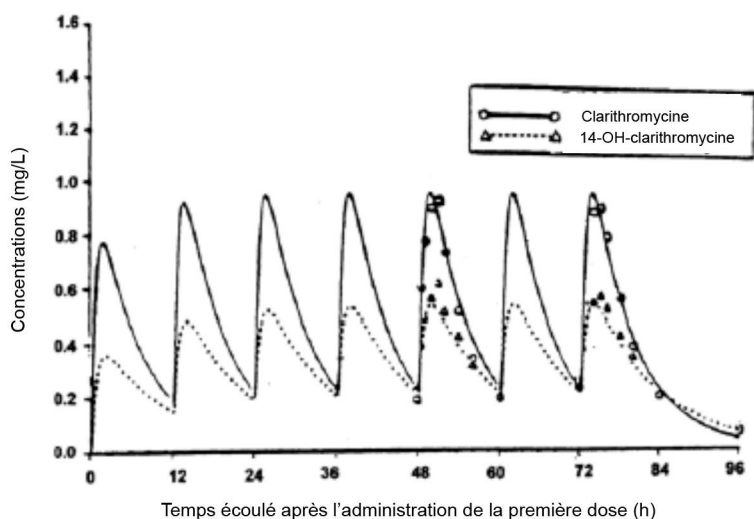


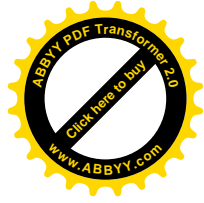
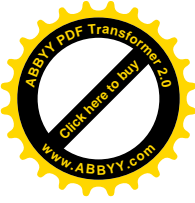
Figure 4. Concentrations plasmatiques moyennes de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine en fonction du temps après sept doses de clarithromycine de 250 mg *bid* administrées par voie orale.

À raison de 250 mg deux fois par jour, environ 20 % d'une dose de clarithromycine administrée par voie orale sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée. L'excrétion dans l'urine de la molécule mère est légèrement supérieure (environ 30 %) à la dose de 500 mg *bid*. La clairance de la clarithromycine par les reins est toutefois relativement indépendante de la dose et s'approche du taux de filtration glomérulaire normal. La 14-OH-clarithromycine est le principal métabolite que l'on retrouve dans l'urine; il constitue de 10 à 15 % de la dose administrée deux fois par jour à raison de 250 mg ou de 500 mg.

La majeure partie du reste de la dose est éliminée dans les fèces, surtout par la bile. Une proportion variant entre 5 et 10 % de la molécule mère passe dans les fèces. Les métabolites qui s'y trouvent sont surtout des produits de la *N*-déméthylation, de la 14-hydroxylation ou de ces deux voies combinées.

Les concentrations de clarithromycine à l'état d'équilibre chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ne différaient pas de celles que l'on observe chez les sujets normaux; toutefois, la concentration de 14-OH-clarithromycine était inférieure chez les insuffisants hépatiques. Cette baisse était au moins partiellement compensée par une augmentation de la clairance rénale de la clarithromycine chez ces sujets comparativement aux sujets sains.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la clarithromycine étaient également modifiées chez les sujets dont la fonction rénale était insuffisante. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Fonction rénale** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Dose recommandée et ajustement posologique**.



Association clarithromycine et oméprazole

On a procédé à une étude pharmacocinétique sur la clarithromycine à raison de 500 mg *tid* et sur l'oméprazole à raison de 40 mg une fois par jour. Lorsque la clarithromycine a été administrée seule à raison de 500 mg toutes les huit heures, la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre était supérieure d'environ 31 %, et la C_{min} moyenne était supérieure d'environ 119 % par rapport aux valeurs obtenues lorsque la clarithromycine avait été administrée à raison de 500 mg toutes les 12 heures dans une étude antérieure. L' ASC_{0-24} moyenne de la clarithromycine était supérieure de 65 % lorsque la clarithromycine était administrée à raison de 500 mg toutes les huit heures plutôt que toutes les 12 heures. Ni la t_{max} ni la demi-vie n'ont présenté de modification importante, que la clarithromycine ait été administrée toutes les huit heures ou toutes les 12 heures.

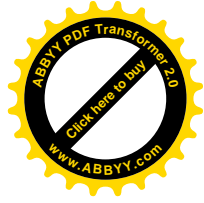
Lorsque la clarithromycine a été administrée avec l'oméprazole, on a observé une augmentation de la demi-vie et de l' ASC_{0-24} de l'oméprazole. Chez tous les sujets confondus, l' ASC_{0-24} moyenne de l'oméprazole était supérieure de 89 %, tandis que la moyenne harmonique de la demi-vie de l'oméprazole était supérieure de 34 % par rapport aux valeurs obtenues lorsque l'oméprazole était administré seul. Lorsque la clarithromycine a été administrée avec l'oméprazole, les C_{max} , C_{min} et ASC_{0-8} de la clarithromycine à l'état d'équilibre étaient augmentées de 10, de 27 et de 15 %, respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque la clarithromycine était administrée avec un placebo.

À l'état d'équilibre, les concentrations de clarithromycine dans le mucus gastrique, six heures après l'administration, étaient environ 25 fois plus élevées dans le groupe qui recevait l'association clarithromycine/oméprazole par comparaison aux sujets qui recevaient la clarithromycine seule. Six heures après l'administration, les concentrations moyennes de clarithromycine dans le tissu gastrique étaient approximativement deux fois plus élevées lorsque la clarithromycine était administrée avec l'oméprazole que lorsqu'elle était administrée avec un placebo.

La clarithromycine se distribue facilement dans les tissus et les liquides organiques et donne des concentrations tissulaires supérieures aux concentrations sériques. Le **Tableau 24** présente des exemples de concentrations sériques et tissulaires.

Tissu	Concentrations (après 250 mg <i>bid</i>)	
	Tissulaires ($\mu\text{g/g}$)	Sériques ($\mu\text{g/mL}$)
Amygdales	1,6	0,8
Poumons	8,8	1,7
Leucocytes	9,2	1,0

*Données *in vitro*.
Légende : *bid* – deux fois par jour



MICROBIOLOGIE

La clarithromycine exerce son action antimicrobienne en se fixant sur la sous-unité 50S des ribosomes des bactéries sensibles et en inhibant ainsi la synthèse des protéines.

La clarithromycine est active *in vitro* contre divers micro-organismes à Gram positif et à Gram négatif aérobies et anaérobies ainsi que contre la plupart des micro-organismes du complexe MAC. Le résumé de l'activité *in vitro* de ce médicament est présenté au **Tableau 25**.

En outre, la 14-OH-clarithromycine, qui est un métabolite de la clarithromycine, possède une activité antimicrobienne importante qui peut s'additionner à celle de la molécule mère. La 14-OH-clarithromycine est deux fois plus active *in vitro* que la molécule mère contre *Haemophilus influenzae*, mais elle est de quatre à sept fois moins active que la clarithromycine contre les isolats du complexe MAC. On ne connaît pas l'importance clinique de cette activité contre le complexe MAC.

La clarithromycine a un effet bactéricide contre *H. pylori*; cet effet est plus marqué à un pH neutre qu'à un pH acide. La gamme des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine ainsi que les CMI nécessaires pour inhiber 50 % (CMI₅₀) et 90 % (CMI₉₀) des bactéries sont présentées aux **Tableaux 26** et **27**. La production de bêta-lactamases ne devrait pas avoir d'effet sur l'activité de la clarithromycine.

Des rapports font état d'une résistance croisée avec l'azithromycine. On doit envisager la possibilité d'une résistance croisée entre la clarithromycine et d'autres macrolides, ainsi que la lincomycine et la clindamycine.

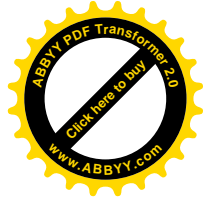
Les données *in vitro* indiquent que les entérobactéries, les espèces du genre *Pseudomonas* et les autres bacilles à Gram négatif qui ne fermentent pas le lactose ne sont pas sensibles à la clarithromycine.

La clarithromycine s'est avérée active contre la plupart des souches des micro-organismes, suivants, tant *in vitro* qu'en présence d'infections cliniques, comme en fait état la section

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE :

Microorganismes gram-positifs aérobies	Microorganismes gram-négatifs aérobies	Autres microorganismes	Mycobactéries
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) consisting of: <i>Mycobacterium avium</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR)	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>		<i>Mycobacterium Intracellulare</i>

Les données *in vitro* qui suivent sont disponibles, **mais leur portée clinique est inconnue**. La clarithromycine fait preuve d'activité *in vitro* contre la plupart des souches des microorganismes mentionnés ci-dessous; toutefois, son innocuité et son efficacité dans le traitement d'infections



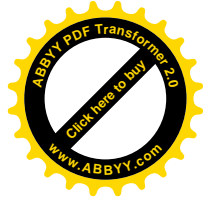
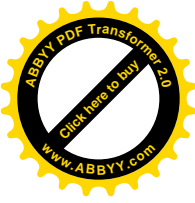
cliniques causées par ces microorganismes n'ont pas été établies dans le cadre d'études cliniques adéquates et rigoureusement contrôlées (voir **MICROBIOLOGIE**, Tableaux 25 à 27 plus loin).

Microorganismes gram-positifs aérobies	Microorganismes gram-négatifs aérobies	Microorganismes gram-positifs aérobies	Microorganismes gram-négatifs aérobies	<i>Campylobacter</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Viridans group streptococci</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>		

Tableau 25
Épreuves de sensibilité *in vitro* des souches de bactéries à Gram positif et à Gram négatif à la clarithromycine

Microorganismes	Nombre de souches	Pourcentage cumulatif des souches inhibées à la CMI (mg/L)											
		0,031	0,062	0,125	0,250	0,500	1,00	2,00	4,00	8,00	16,0	32,0	64,0
Gram positif													
<i>Staphylococcus aureus</i>	25	-	4	4	8	8	12	12	12	12	12	12	100
(souches résistantes à la méthicilline) <i>Staphylococcus aureus</i>	126	-	20	75	84	86	87	87	87	88	88	88	100
(souches sensibles à la méthicilline) <i>Staphylococcus aureus</i> (toutes les souches)	151	-	17	63	72	73	74	74	74	75	75	75	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	59	-	18	37	42	44	45	47	50	50	54	54	100
Autres souches de <i>Staphylococcus</i> à coagulase négative	27	-	14	44	44	48	48	48	55	55	59	59	100
<i>Streptococcus pyogenes</i> (groupe A)	48	89	91	93	97	97	97	100	-	-	-	-	-
<i>Enterococcus</i>	97	1	4	8	25	59	61	63	63	64	64	68	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	26	38	84	84	84	100	-	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus agalactiae</i> (groupe B)	41	95	95	95	95	95	97	100	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i>	15	86	86	86	93	93	93	93	93	93	93	93	100
Autres souches de <i>Streptococcus</i> β-hémolytiques	19	78	78	78	84	84	84	89	89	94	94	94	100
Espèces <i>Corynebacterium</i>	11	27	45	54	63	63	63	81	81	90	100	-	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	7	28	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gram négatif													
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	39	23	35	64	100	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	56	3	3	3	7	16	37	80	100	-	-	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	6	-	33	50	83	100	-	-	-	-	-	-	-
Espèces <i>Campylobacter</i>	30	-	10	10	43	80	93	100	-	-	-	-	-

* Les CMI ne tiennent pas compte de l'activité antimicrobienne de la 14-OH-clarithromycine.



Microorganismes	Nombre de souches	CMI (mg/L)		
		Gamme	50 %	90 %
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	30	≤ 0,004-0,125	≤ 0,004	≤ 0,031
<i>Bordetella pertussis</i>	18	≤ 0,008-0,06	≤ 0,008	0,03
<i>Legionella pneumophila</i>	14	0,12-0,25	0,12	0,25
<i>Hæmophilus influenzae</i>	22	2-8	4	8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	17	0,03-0,25	0,06	0,25
<i>Chlamydia trachomatis</i>	11	0,002-0,008	0,004	0,008
<i>Neisseria gonorrhœe</i>	26	0,0625-4	0,125	0,5
<i>Mycobacterium avium</i>	30	4-32	8	16
<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	124	< 0,25-4	1	2
<i>Mycobacterium chelonæ</i>	137	-	-	0,25
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	86	-	2,0	> 8,0
<i>Mycobacterium kansasii</i>	24	≤ 0,125-0,25	≤ 0,125	0,25
<i>Pasteurella multocida</i>	10	1,0-4	1,0	2,0
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	12	≤ 0,125-0,25	≤ 0,125	≤ 0,125
<i>Clostridium perfringens</i>	10	0,25-0,5	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> (souches sensibles à la méthicilline)	20	0,06-0,25	0,17	0,24
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10	≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	49	0,004-0,025	0,016	0,031
<i>Helicobacter pylori</i> [†]	13	0,03-0,06	0,03	0,03

[†]Hardy DJ, Hanson CW, Hensey DM, Beyer JM, Fernandes PB. Susceptibility of *Campylobacter pylori* to macrolides and fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:631-6.

Microorganismes	Nombre de souches	CMI (mg/L)		
		Gamme	50 %	90 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	15	0,015-0,03	0,015	0,03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13	≤ 0,004-0,015	0,008	0,015
<i>Streptococcus agalactiæ</i>	15	0,03-0,06	0,06	0,06
<i>Listeria monocytogenes</i>	14	0,25-0,5	0,5	0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	17	0,03-0,12	0,06	0,12
<i>Neisseria gonorrhœe</i>	15	0,06-1	0,25	0,5
<i>Campylobacter jejuni</i>	12	0,25-2	0,5	2
<i>Legionella pneumophila</i>	14	0,12-0,5	0,25	0,5
<i>Hæmophilus influenzae</i>	22	1-4	2	4
<i>Bordetella pertussis</i>	18	≤ 0,008-0,06	0,015	0,06
<i>Bacteroides fragilis</i>	10	0,5->128	1	1
<i>Clostridium perfringens</i>	10	0,5-0,5	0,5	0,5
<i>Propionibacterium acnes</i>	12	0,03->128	0,03	0,06

Cinétique de la destruction de *Helicobacter pylori* par la clarithromycine

La **Figure 5** illustre la cinétique de la destruction de *H. pylori* par la clarithromycine et son métabolite, la 14-OH-clarithromycine, à 8 CMI et au pH de 8,0; la **Figure 6** illustre la cinétique de la destruction de *H. pylori* par la clarithromycine et l'amoxicilline au pH de 6,5.

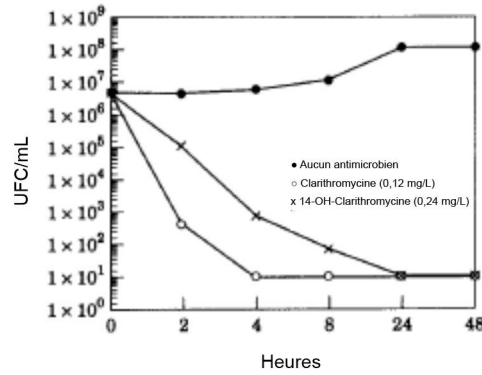


Figure 5. Cinétique de la destruction de la souche 2597 de *H. pylori* par la clarithromycine et son métabolite, la 14-OH-clarithromycine, à 8 CMI et au pH de 8,0. On a inoculé dans un ballon des bactéries de cette souche en vue de produire un inoculum de départ de 10⁶ unités formant colonies (UFC)/mL. On a ensuite incubé le ballon dans une bonbonne dans des conditions anaérobies en présence de CampyPak[®] et on a agité doucement le tout à une température de 37 °C. On a fait le compte des colonies à 0, 2, 4, 8, 24 et 48 h dans une solution physiologique après 72 h d'incubation.

● aucun antimicrobien; ○ clarithromycine (0,12 mg/L); x, 14-OH-clarithromycine (0,24 mg/L).

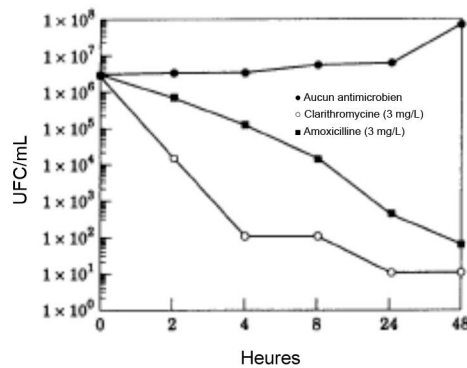
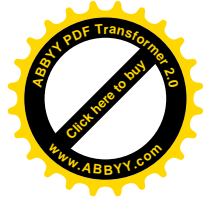
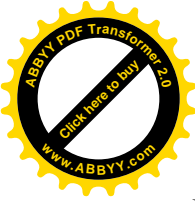


Figure 6. Cinétique de la destruction de la souche 2597 de *H. pylori* par la clarithromycine et l'amoxicilline au pH de 6,5. On a fait le compte des colonies à 0, 2, 4, 8, 24 et 48 h dans une solution physiologique après 72 h d'incubation.

● aucun antimicrobien; ○ clarithromycine (3 mg/L); ■ amoxicilline (3 mg/L)



Épreuves de sensibilité à l'exception de *Mycobacterium* et de *Helicobacter*

Méthodes de dilution

Des méthodes quantitatives servent à déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antimicrobiens. Ces CMI permettent d'évaluer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Il convient de déterminer les CMI à l'aide d'une méthode normalisée. Les méthodes normalisées se fondent sur la méthode par dilution (bouillon de culture ou gélose) ou sur une méthode équivalente utilisant un inoculum et de la clarithromycine en poudre à des concentrations normalisées.

On doit interpréter les résultats de l'antibiogramme standard (effectué à l'aide d'un disque de 15 mcg de clarithromycine) et des épreuves de dilution conformément aux critères du **Tableau 28**.

Tableau 28 Critères d'interprétation de l'antibiogramme standard et des épreuves de dilution, à l'exception de <i>H. influenzae</i> et de <i>H. pylori</i>		
	Diamètre de la zone (mm)	Corrélation avec la CMI appropriée (mg/L)
Sensible	≥ 18	≤ 2
Intermédiaire*	14 à 17	4
Résistant	≤ 13	≥ 8

* Indique que les résultats de l'antibiogramme sont équivoques; par conséquent, il peut être indiqué de procéder à l'épreuve de dilution.
Note : Ces critères et la définition respectent les normes du NCCLS. Documents M2-A6⁴⁴ et M100-S8⁴⁵.

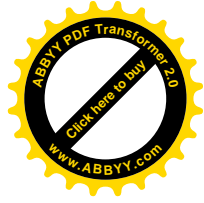
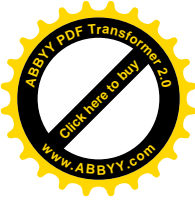
On doit interpréter les résultats de l'antibiogramme standard (effectué à l'aide d'un disque de 15 mcg de clarithromycine) contre *H. Influenzae* conformément aux critères du **Tableau 29**.

Tableau 29 Critères d'interprétation de l'antibiogramme standard et des épreuves de dilution contre <i>H. influenzae</i>		
	Diamètre de la zone (mm)	Corrélation avec la CMI appropriée (mg/L)
Sensible	≥ 13	≤ 8
Intermédiaire*	11 à 12	16
Résistant	≤ 10	≥ 32

* Indique que les résultats de l'antibiogramme sont équivoques; par conséquent, il peut être indiqué de procéder à l'épreuve de dilution.
Note : D'après les lignes directrices révisées (1997 et 1998) du NCCLS, le diamètre de la zone et la CMI reflètent l'activité de la molécule mère et du métabolite 14-OH.

La cote « sensible » sur le rapport du laboratoire indique que l'agent pathogène devrait répondre à l'administration de clarithromycine en monothérapie.

Si la sensibilité de l'agent pathogène est « intermédiaire », le résultat doit être considéré comme équivoque et, si l'agent pathogène n'est pas totalement sensible à un autre médicament pouvant être administré, l'épreuve de sensibilité doit être refaite. Une sensibilité intermédiaire indique que la clarithromycine pourrait être utile contre les infections touchant les sites où elle atteint des



concentrations élevées ou quand de fortes doses peuvent être administrées. Cette catégorie constitue une zone tampon qui empêche que des facteurs techniques mineurs non régulés causent des erreurs d'interprétation majeures.

Si la cote est « résistant », les concentrations de médicament que l'on peut obtenir ne seront probablement pas inhibitrices; il faut donc choisir un autre traitement.

Méthodes de diffusion

Les méthodes quantitatives par la mesure du diamètre des zones concentriques donnent aussi des résultats reproductibles permettant d'évaluer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Dans l'une des méthodes de diffusion normalisées⁴⁴, il faut utiliser des inoculums dont les concentrations sont normalisées. Selon cette méthode, la sensibilité des micro-organismes à la clarithromycine est déterminée à l'aide de disques de papier renfermant 15 µg de clarithromycine.

Les résultats obtenus par le laboratoire à l'épreuve de sensibilité standard effectuée avec un disque renfermant 15 µg de clarithromycine doivent être interprétés selon les critères cités dans le **Tableau 28**.

Méthodes de dilution normalisées

Il faut utiliser des micro-organismes de laboratoire témoins pour réguler les aspects techniques des épreuves de sensibilité standardisées. La poudre de clarithromycine standard doit donner les valeurs suivantes de la CMI de *S. aureus* et de *H. influenzae* (voir **Tableau 30**).

Microorganismes	CMI (mcg/mL)
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,12 à 0,5
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	4 à 16

Méthodes de diffusion normalisées

Comme les méthodes de dilution normalisées, les méthodes de diffusion nécessitent l'utilisation de micro-organismes de laboratoire témoins pour uniformiser les aspects techniques des épreuves de sensibilité. Le disque de 15 mcg de clarithromycine doit donner des zones aux diamètres suivants d'inhibition de la croissance de *S. aureus* et de *H. influenzae* (voir **Tableau 31**).

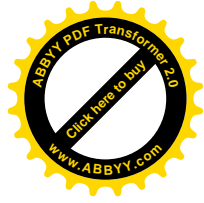
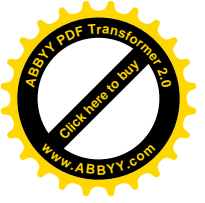


Tableau 31		
Diamètre de la zone d'inhibition avec le disque de 15 mcg de clarithromycine		
Microorganismes		Diamètre de la zone (mm)
<i>S. aureus</i>	ATCC 25923	26 à 32
<i>H. influenzae</i>	ATCC 49247	11 à 17

Activité *in vitro* de la clarithromycine contre les mycobactéries

La clarithromycine a fait la preuve de son activité *in vitro* contre les micro-organismes du complexe MAC isolés tant chez des patients sidéens que chez des patients non sidéens. Bien qu'il soit possible de faire la distinction entre *M. avium* et *M. intracellulare* à l'aide de techniques génétiques, les résultats de nombreuses études ne portent que sur des isolats du complexe MAC.

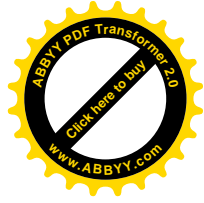
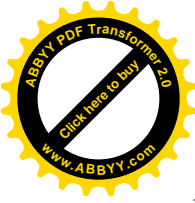
Différentes méthodes *in vitro* faisant appel à des bouillons de culture ou à des milieux de croissance solides à différents pH, avec ou sans OADC (acide oléique-albumine-dextrose-catalase), ont été utilisées pour déterminer les CMI de la clarithromycine pour les mycobactéries. De façon générale, les CMI sont plus de 16 fois moindres à mesure que s'élève le pH du bouillon 7H12 de Middlebrook, soit de 5,0 à 7,4. À un pH de 7,4, les CMI obtenues avec la gélose de Mueller-Hinton étaient de quatre à huit fois supérieures à celles qui ont été obtenues avec le milieu 7H12 de Middlebrook. On a constaté que le recours à l'OADC dans ces essais permet de modifier davantage les CMI.

L'activité de la clarithromycine contre 80 isolats du complexe MAC provenant de patients sidéens et de 211 isolats du complexe MAC provenant de patients non sidéens a été évaluée à l'aide de la méthode de microdilution faisant appel au bouillon 7H9 de Middlebrook. Les résultats ont permis de constater des CMI $\leq 4,0$ mcg/mL dans 81 % et 89 % des isolats du complexe MAC provenant de patients sidéens et de patients non sidéens, respectivement. Douze pour cent des isolats provenant de patients non sidéens avaient des CMI $\leq 0,5$ mcg/mL. L'activité de la clarithromycine a été évaluée par rapport à des isolats phagocytés du complexe MAC dans des cultures cellulaires de macrophages de souris et d'homme ainsi que dans le modèle d'infection de la souris beige.

De plus, on a étudié l'activité de la clarithromycine contre *Mycobacterium tuberculosis*. Dans une étude portant sur la méthode de dilution sur gélose faisant appel au milieu 7H10 de Middlebrook, trois isolats cliniques sur 30 avaient une CMI de 2,5 mcg/mL. La clarithromycine a permis d'inhiber tous les isolats à des concentrations $> 10,0$ mcg/mL.

Épreuves de sensibilité pour le complexe *Mycobacterium avium*

Les épreuves de diffusion et de dilution permettant de mesurer la sensibilité des bactéries à Gram positif et à Gram négatif ne doivent pas servir à déterminer les CMI de la clarithromycine pour



les mycobactéries. Les épreuves de sensibilité *in vitro* ainsi que les produits diagnostiques actuellement sur le marché en vue de déterminer les CMI pour les micro-organismes du complexe MAC n'ont pas été normalisés ni validés. Les CMI de la clarithromycine seront différentes selon l'épreuve de sensibilité utilisée, la composition et le pH du milieu ainsi que l'ajout de suppléments nutritionnels. Les valeurs seuils permettant de déterminer si l'isolat clinique de *M. avium* ou de *M. intracellulare* est sensible ou résistant à la clarithromycine n'ont pas encore été déterminées.

Activité *in vitro* de la clarithromycine contre *Helicobacter pylori*

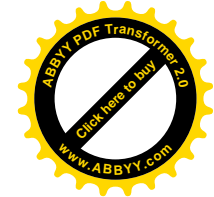
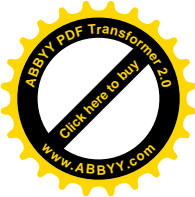
On a constaté l'activité *in vitro* de la clarithromycine contre des souches de *H. pylori* isolées chez des patients atteints d'ulcères duodénaux. Les épreuves de sensibilité *in vitro* (microdilution dans un bouillon de culture, dilution dans une gélose, test-E et antibiogramme) ainsi que les produits diagnostiques actuellement sur le marché en vue de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) et les diamètres des zones d'inhibition n'ont pas été normalisées, validées ni approuvées pour ce qui est des épreuves portant sur *H. pylori*. Les CMI de la clarithromycine et les diamètres des zones d'inhibition seront différentes selon l'épreuve de sensibilité utilisée, le milieu de culture, les additifs encourageant la croissance de la bactérie, le pH, la concentration de l'inoculum faisant l'objet de l'épreuve, la phase de la croissance bactérienne, l'atmosphère dans laquelle se fait l'incubation et la durée.

Épreuves de sensibilité pour *Helicobacter pylori*

Les épreuves de sensibilité *in vitro* ainsi que les produits diagnostiques actuellement sur le marché en vue de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) et les diamètres des zones d'inhibition n'ont pas été normalisées, validées ni approuvées pour ce qui est des épreuves portant sur *H. pylori*. On a déterminé les CMI des isolats de *H. pylori* recueillis durant deux études cliniques américaines évaluant la clarithromycine en association avec l'oméprazole à l'aide de la méthode de microdilution dans un bouillon de culture (Hachem CY *et al.*, 1996). Les résultats ainsi obtenus ont suivi un modèle de distribution bimodale, permettant de différencier les CMI des micro-organismes sensibles des CMI des micro-organismes résistants à la clarithromycine.

Si l'on utilise la méthode de microdilution dans un bouillon de culture publiée dans l'article de Hachem CY *et al.* (1996) et si l'on utilise les valeurs seuils suivantes, on devrait obtenir une corrélation raisonnable entre les CMI et les résultats cliniques et microbiologiques chez les patients à qui l'on administre l'association clarithromycine-oméprazole (voir **Tableau 32**).

CMI (µg/mL)	Interprétation
≤ 0,06	Sensible
0,12 à 2,0	Intermédiaire
≥ 4	Résistant



On ne doit pas utiliser ces valeurs seuils pour interpréter les résultats obtenus par d'autres méthodes.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Comprimés pelliculés de clarithromycine, USP

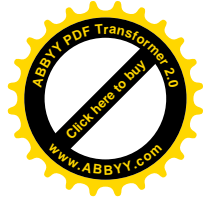
On a étudié la toxicité aiguë de la clarithromycine administrée par différentes voies chez la souris et le rat. La dose létale médiane par voie orale variait entre 2,7 et > 5,0 g/kg. On n'a pas observé de différence marquée entre les sexes pour ce qui est de la toxicité aiguë (voir **Tableau 33**).

Tableau 33			
DL₅₀ aiguës après l'administration de clarithromycine			
Espèce	Sexe	Voie	DL₅₀ (g/kg)
Souris	M	p.o.	2,74
	F	p.o.	2,70
	M	s.c.	> 5,0
	F	s.c.	> 5,0
	M	i.p.	1,03
	F	i.p.	0,85
	M	i.v.	0,17
	F	i.v.	0,20
Rat	M	p.o.	3,47
	F	p.o.	2,70
	M	s.c.	> 5,0
	F	s.c.	> 5,0
	M	i.p.	6,69
	F	i.p.	7,58

Légende : i.p. : intrapéritonéale; i.v. : intraveineuse; p.o. : orale; s.c. : sous-cutanée

Les principaux signes d'intoxication sont les suivants : ralentissement des activités, du comportement, du gain pondéral et de la fréquence respiratoire ainsi que sédation. L'action émétique de la clarithromycine a empêché l'établissement de la dose létale chez le chien.

On a déterminé la toxicité orale aiguë de la clarithromycine chez des souris et des rats très jeunes. La dose létale médiane (1,2 g/kg) était environ deux fois plus élevée que chez les rongeurs plus vieux.



Toxicité subaiguë

Comprimés pelliculés de clarithromycine, USP

On a effectué des études chez le rat, le chien et le singe auxquels on a administré de la clarithromycine par voie orale. La durée de l'administration variait de 14 à 42 jours.

Rats

Une étude portant sur le rat (à des doses pouvant atteindre 800 mg/kg/jour par voie orale) n'a pas permis de démontrer d'effets indésirables chez des rats exposés à 50 mg/kg/jour pendant quatre semaines. Les signes cliniques observés aux doses toxiques étaient les suivants : réduction de la mobilité, horripilation, hypothermie et taches d'urine au périnée. Les modifications des paramètres biochimiques aux doses de 200 et de 800 mg/kg/jour sont un signe de l'hépatotoxicité que les signes histopathologiques de nécrose hépatocytaire ont permis de confirmer.

Parmi les autres résultats des études histopathologiques obtenus aux deux doses les plus élevées, notons le gonflement de l'épithélium des néphrons corticaux et l'atrophie du système lymphatique et de l'appareil génital. On a observé ces manifestations de toxicité chez de jeunes rats après l'administration orale quotidienne de doses pouvant atteindre 150 mg/kg/jour pendant six semaines. À la dose de 150 mg/kg/jour, on a noté une augmentation du poids relatif du foie.

Chiens

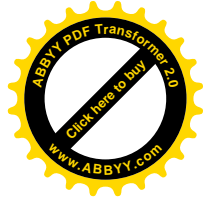
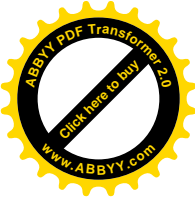
Des chiens ont reçu par voie orale 0, 6,25, 25, 100 ou 400 mg/kg/jour de clarithromycine tous les jours pendant 28 jours. Les chiens traités ont présenté sporadiquement des vomissements. On n'a observé aucun autre effet indésirable chez les chiens ayant consommé 6,25 mg/kg/jour. Les signes cliniques apparus aux doses plus élevées sont les suivants : selles diarrhéiques, larmolement et conjonctivite.

On a remarqué une légère anorexie chez les chiens prenant 100 mg/kg/jour ou plus. À 400 mg/kg/jour, on a pu observer une réduction de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine, de l'albumine sérique ainsi que du pH moyen et de la densité de l'urine. Par contre, les concentrations de transaminase sérique, de phosphatase alcaline et de bilirubine totale avaient augmenté.

On a retracé de la bilirubine dans l'urine. Il y avait d'autres changements anatomopathologiques à la dose de 400 mg/kg/jour : hypertrophie de la vésicule biliaire, atrophie des glandes gastriques, atrophie de l'épithélium des néphrons, œdème de l'iris, du corps ciliaire et de la choroïde, prolifération des capillaires dans la cornée, suppression de la spermatogenèse et dégénérescence de la médullosurrénale.

Singes

Des singes ont reçu, toujours par voie orale, des doses de 0, de 25, de 100 ou de 400 mg/kg/jour pendant un mois. Deux des 10 animaux qui ont reçu la dose la plus élevée sont décédés. On a



noté un ptyalisme à toutes les doses. On n'a observé aucun autre effet indésirable chez les animaux ayant reçu 25 mg/kg/jour.

Les signes cliniques relevés aux doses les plus élevées, et surtout à la dose de 400 mg/kg/jour, étaient les suivants : vomissements, yeux creux, déshydratation, émaciation, baisse de la température rectale, perte pondérale, réduction de la consommation de nourriture, opacification de la cornée et réduction de la pression intraoculaire. Chez certains animaux ayant pris 400 mg/kg/jour, on a noté dans quelques cas isolés une coloration jaune des fèces. Comme chez les autres espèces, le foie était la principale cible aux doses toxiques; on a pu le constater d'après l'élévation précoce de la concentration sérique de glucose, de l'azote uréique du sang, de la créatinine, des transaminases ALT et AST, de la LDH, de l'amylase et (ou) des triglycérides; un déséquilibre électrolytique et de faibles taux de protéines, de cholestérol et de phospholipides ainsi qu'une élévation de la leucine-aminopeptidase (LAP) ont également été observés.

Les principales modifications histopathologiques ont été observées surtout aux doses les plus élevées, mais on a quand même noté des changements semblables aux doses moyennes chez certains singes. Ces modifications comprenaient la nécrose et la vacuolisation des hépatocytes, la vacuolisation des néphrons corticaux, l'absence de spermatogenèse, la régression du thymus et la nécrose de certaines cellules uniques (*sic*) de l'estomac. Chez l'homme, la dose recommandée est de 500 à 1000 mg/jour ou de 7,1 à 14,3 mg/kg/jour (pour une personne de 70 kg).

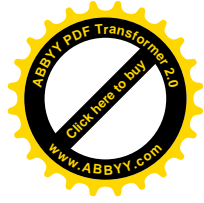
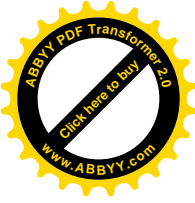
Toxicité chronique

Des rats (20/sexe/groupe) ont reçu quotidiennement par voie orale des doses de clarithromycine de 0, de 15, de 37,5, de 75 ou de 150 mg/kg/jour pendant trois mois. On a noté huit décès fortuits, mais aucun d'eux n'a été considéré comme lié au traitement. On a observé divers signes cliniques : ptyalisme, déshydratation, hyperactivité; ils étaient liés à la dose. Le seul effet toxique noté était une certaine variation du gain pondéral. On n'a observé aucun changement significatif du point de vue toxicologique dans l'hématologie, la biochimie et l'analyse d'urine.

À l'autopsie, on a noté une augmentation du poids relatif moyen du foie et des reins à la dose maximale. Il n'y avait pas de changement microscopique dans les reins; mais dans le foie, cependant, on a noté une augmentation liée au sexe et à la dose des hépatocytes multinucléés. Ces effets n'étaient observés chez les femelles qu'à la dose de 150 mg/kg/jour, mais chez les mâles, ils se présentaient à des doses aussi faibles que 37,5 mg/kg/jour.

Une étude de l'administration orale de clarithromycine d'une durée de six mois a été effectuée sur des rats (20-27/sexe/groupe) à des doses de 0, de 1,6, de 8, de 40 ou de 200 mg/kg/jour. Sept rats mâles et femelles du groupe témoin et des groupes ayant reçu 40 et 200 mg/kg/jour ont bénéficié d'une période de récupération sans médicament de 63 jours. Il n'y a eu aucun décès. Aux doses élevées, le poids corporel et la consommation de nourriture ont baissé, mais sont revenus à la normale pendant la période de récupération.

À 40 et à 200 mg/kg/jour, la consommation d'eau et le volume d'urine ont augmenté chez les mâles et les femelles. Parmi les changements hématologiques liés à la dose, on a remarqué une réduction de la numération érythrocytaire et de l'hématocrite ainsi qu'une hausse du volume



globulaire moyen, de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine et de la concentration moyenne en hémoglobine des hématies ainsi que de la numération relative des éosinophiles. Les modifications biochimiques étaient surtout limitées aux sujets recevant la dose la plus élevée et consistaient en une augmentation de l'ALP et en une baisse des phospholipides; une diminution du cholestérol total et des triglycérides ainsi qu'une augmentation de l'AST (SGOT) et de l'ALT (SGPT) ont été notées chez les mâles seulement, tandis qu'une baisse de l'albumine a été observée chez les femelles seulement.

Divers organes avaient subi un gain pondéral, dont le cæcum, les glandes surrénales, le foie et la rate. Les examens histopathologiques ont montré une augmentation des hépatocytes multinucléés, liée à la dose, réversible à l'interruption du traitement et associée à une nécrose minime et localisée du foie chez les deux sexes et aux deux doses les plus élevées. Aucune anomalie n'a été observée dans le cæcum, les glandes surrénales ni la rate qui aurait permis d'expliquer l'augmentation de poids de ces organes. Après la période de récupération, seuls les animaux ayant reçu 200 mg/kg/jour présentaient une augmentation des hépatocytes multinucléés.

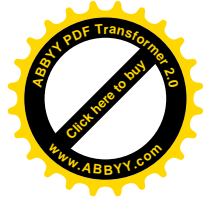
Des chiens (sept/sexe/groupe) ont reçu quotidiennement par voie orale des doses de 0, de 10, de 30 ou de 100 mg/kg/jour de clarithromycine pendant trois mois. On a noté des vomissements aux doses de 30 mg/kg et plus. Un chien mâle recevant la dose la plus élevée a été sacrifié *in extremis* au jour 69. On a noté la présence de lésions liées à la clarithromycine dans le foie, la vésicule biliaire, le thymus et l'estomac.

Les changements hématologiques et biochimiques à la dose la plus élevée comprenaient notamment une réduction de la numération érythrocytaire et de l'hématocrite ainsi que des protéines totales et de l'albumine et une augmentation de l'ALT (SGPT), de la GGT ainsi que de l'ALP. On n'a enregistré aucun changement significatif du poids des organes, mais des altérations microscopiques au foie et à l'estomac liées au traitement ont été observées chez les chiens ayant reçu les doses faibles et élevées, de même que des modifications de la vésicule biliaire, de la rate et du thymus des animaux auxquels on a administré la dose la plus élevée.

En outre, on a effectué une étude de six mois portant sur l'administration orale chez des chiens (quatre ou cinq/sexe/groupe) aux doses de 0, de 0,8, de 4, de 20 ou de 100 mg/kg/jour. Aux doses de 0 et de 100 mg/kg/jour, on a laissé un chien et une chienne prendre une période de récupération de 1 mois sans leur administrer de clarithromycine. Un chien mâle du groupe à la dose maximale est décédé au jour 174. On considère que ce décès est le résultat direct de l'administration de la clarithromycine. Les examens histopathologiques ont révélé des lésions du parenchyme hépatique et ont ainsi permis de connaître la cause d'un ictère clinique. Les signes cliniques observés durant la phase d'administration de l'étude étaient limités aux deux doses les plus élevées et comprenaient les vomissements et les signes oculaires. La consommation de nourriture et d'eau avait baissé chez les chiens qui recevaient 20 et 100 mg/kg/jour.

Les modifications hématologiques à 100 mg/kg pointaient vers une anémie subclinique. Les altérations biochimiques à cette dose étaient associées à des lésions hépatiques. Les modifications oculaires n'étaient observées qu'à la dose la plus élevée.

Une augmentation du poids des poumons, du foie, de la rate, des glandes surrénales et des reins s'observait dans le groupe ayant pris 100 mg/kg/jour. Les examens histopathologiques de ces



organes ont montré la dégénérescence du parenchyme hépatique ainsi que des effets toxiques sur les glandes surrénales. Il y avait une baisse du poids du thymus chez les animaux ayant reçu 100 mg/kg/jour. À la fin de la période de récupération, toutes les altérations avaient régressé ou s'étaient atténuées.

Des singes (cinq ou six/sexe/groupe) ont aussi reçu de la clarithromycine pendant six mois à raison de 0, de 25, de 50 ou de 100 mg/kg/jour. Dans chacun des groupes recevant les doses extrêmes (0 et 100 mg/kg/jour), un singe et une guenon ont bénéficié d'une période de récupération de 1 mois. Une guenon recevant la dose maximale est décédée à la semaine 25. L'inhalation de ses vomissements serait la cause du décès. Les signes cliniques se limitaient à une incidence de vomissements et de ptyalisme liée à la dose. Aucun effet lié au traitement ne s'est manifesté dans la consommation de nourriture, ni à l'examen ophtalmologique ni aux épreuves hématologiques. Une seule femelle recevant la dose maximale a perdu du poids. À cette même dose, on a observé de légères modifications dans les épreuves biologiques sériques, particulièrement en ce qui a trait aux protéines plasmatiques. L'analyse d'urine a révélé une baisse, liée à la dose, du pH et de la densité à 13 semaines seulement. Aux doses élevées, on a constaté une augmentation du poids du foie, des glandes surrénales et des reins, mais l'anomalie se limitait à de légères modifications hépatiques consistant en la raréfaction du cytoplasme dans les hépatocytes centrolobulaires. Tous ces changements ont régressé durant la période de récupération.

Carcinogénicité

On n'a pas effectué d'études à long terme sur des animaux pour évaluer le pouvoir carcinogène de la clarithromycine.

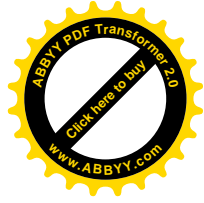
Pouvoir mutagène

On a réalisé les études de mutagenèse *in vitro* suivantes avec la clarithromycine : test sur les microsomes de *Salmonella* ou de mammifères, test de la fréquence de l'induction de la mutation sur des bactéries, recherche des aberrations chromosomiques *in vitro*, synthèse de l'ADN dans les hépatocytes du rat, recherche de lymphomes chez la souris, expérience du gène létal dominant chez la souris, technique du micronucleus chez la souris.

Toutes les études ont donné des résultats négatifs sauf la recherche des aberrations chromosomiques *in vitro* qui a donné des résultats faiblement positifs dans un test et des résultats négatifs dans un autre. En outre, le test de mutation réversible sur des bactéries (test d'Ames) a été effectué sur des métabolites de la clarithromycine et a donné des résultats négatifs.

Reproduction et tératologie

Des études de fertilité et de reproduction ont montré que l'administration de doses quotidiennes de 150 à 160 mg/kg/jour à des rats mâles et femelles n'a entraîné aucun effet défavorable sur le cycle œstral, la fertilité, la parturition ni sur le nombre ou la viabilité des ratons. Les taux plasmatiques chez les rats après l'administration de 150 mg/kg/jour étaient deux fois supérieurs à ceux chez l'être humain.



Dans des études réalisées sur des singes à qui l'on a donné 150 mg/kg/jour, les taux plasmatiques étaient trois fois supérieurs à ceux de l'être humain. La clarithromycine, donnée oralement à cette dose, provoquait la perte d'embryons chez le singe. On a attribué cet effet à une toxicité importante du médicament chez les femelles qui recevaient cette dose élevée.

Chez le lapin, la perte *in utero* de fœtus s'est produite quand on a administré 33 mg/m² par voie intraveineuse, dose qui est 17 fois moindre que la dose orale quotidienne maximale proposée chez l'être humain, soit 618 mg/m².

Études spéciales

Néphrotoxicité aiguë

On n'a observé aucun signe de néphrotoxicité chez le rat à des doses pouvant atteindre 500 mg/kg/jour.

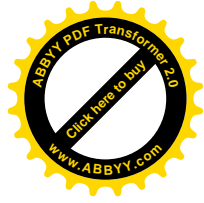
Hépatotoxicité

Dans des études de l'hépatotoxicité comparée de l'érythromycine et de la clarithromycine réalisées *in vitro* et *in vivo* on a constaté que la clarithromycine n'était pas plus cytotoxique que le stéarate d'érythromycine et qu'elle était beaucoup moins toxique que l'estolate d'érythromycine. On n'a pas observé d'induction par les enzymes hépatiques aux doses inférieures à 500 mg/kg/jour. Chez les singes cynomolgus, le modèle le plus proche de l'être humain pour ce qui est du métabolisme, on a remarqué des élévations de l'ALT (SGPT) et de la LDH à la dose de 200 mg/kg/jour.

Chez le chien, l'augmentation de l'ALT (SGPT) survient à 100 mg/kg/jour, tandis que, chez le rat Wistar, on a observé une hausse similaire des enzymes à 200 mg/kg/jour. Les lésions morphologiques liées à une consommation à long terme de clarithromycine (jusqu'à six mois) ne différaient pas des changements réversibles observés dans des études antérieures chez le rat, le chien et le singe. Les doses mentionnées sont de nombreuses fois supérieures à la gamme thérapeutique recommandée chez l'être humain, qui est de 8 à 10 mg/kg/jour.

Toxicité oculaire

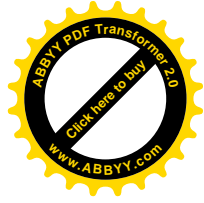
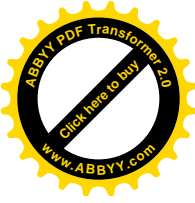
Les lésions oculaires semblent limitées aux chiens et aux singes qui ont reçu des doses létales, c'est-à-dire des doses très supérieures à la dose thérapeutique chez l'être humain. Des études effectuées à l'aide de clarithromycine portant un marqueur radioactif permettent de constater que l'œil ne reçoit pas sélectivement des dépôts du médicament et que la clairance du médicament dans le tissu oculaire est la même que dans les autres tissus. Une opacification de la cornée survient après des modifications étendues du tissu extraoculaire, changements que l'on peut déceler par de nombreuses méthodes de diagnostic. La baisse de la pression intraoculaire précède de façon relativement prévisible cette opacification. Dans les études chez les animaux, on a noté certaines preuves que l'opacité était transitoire et qu'au moins une régression partielle de cette opacité pouvait se manifester, mais la plupart des animaux ont succombé au dysfonctionnement d'un autre organe peu après l'apparition de l'opacité.



Les animaux à qui on avait administré des doses proches de la dose thérapeutique n'ont présenté aucun changement oculaire. Les lapins qui ont été traités à l'aide de 40 et de 160 mg/kg/jour pendant 28 jours n'ont manifesté aucun effet oculaire.

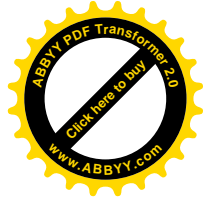
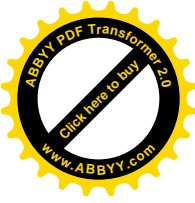
Ototoxicité

Les cobayes n'ont présenté aucune modification du réflexe du pavillon de l'oreille à la dose de 400 mg/kg/jour; toutefois, les cellules pileuses à l'intérieur et à l'extérieur du pavillon ont disparu, ce qui laisse croire à une lésion due à la toxicité du produit. On n'a pas relevé de lésion à 200 mg/kg/jour.

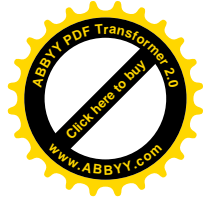
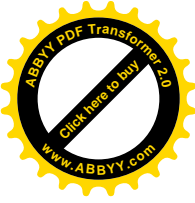


RÉFÉRENCES

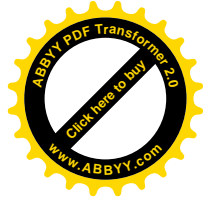
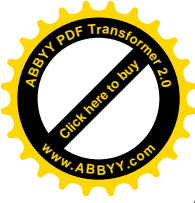
1. Barry AL, Thornsberry C, Jones RN. *In vitro* activity of a new macrolide, A-56268, compared with that of Roxithromycin, Erythromycin, and Clindamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:343-345.
2. Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S *et al.* Efficacy and tolerability of a short-term, low-dose triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol & Hepatol* 1994;6:773-777.
3. Benson C, Segreti J, Kessler H, Hines D, Goodman L, Kaplan R, Trenholme. Comparative *in vitro* activity of A-56268, (TE-031) against gram-positive and gram-negative bacteria and *Chlamydia trachomatis*. *Eur J Clin Microbiol* 1987:173-178.
4. Benson CA, Segreti J, Beaudette FE, Hines DW, Goodman LJ, Kaplan RL, Trenholme GM. *In vitro* activity of A-56268 (TE-031) a new macrolide compared with that of erythromycin and clindamycin against selected gram-positive and gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:328-330.
5. Bergeron MG, Bernier M, L'Ecuyer J. *In vitro* activity of clarithromycin of clarithromycin and its 14-hydroxy-metabolite against 203 strains of *Haemophilus influenzae*. *Infection* 1992;20(3):164-167.
6. Biehle J, Cavalieri SJ. *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium kansasii* to clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(9):2039-2041.
7. Brown BA, Wallace RJ, Onyi GO, DeRosas V, Wallace RJ III. Activities of four macrolides, including clarithromycin against *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, and *Mycobacterium chelonae*-like organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(1):180-184.
8. Cassell GH, Drnec J, Waites KB, Pate MS, Duffy LB, Watson HL, McIntosh JC. Efficacy of clarithromycin against *Mycoplasma pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(Suppl A):47-59.
9. Cederbrant G, Schalen C, Kamme C. Clarithromycin combined with its 14-hydroxymetabolite A-62671 against *Helicobacter pylori*. University Hospital. Lund, Suède; 22 novembre 1993.
10. Cutler AF, Schubert TT. Patient Factors Affecting *Helicobacter pylori* Eradication with Triple Therapy. *Am J Gastroenterol* 1993;88(4):505-509.
11. Dabernat H, Delmas C, Seguy M, Fourtillan JB, Girault J, Lareng MB. The activity of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite against *Haemophilus influenzae*, determined by *in vitro* and serum bactericidal tests. *J Antimicrob Chemother* 1991;27:19-30.



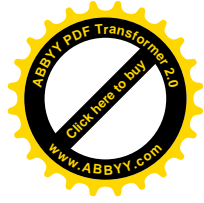
12. DeCross AJ, Marshall BJ. The role of *Helicobacter pylori* in acid-peptic disease. *Am J Med Sci* 1993;306(6):381-392.
13. Eliopoulos GM, Reizner E, Ferraro MJ, Møllering RC. Comparative *in vitro* activity of A-56268 (TE-031), a new macrolide antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 1988;21:671-675.
14. Fernandes PB, Bailer R, Swanson R, Hanson CW, McDonald E, Ramer N, Hardy D, Shipkowitz N, Bower RR, Gade E. *In vitro* and *in vivo* evaluation of A-56268 (TE-031) a new macrolide. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:865-873.
15. Fernandes PB, Hardy D, Bailer R, McDonald E, Pintar J, Ramer N, Swanson R, Gade E. Susceptibility testing of macrolides antibiotics against *Haemophilus influenzae* and correlation of *in vitro* results with *in vivo* efficacy in a mouse septicemia model. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1243-1250.
16. Flamm RK, Beyer J, Tanaka SK, Clement J. Kill kinetics of five antibiotics against *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:719-725.
17. Floyd-Reising S, Hindler JA, Young LS. *In vitro* activity of A-56268 (TE-031), a new macrolide antibiotic, compared with that of erythromycin and other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:640-642.
18. Fukuda Y, Yamamoto I, Okui M *et al* Combination therapies with proton pump inhibitor for *Helicobacter pylori*-infected gastric ulcer patients. *J Clin Gastroenterol* 1995;20 (Suppl. 2): S132-135.
19. Goddard A, Logan R. One-week low-dose triple therapy: new standards for *Helicobacter pylori* treatment. *Eur J Gastroenterol & Hepatol* 1995;7:1-3.
20. Goldman RC, Zakula D, Flamm R *et al* Tight binding of clarithromycin, its 14(R)-hydroxy metabolite, and erythromycin to *Helicobacter pylori* ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1496-1500.
21. Graham DY, Lew GM, Klein PD *et al* Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Annals Intern Med* 1992;116:705-708.
22. Gustavson LE, Kaiser JF, Edmonds AL *et al*. Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady-state. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2078-2083.
23. Guay DRP, Craft JC. Overview of the pharmacology of clarithromycin suspension in children and a comparison with that in adults. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(12): S106-111.
24. Hachem CY, Clarridge RR, Flamm R, Evans DG, Tanaka SK, Graham DY. Antimicrobial Susceptibility Testing of *Helicobacter pylori*. Comparison of E-Test, Broth Microdilution,



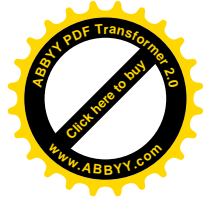
- and Disk Diffusion for Ampicillin, Clarithromycin, and Metronidazole. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;24:37-41.
25. Hamilton-Miller JMT. *In vitro* activities of 14-, 15-, and 16-membered macrolides against Gram-positive cocci. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:141-147.
 26. Hanson CW, Bailer R, Gade E, Rode RA, Fernandes PB. Regression analysis, proposed interpretative zone size standards and quality control guidelines for a new macrolide antimicrobial agent, A-56268 (TE-031). *J Clin Microbiol* 1987;25:1079-1082.
 27. Hardy DJ, Guay DRP, Jones RN. Clarithromycin, a Unique Macrolide. A Pharmacokinetic, Microbiological, and Clinical Overview. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15:39-53.
 28. Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM, Vojtko C, McDonald EJ, Fernandes PB. Comparative *in vitro* activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32(11): 1710-1719.
 29. Hardy DJ, Hanson CW, Hensey DM, Beyer JM, Fernandes PB. Susceptibility of *Campylobacter pylori* to macrolides and fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:631-636.
 30. Hartzen SH, Andersen LP, Bremmelgaard A, Colding H, *et al.* Antimicrobial Susceptibility Testing of 230 *Helicobacter pylori* Strains: Importance of Medium, Inoculum, and Incubation Time. *Antimicrob Agents Chemother* décembre 1997:2634-2639.
 31. Hazel SL, Lee A, Brady L *et al.* *Campylobacter pyloridis* and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986;153:658-663.
 32. Katelaris PH, Patchett SE, Zhang ZW, Domizio P, Parthing MJG. A randomized prospective comparison of clarithromycin versus amoxicillin in combination with omeprazole for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:205-208.
 33. Kemper CA, *et al.* Treatment of *Mycobacterium avium* Complex bacteremia in AIDS with a four-drug oral regimen. *Ann Intern Med* 1992;116:466-472.
 34. Labenz J, O'Morain C. Eradication. *Current Opinion in Gastroenterol* 1995;11 (suppl. 1):47-51.
 35. Levi S, Beardshall K, Haddad G *et al.* *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers, the gastrin link. *Lancet* 1989;1:1167-1168.
 36. Liebers DM, Baltch AL, Smith RP, Hammer MC, Conroy JV, Shayegani M. Comparative *in vitro* activities of A-56268 (TE-031) and erythromycin against 306 clinical isolates. *J Antimicrob Agents Chemother* 1988;21:565-570.



37. Lind T, Velhuyzen van Zanten S, Unge P *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* Using One-Week Triple Therapies Combining Omeprazole with Two Antimicrobials: The MACH I Study. *HELICOBACTER* 1996;1(3):138-144.
38. Logan RPH, Bardhan KD, Celestin LR *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of recurrence of duodenal ulcer: a randomized, double-blind, multi-centre trial of omeprazole with or without clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:417-423.
39. Logan RPH, Gummatt PA, Hegarty BT, Walker MM, Baron JH, Misiewicz JJ. Clarithromycin and omeprazole for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1992;340:239.
40. . Logan RPH, Gummatt PA, Schaufelberger HD, *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* with clarithromycin and omeprazole. *Gut* 1994;35:323-326.
41. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994;272(1):65-69.
42. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - Fourth Edition. Approved Standard NCCLS Document M7-A4, vol. 17, n° 2, NCCLS, Wayne, PA, janvier 1997.
43. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - Sixth Edition. Approved Standard NCCLS Document M2-A6, vol. 17, n° 1, NCCLS, Wayne, PA, janvier 1997.
44. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eight Informational Supplement, Approved Standard NCCLS Document M100-S8, vol. 18, n° 1, NCCLS, Wayne, PA, janvier 1998.
45. O'Morain CA, Dettmer A, Rambow A *et al.* Dual Therapy with Clarithromycin and Omeprazole for the Treatment of Active Duodenal Ulcer. 7th Workshop on Gastrointestinal Pathology and *Helicobacter pylori*; 1994; Houston, TX.
46. Piscitelli SC, Danziger LH, Rodvold KA. Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics. *Clin Pharm* 1992;11:137-152.
47. Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for *Mycobacterium avium* Complex. Recommendations on Prophylaxis and Therapy for Disseminated *Mycobacterium avium* Complex Disease in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *New England J Med* 1993;329:898-904.
48. Sarosiek J, Slomiany A, Slomiany B. Evidence for weakening of gastric mucus integrity by *Campylobacter pylori*. *Scan J Gastrøenterol* 1988;23:585-590.
49. Segreti J, Kessler HA, Kapell KS, Trenholme GM. *In vitro* activity of A-56268 (TE-031) and four other antimicrobial agents against *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:100-101.



50. Soll AH: Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322:909-916.
51. Soll AH. Gastric, duodenal, and stress ulcer. Dans : Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease: pathophysiology/diagnosis/management*. 5th edition. Volume 1. Philadelphia: WB Saunders Co., 1993:580-679.
52. Tytgat GNJ, Noach LA, Rauws EAJ. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Helicobacter pylori Infection*. 1993;22:127-139.
53. Tytgat GN. Review article: Treatments that Impact Favourably Upon the Eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:359-368.
54. Wexler HM, Finegold SM. Comparative *in vitro* activity of the new macrolide A-56268 against anaerobic bacteria. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:492-494.
55. Williams JD, Sefton AM. Comparison of macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl. C):11-26.
56. Études croisées avec permutation de traitements sur la bioéquivalence d'une dose unique de deux types de comprimés de clarithromycine à 500 mg —Teva-Clarithromylin et Biaxin BID[®] (comprimés pelliculés de clarithromycine USP) — menées chez des sujets à jeun et des sujets non à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.
57. Monographie de PrBIAXIN BID[®] (clarithromycine en comprimés USP, enrobés, 250 mg et 500 mg), BGP Pharma ULC. Date de révision : 24 avril 2018, n° de contrôle : 212657.



**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR
COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS
DANGER**

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr TEVA-CLARITHROMYCIN

**Comprimés pelliculés de clarithromycine
Norme Teva**

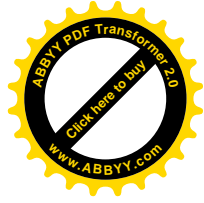
Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre TEVA-CLARITHROMYCIN, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur TEVA-CLARITHROMYCIN.

Mises en garde et précautions importantes

- **TEVA-CLARITHROMYCIN ne doit pas être employé pendant la grossesse, surtout pas au cours des 3 premiers mois. Votre médecin pourrait vous prescrire TEVA-CLARITHROMYCIN si aucun autre médicament ne convient pour traiter votre infection. Le cas échéant, on discutera avec vous des risques pour votre bébé. Si vous êtes enceinte ou si vous croyez l'être, parlez-en à votre médecin avant de prendre TEVA-CLARITHROMYCIN.**
- **Prendre TEVA-CLARITHROMYCIN avec certains autres médicaments peut entraîner de graves problèmes en matière d'innocuité. Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.**

À quoi TEVA-CLARITHROMYCIN sert-il?

- TEVA-CLARITHROMYCIN est utilisé dans le traitement de certaines infections, comme la pneumonie, la bronchite et les infections des sinus, de la peau et de la gorge, qui sont causées par des bactéries.
- Il est utilisé avec d'autres médicaments pour éliminer une bactérie appelée *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Ce faisant, on peut éviter la réapparition d'ulcères duodénaux. Les ulcères duodénaux sont des lésions dans la partie supérieure de l'intestin grêle.
- TEVA-CLARITHROMYCIN peut également être utilisée pour prévenir et pour traiter l'infection à MAC chez les patients infectés par le VIH. L'acronyme « MAC », signifie complexe *Mycobacterium avium*, les bactéries qui causent ce type d'infection.



Les agents antibactériens comme TEVA-CLARITHROMYCIN ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne sont pas efficaces pour traiter les infections virales comme le rhume. Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, vous devez prendre TEVA-CLARITHROMYCIN exactement comme il vous a été prescrit. Le mauvais usage ou la surutilisation de TEVA-CLARITHROMYCIN pourrait entraîner la prolifération de bactéries qui ne seront pas éliminées par TEVA-CLARITHROMYCIN (résistance). Ceci signifie que TEVA-CLARITHROMYCIN pourrait ne pas fonctionner pour vous la prochaine fois. Ne partagez pas votre médicament.

Comment TEVA-CLARITHROMYCIN agit-il?

TEVA-CLARITHROMYCIN est un antibiotique qui tue les bactéries qui infectent votre organisme.

Quels sont les ingrédients de TEVA-CLARITHROMYCIN?

Ingrédient médicamenteux : clarithromycine.

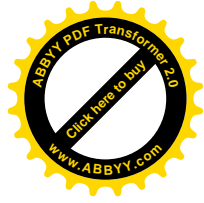
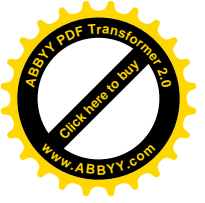
Ingrédients non médicamenteux : acide stéarique, AD&C bleu n° 2/carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, arôme artificiel de vanille, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxyde de magnésium, hypromellose, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, povidone, silice anhydre colloïdale et stéarate de magnésium.

Forme pharmaceutique de TEVA-CLARITHROMYCIN :

Comprimés pelliculés dosés à 250 mg ou à 500 mg.

Ne prenez pas TEVA-CLARITHROMYCIN dans les cas suivants :

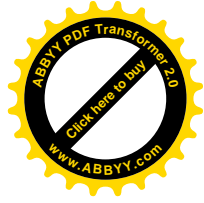
- Vous êtes allergique à la clarithromycine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de TEVA-CLARITHROMYCIN.
- Vous êtes allergique à un autre médicament appelé érythromycine ou à tout autre médicament appartenant à une classe d'antibiotiques appelés macrolides (comme l'azithromycine ou la télithromycine).
- Vous prenez un des médicaments suivants :
 - L'ergotamine, la dihydroergotamine (pour traiter la migraine); la lovastatine, la simvastatine (pour abaisser le taux de cholestérol); le ticagrélor (pour traiter les maladies cardiovasculaires); le saquinavir (pour traiter le VIH); le midazolam oral (pour traiter les troubles du sommeil ou l'agitation); le pimozide (pour traiter la schizophrénie); la colchicine (pour traiter la goutte).
 - Le pimozide, l'ergotamine, la dihydroergotamine et la colchicine peuvent interagir avec TEVA-CLARITHROMYCIN, provoquant possiblement des battements de cœur irréguliers. Certains cas ont été fatals.
- Vous avez présenté des problèmes de foie après avoir pris TEVA-CLARITHROMYCIN par le passé.



- Vous êtes atteint d'insuffisance hépatique grave et d'insuffisance rénale.
- Vous avez des antécédents de troubles cardiaques ou d'irrégularité du rythme cardiaque comme arythmie, prolongation de l'intervalle QT ou torsades de pointes.
- Vous présentez une hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang).

Pour éviter d'avoir des effets secondaires et vous assurer de bien utiliser ce médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TEVA-CLARITHROMYCIN. Informez-le de tous vos troubles ou problèmes de santé, et plus particulièrement des circonstances ci-dessous :

- Vous avez actuellement des problèmes de santé ou vous en avez eu dans le passé.
- Vous avez actuellement une diarrhée grave ou si vous en présentez une sous peu, car elle peut être un signe d'une maladie plus grave.
- Vous présentez une maladie des reins.
- Vous avez une maladie du foie.
- Vous prenez des médicaments appelés *digoxine* (pour traiter l'insuffisance cardiaque); atorvastatine ou pravastatine (pour abaisser le taux de cholestérol); ou midazolam (un sédatif).
- Vous prenez un médicament appelé *quétiapine* (pour traiter la schizophrénie et la dépression bipolaire). Des réactions graves et pouvant mettre la vie du patient en danger se sont produites chez les personnes qui prenaient de la clarithromycine et de la quétiapine, incluant le syndrome malin des neuroleptiques (fièvre, rigidité musculaire, étourdissements, évanouissement et altération de l'état mental). Votre médecin déterminera si vous pouvez prendre ce médicament.
- Vous êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments, à des colorants ou à des agents de conservation.
- Vous êtes enceinte, vous essayez de devenir enceinte, ou croyez que vous pourriez être enceinte.
- Vous allaitez ou vous prévoyez allaiter. La clarithromycine peut passer dans le lait maternel et être nocive pour votre bébé.
- Vous êtes atteint d'une affection appelée *myasthénie grave*, une maladie chronique qui provoque un affaiblissement des muscles. TEVA-CLARITHROMYCIN pourrait aggraver votre myasthénie grave.
- Vous prenez de la clarithromycine et des antidiabétiques oraux (comme la gliclazide ou le



glyburide) avec ou sans insuline, car il pourrait s'ensuivre une importante baisse de votre glycémie (hypoglycémie). Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien de la marche à suivre pour surveiller les taux de sucre dans votre sang (glycémie).

- Vous prenez de la warfarine, car la clarithromycine est associée à un risque de saignements graves.
- Vous prenez du triazolam, de l'alprazolam ou d'autres benzodiazépines (midazolam). Ces médicaments devraient être utilisés avec circonspection avec la clarithromycine en raison du grave risque d'effets sur votre cerveau et votre moelle épinière

Autres mises en garde importantes à connaître

L'emploi d'antibiotiques comme la clarithromycine peut causer des problèmes cardiaques (battements de cœur irréguliers, torsades de pointes et prolongation de l'intervalle QT) parfois mortels. Si vous êtes âgé ou présentez l'un des facteurs de risque suivants, parlez-en à votre médecin :

- Vous êtes atteint d'une maladie cardiaque, de troubles cardiaques ou votre rythme cardiaque est lent;
- Vous prenez des médicaments connus pour causer d'importants dérèglements du rythme cardiaque;
- Vous présentez un déséquilibre des concentrations de sels (électrolytes) dans votre sang, comme de faibles taux de magnésium (hypomagnésémie).

On a fait état de cas de résistance antibiotique (lorsque le médicament ne parvient plus à supprimer les bactéries) chez des patients atteints du VIH qui prenaient de la clarithromycine. Pour éviter le risque de résistance, vous devez toujours prendre votre médicament en suivant à la lettre les instructions de votre médecin.

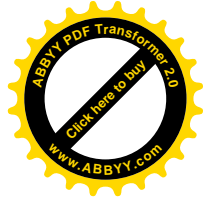
Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Si vous vous sentez étourdi, confus ou désorienté pendant la prise de TEVA-CLARITHROMYCIN, ne conduisez pas et n'opérez pas de machines.

Veillez indiquer à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec TEVA-CLARITHROMYCIN :

- Alfentanil (utilisé en cours d'intervention chirurgicale).
- Alprazolam, hexobarbital, phénobarbital, midazolam, triazolam (sédatifs).
- Amlodipine, diltiazem, vérapamil (inhibiteurs calciques souvent utilisés pour abaisser la tension artérielle).
- Aripiprazole, pimozide, quétiapine, rispéridone (pour traiter la schizophrénie, dépression bipolaire).



- Atazanavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, névirapine, éfavirenz, étravirine, zidovudine (pour traiter le VIH).
- Atorvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine (pour abaisser les taux de cholestérol).
- Bromocriptine (pour traiter les problèmes d'hypophyse et la maladie de Parkinson).
- Carbamazépine (pour traiter les crises épileptiques, la névralgie ou la dépression bipolaire).
- Cilostazol, digoxine, quinidine, disopyramide, warfarine/acénocoumarol, ticagrélor (pour traiter les maladies des vaisseaux sanguins et du cœur).
- Colchicine (pour traiter la goutte).
- Cyclosporine (pour traiter le psoriasis ou l'arthrite rhumatoïde et après une greffe d'organe).
- Ergotamine, dihydroergotamine (souvent utilisé pour traiter les migraines).
- Fluconazole, itraconazole (pour traiter les infections fongiques).
- Insuline, natéglinide, pioglitazone, répaglinide, rosiglitazone (pour traiter le diabète).
- Lansoprazole, oméprazole (inhibiteurs de la pompe à protons pour traiter les brûlements d'estomac et le reflux).
- Méthylprednisolone (un anti-inflammatoire).
- Phénytoïne, acide valproïque (pour traiter les crises convulsives et l'épilepsie).
- Rifabutine, rifampine (pour traiter les infections).
- Sildénafil, tadalafil, vardénafil (pour traiter la dysfonction érectile).
- Millepertuis (pour traiter la dépression).
- Tacrolimus (utilisé après une greffe d'organe).
- Théophylline (pour traiter l'asthme et autres troubles pulmonaires).
- Toltérodine (pour traiter une vessie hyperactive).
- Vinblastine, ibrutinib (pour traiter le cancer).

Comment TEVA-CLARITHROMYCIN se prend-il?

- Prenez-le exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.
- Votre médecin vous dira quelle quantité de TEVA-CLARITHROMYCIN vous devez prendre et à quel moment vous devez le faire.
- La quantité prescrite dépendra de l'affection dont vous êtes atteint.
- Vous pouvez prendre TEVA-CLARITHROMYCIN sans égard aux repas.

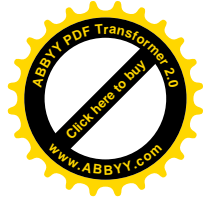
Dose habituelle :

Pour les infections des voies respiratoires (comme la pneumonie, la bronchite et les infections des sinus et de la gorge) et les infections cutanées :

La posologie habituelle de TEVA-CLARITHROMYCIN est de 250 à 500 mg toutes les 12 heures pendant 7 à 14 jours.

Pour les infections à *H. pylori* et le traitement des ulcères duodénaux (lésion dans votre intestin) :

La posologie habituelle de TEVA-CLARITHROMYCIN est de 500 mg toutes les 12 heures pendant 10 jours. Vous prendrez TEVA-CLARITHROMYCIN en concomitance avec de l'oméprazole (20 mg une fois par jour) et de l'amoxicilline (1 g toutes les 12 heures).



Pour la prévention et le traitement de l'infection à MAC chez les patients atteints du VIH :

La posologie habituelle de TEVA-CLARITHROMYCIN est de 500 mg toutes les 12 heures. Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devrez poursuivre votre traitement par TEVA-CLARITHROMYCIN.

Surdosage :

Les symptômes d'une surdose de TEVA-CLARITHROMYCIN sont : douleur abdominale, vomissements, nausée et diarrhée.

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité de TEVA-CLARITHROMYCIN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous constatez l'oubli.
- S'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée.
- Prenez votre prochaine dose au moment prévu.
- Ne doublez jamais une dose pour compenser une dose oubliée.

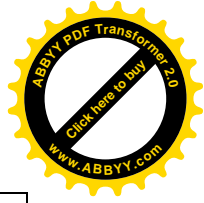
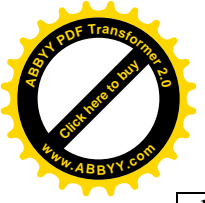
Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TEVA-CLARITHROMYCIN?

Cette liste ne présente pas tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir lors de la prise de TEVA- CLARITHROMYCIN. Si vous présentez un effet secondaire qui ne figure pas sur cette liste, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

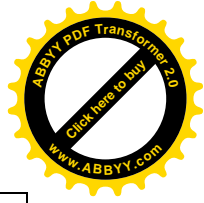
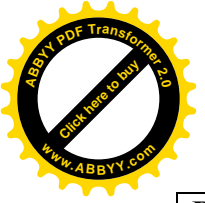
- douleur abdominale
- dysgueusie
- diarrhée
- trouble de l'oreille (trouble de l'ouïe et tintement dans les oreilles)
- flatulence
- indigestion
- céphalées
- nausée
- éruption cutanée
- vomissement

Effets secondaires graves : fréquence et procédures à suivre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT Réactions allergiques :			√



démangeaisons, urticaire, éruption cutanée, mal de gorge, fièvre, enflure, difficulté à respirer, sensation ébrieuse / étourdissements, enflure de la langue ou la gorge, rougeurs de la peau qui est chaude au toucher ou respiration sifflante.			
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation des intestins) : grave diarrhée (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, douleur abdominale ou sensibilité au toucher.		√	
Irrégularité du rythme cardiaque			√
Myasthénie grave : faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mâcher et à avaler, troubles respiratoires.			√
Hépatite (inflammation du foie) : douleur abdominale, nausée, vomissement, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée.			√

Si vous présentez un symptôme incommodant ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui s'aggrave au point de gêner vos activités quotidiennes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.



Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez entre 15 °C et 30 °C dans un contenant hermétiquement fermé. Garder à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser après la date de péremption.

Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-CLARITHROMYCIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), ou en téléphonant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 18 juillet 2018