

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**  
Avec renseignements sur le médicament pour le patient

**Pr SANDOZ CLARITHROMYCIN XL**

**clarithromycine, Norme Ph. Eur. 500 mg  
comprimés à libération prolongée**

**Antibiotique**

Sandoz Canada Inc.  
110 Rue de Lauzon  
Boucherville, PQ, Canada  
J4B 1E6

Date de révision : 19 décembre 2018

Numéro de contrôle de la présentation: 222835

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS SECONDAIRES .....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE.....	26
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	27
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	29
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>30</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	30
ÉTUDES CLINIQUES .....	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	40
TOXICOLOGIE .....	49
MICROBIOLOGIE .....	38
RÉFÉRENCES .....	56
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT ...</b>	<b>59</b>

**Pr SANDOZ CLARITHROMYCIN XL**  
**(clarithromycine, Norme Ph. Eur. 500 mg**  
**comprimés à libération prolongée)**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Orale	comprimés à libération prolongée / 500 mg	Aucun Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Sandoz Clarithromycin XL (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) peut être indiqué pour traiter les infections légères ou modérées causées par des souches sensibles des microorganismes responsables des infections dont la liste figure ci-dessous :

**Infections des voies respiratoires supérieures**

Sinusite maxillaire aiguë à *Hæmophilus influenzae*, à *Moraxella catarrhalis*, ou à *Streptococcus pneumoniae*.

**Infections des voies respiratoires inférieures**

Surinfection bactérienne de bronchite chronique à *Hæmophilus parainfluenzae*, à *Hæmophilus influenzae*, à *Moraxella catarrhalis*, à *Staphylococcus aureus*, ou à *Streptococcus pneumoniae*.

Pneumonie extra-hospitalière à *Hæmophilus influenzae*, à *Hæmophilus parainfluenzae*, à *Moraxella catarrhalis*, à *Streptococcus pneumoniae*, à *Chlamydia pneumoniae* (TWAR), ou à *Mycoplasma pneumoniae*. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Susceptibilité/résistance.

*L'efficacité et l'innocuité de la clarithromycine en comprimés à libération prolongée, n'ont pas été établies dans le traitement d'autres infections pour lesquelles la clarithromycine comprimés enrobés ont été approuvés.*

Afin de réduire l'apparition de bactéries résistant au médicament et de préserver l'efficacité de Sandoz Clarithromycin XL et d'autres agents antibactériens, Sandoz Clarithromycin XL 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.

**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

La clarithromycine en comprimés à libération prolongée 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 du produit. Voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- chez les patients qui ont des antécédents d'ictère cholestatique / dysfonctionnement hépatique associé à l'utilisation antérieure 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, Reins, 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'arythmie ventriculaire, y compris les 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, la dompéridone, le pimozide, ou la terfénadine.

Dans des rapports post-commercialisation, on a fait état 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 pointes) fort probablement attribuables à l'inhibition du métabolisme hépatique de ces médicaments par l'érythromycine et la clarithromycine. Des décès ont été signalés. Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2.

- en association avec le saquinavir, en raison d'un risque d'arythmie cardiaque pouvant

mettre la vie en danger.

- 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 2.
- 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 2.
- en administration concomitante avec le midazolam **oral**. Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2.
- en association avec la colchicine en raison du risque de toxicité à la colchicine pouvant mettre la vie du patient en danger ou provoquer son décès. Ce risque peut être encore accru par la prise concomitante de médicaments métabolisés par la glycoprotéine P ou de puissants inhibiteurs de la CYP3A. Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2.
- en association avec le ticagrélor ou la ranolazine\*.

\* non commercialisée au Canada.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions impératives

- On ne doit pas administrer la clarithromycine à une **femme enceinte**, surtout au cours des trois premiers mois de la grossesse, sauf si aucun autre traitement ne convient. Si la grossesse survient pendant que la patiente prend le médicament, il faut avertir cette dernière des dangers que ce fait pourrait présenter pour le fœtus. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes.
- L'administration concomitante de clarithromycine et de médicaments métabolisés par la CYP3A et (ou) transportés par les P-glycoprotéines (Pgp) peut entraîner des problèmes d'innocuité significatifs. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu.

### Généralités

Il faut faire preuve de prudence en administrant la clarithromycine 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 la clarithromycine, 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, Réactions d'hypersensibilité.

Une utilisation prolongée peut, comme avec les autres antibiotiques, causer la prolifération d'un nombre accru de bactéries et de champignons non sensibles. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être instauré.

### **Myasthénie grave**

On a signalé des cas d'aggravation de la myasthénie grave et l'apparition de symptômes d'un syndrome myasthénique chez des patients recevant de la clarithromycine.

### **Utilisation de la clarithromycine avec d'autres médicaments**

L'utilisation de la clarithromycine avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicament-médicament.

#### 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.

#### Hypoglycémiantes oraux / insuline

L'administration concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiantes oraux (comme les sulphonylurées) et/ou d'insuline peut entraîner une importante hypoglycémie. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2.

#### Anticoagulants oraux

Il y a un risque d'hémorragie grave et d'augmentations importantes du rapport international normalisé (RIN) et du temps de prothrombine lorsque la clarithromycine est administrée en concomitance avec de la warfarine. Le RIN et le temps de prothrombine doivent être vérifiés fréquemment chez les patients qui reçoivent à la fois de la clarithromycine et des anticoagulants oraux. Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2.

#### Inhibiteurs de l'HMG-CoA 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 la clarithromycine à des patients traités par d'autres statines. Des cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients prenant de la clarithromycine et des statines en concomitance. 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 qui ne dépend pas

du métabolisme de la CYP3A (p. ex., la fluvastatine) peut être envisagée. Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2.

#### Triazolobenzodiazépines et benzodiazépines associées

La prudence est de mise lorsqu'on administre de la clarithromycine en concomitance avec des triazolobenzodiazépines (comme le triazolam et l'alprazolam), ou avec d'autres benzodiazépines (comme le midazolam administré par voie intraveineuse) en raison d'un risque grave d'effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex., somnolence et confusion). Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2.

L'administration concomitante du midazolam oral est contre-indiquée. Voir CONTRE-INDICATIONS.

#### Inhibiteurs calciques

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. Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2.

On a observé des cas d'hypotension, de bradyarrhythmie et d'acidose lactique chez des patients recevant en concomitance du vérapamil, qui appartient à la classe des inhibiteurs calciques. Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2.

#### Autres médicaments

Pour d'autres interactions médicament-médicament potentielles ou établies et leurs mécanismes, voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament.

#### Carcinogénèse et mutagenèse

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

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.

## **Appareil cardiovasculaire**

### **Événements cardiovasculaires**

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 (p. ex., 50 battements/minute) ou de prise concomitante d'autres médicaments associés à une prolongation de l'intervalle QT, vu le 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 (documentée) de l'intervalle QT ou des antécédents d'arythmie ventriculaire, y compris de torsades de pointes. Elle est également contre-indiquée en présence d'hypokaliémie, vu le risque de prolongation de l'intervalle QT et de torsades de pointes. La prise concomitante de clarithromycine et d'astémizole, de cisapride, de dompéridone, de pimozide, de terféndine ou de saquinavir est aussi contre-indiquée. Voir CONTRE-INDICATIONS.

Les études épidémiologiques évaluant le risque d'événement cardiovasculaire indésirable associé aux macrolides ont montré des résultats variables. Des études ont relevé des risques d'arythmie, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire associés aux macrolides, y compris la clarithromycine. Il faut tenir compte de ces observations et les évaluer au regard des bienfaits escomptés du traitement lorsqu'on prescrit de la clarithromycine.

### **Appareil digestif**

Maladie associée à *Clostridium difficile*

On a signalé des cas de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) à la suite de l'administration de nombreux agents antibactériens, y compris la clarithromycine. La MACD peut aller d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent des diarrhées ou des symptômes de colite, de colite pseudo-membraneuse, de mégacolon toxique ou de perforation du côlon consécutifs à l'administration de tout traitement antibactérien. On a observé des cas de MACD plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Le traitement par des agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* produit des toxines A et B, qui

contribuent à la survenue de la MACD. Cette dernière peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes et être réfractaire au traitement antimicrobien.

En cas de diagnostic de MACD présumé ou confirmé, il faut instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers de MACD cèdent généralement à l'arrêt des agents antibactériens non dirigés contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, il faut envisager d'administrer des liquides et des électrolytes, des suppléments de protéines et un traitement par un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Si les symptômes cliniques l'indiquent, une évaluation chirurgicale doit être effectuée car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves. Voir EFFETS SECONDAIRES.

### **Foie/voies biliaires/pancréas**

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 souffrant à la fois d'insuffisance hépatique (légère à modérée) et d'insuffisance rénale, 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.

La clarithromycine a entraîné des cas de dysfonctionnement hépatique, notamment : augmentation des taux d'enzymes hépatiques et hépatite hépatocellulaire et/ou hépatite cholestatique, avec ou sans ictère. Ce dysfonctionnement peut être grave et est habituellement réversible. En certaines occasions, une insuffisance hépatique mortelle a été signalée et a été habituellement associée à des maladies sous-jacentes graves et/ou à la prise de médicaments concomitants. Cesser immédiatement le traitement par la clarithromycine si des signes et symptômes d'hépatite apparaissent, tels qu'anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou sensibilité à l'abdomen.

### **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. Il faut cesser immédiatement le traitement par la clarithromycine et commencer d'urgence un traitement approprié.

### **Reins**

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre de la clarithromycine aux patients souffrant d'insuffisance rénale modérée ou grave..

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie et les reins. Chez les patients souffrant à la fois d'insuffisance hépatique (légère à modérée) et d'insuffisance rénale 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.

### **Susceptibilité/résistance**

En raison de l'émergence de la résistance de *Streptococcus pneumoniae* et de *Staphylococcus aureus* aux macrolides, il est important d'effectuer des éprouves de susceptibilité lorsqu'on prescrit de la clarithromycine pour traiter la pneumonie extra-hospitalière.

Afin d'éviter l'échec du traitement d'éradication qui peut s'accompagner d'un risque d'antibiorésistance 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 Sandoz 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.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** 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, particulièrement au cours des trois premiers mois de la grossesse. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions impératives.

Quatre études de tératogénèse 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'organogénèse) 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.

**Femmes qui allaitent :** 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 secondaire, 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 secondaires comparativement à des patients plus jeunes.

## **EFFETS SECONDAIRES**

### **Aperçu des effets secondaires du médicament**

La majorité des effets secondaires observés au cours d'études cliniques portant sur 3563 patients traités à l'aide de la clarithromycine étaient de nature légère et transitoire. Les effets secondaires le plus fréquemment signalés chez les adultes qui ont reçu la clarithromycine en comprimés à libération prolongée ont été la diarrhée, l'altération du goût et les nausées.

## **Effets secondaires du médicament durant les études cliniques**

### **Généralités**

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets secondaires qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets secondaires à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

### **Clarithromycine en comprimés à libération prolongée**

Moins de 2 % des patients adultes qui ont pris la clarithromycine en comprimés à libération prolongée ont interrompu leur traitement par suite d'effets secondaires attribuables au médicament. Les effets secondaires le plus souvent signalés chez les adultes prenant de la clarithromycine en comprimés à libération prolongée étaient les suivants : diarrhée (6 %), anomalie du goût (7 %) et nausées (3 %). La plupart de ces effets secondaires étaient légers ou modérés. Moins de 1 % des effets secondaires signalés étaient dits graves.

On a signalé, en de rares occasions, la présence de comprimés à libération prolongée de la clarithromycine dans les selles des patients, plusieurs de ces cas étant survenus chez des patients qui présentaient des troubles anatomiques (notamment iléostomie ou colostomie) ou gastro-intestinaux fonctionnels caractérisés par un temps de transit gastro-intestinal court. Dans plusieurs rapports, on a noté la présence de résidus de comprimés dans un contexte de diarrhée. Chez les patients qui remarquent la présence de résidus de comprimés dans leurs selles et ne constatent pas d'amélioration de leur état, il est recommandé de prescrire de la clarithromycine sous une autre forme (p. ex., suspension) ou un autre antibiotique.

### **Effets secondaires moins courants de Sandoz Clarithromycin XL durant les études cliniques (< 1 %)**

Les effets secondaires suivants s'appliquent à toutes les indications approuvées de cette présentation.

Troubles gastro-intestinaux :	reflux gastro-œsophagien et proctalgie
Infections et infestations :	gastroentérite
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	myalgie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	épistaxis

### **Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation**

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

<b>Tableau 1</b>	
<b>Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation</b>	
<b>Système organique</b>	<b>Effet secondaire</b>
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie
Troubles cardiaques <sup>1</sup>	Fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, extrasystoles, palpitations, torsades de pointes, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Surdité, troubles de l'ouïe, perte de l'ouïe <sup>2</sup> , acouphène, vertiges
Troubles gastro-intestinaux	Douleurs abdominales, constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, éructations, œsophagite, flatulences, gastrite, glossite, pancréatite, stomatite, coloration anormale de la langue, coloration anormale des dents, vomissements
Troubles généraux et atteintes au point d'administration	Asthénie
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique <sup>3</sup> , hépatite, hépatite cholestatique, jaunisse (cholestatique et hépatocellulaire)
Troubles du système immunitaire	Œdème de Quincke (angio-œdème), réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, anaphylaxie, hypersensibilité, myasthenia gravis
Infections et infestations	Candidose, cellulite, colite pseudomembraneuse, infection vaginale
Investigations	Anomalie du rapport albumine/globuline, augmentation des taux d'alanine aminotransférase, augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, élévation de la créatinine sérique, élévation de l'azote uréique du sang, augmentation du rapport international normalisé (RIN) <sup>4</sup> , augmentation des taux d'enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique, prolongation du temps de prothrombine <sup>4</sup> , anomalie de la couleur de l'urine <sup>5</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, diminution de l'appétit
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	Raideur musculosquelettique, myalgie, myopathie, rhabdomyolyse <sup>6</sup>
Troubles du système nerveux	Agueusie, altération de l'odorat, anosmie, convulsions, étourdissements, dysgueusie, dyskinésie, céphalée, perte de conscience, paresthésie, parosmie, tremblements, somnolence
Troubles psychiatriques	Cauchemars, anxiété, confusion, dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucination, insomnie, manie, psychose
Troubles rénaux et urinaires	Néphrite interstitielle, insuffisance rénale
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Asthme, embolie pulmonaire

<b>Tableau 1</b>	
<b>Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation</b>	
<b>Système organique</b>	<b>Effet secondaire</b>
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 <sup>4</sup> , vasodilatation

1. Comme avec d'autres macrolides, on a signalé les effets suivants avec la clarithromycine : prolongation de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire et torsades de pointes.
2. On a signalé des cas de perte de l'ouïe, habituellement réversible après l'abandon du traitement, chez des patients recevant de la clarithromycine
3. Le dysfonctionnement hépatique peut être grave et est habituellement réversible. Une insuffisance hépatique mortelle a été signalée et a été habituellement associée à des maladies sous-jacentes graves et/ou à la prise de médicaments concomitants.
4. Lorsque la clarithromycine est administrée en concomitance avec de la warfarine
5. Symptôme d'insuffisance hépatique
6. Dans certains des rapports de cas de rhabdomyolyse, la clarithromycine était administrée en concomitance avec des médicaments connus pour être associés à la rhabdomyolyse (comme des statines, des fibrates, de la colchicine ou de l'allopurinol).

### Colchicine

Dans des rapports postcommercialisation, on a fait état de toxicité à la colchicine lors de l'emploi concomitant de clarithromycine et de colchicine, particulièrement chez les personnes âgées et notamment en présence d'insuffisance rénale. Des décès ont été signalés chez certains patients. Voir CONTRE-INDICATIONS.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves**

- La clarithromycine est contre-indiquée en association avec l'astémizole, le cisapride, la dompéridone, la colchicine, le pimozide, la terféndine, la lovastatine, la simvastatine, les alcaloïdes de l'ergot (p. ex., ergotamine, dihydroergotamine). Voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament.
- La clarithromycine inhibe les isoformes 3A du cytochrome P450 (CYP3A) et le transporteur d'efflux, les P-glycoprotéines (Pgp). L'administration concomitante de clarithromycine et de médicaments métabolisés par la CYP3A et (ou) transportés par les Pgp peut causer une élévation des concentrations plasmatiques des médicaments administrés en concomitance et entraîner des problèmes d'innocuité cliniquement significatifs.

## Aperçu

De nombreuses catégories de médicaments sont métabolisées par la CYP3A et (ou) transportées par les Pgp du foie et de l'intestin. Certains médicaments peuvent inhiber ou induire les activités de la CYP3A et (ou) des Pgp. L'administration de tels inhibiteurs ou inducteurs peut influencer sur le métabolisme. 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 d'autres médicaments

La clarithromycine inhibe la CYP3A et les Pgp. Cette action inhibitrice peut entraîner une élévation ou une prolongation des concentrations sériques des médicaments qui sont aussi métabolisés par la CYP3A ou transportés par les Pgp lorsqu'on les administre avec la clarithromycine. Il faut donc surveiller de près les concentrations sériques de ces médicaments.

On doit utiliser la clarithromycine avec prudence chez les patients recevant un traitement par d'autres médicaments connus pour être des substrats de la CYP3A et (ou) des Pgp, surtout si ces derniers ont une marge thérapeutique étroite (p. ex., la carbamazépine) et (ou) sont fortement métabolisés par la CYP3A ou transportés par les Pgp. On peut envisager des ajustements de la dose, et lorsque c'est possible, on doit surveiller étroitement les concentrations sériques de ces médicaments chez les patients qui reçoivent la clarithromycine en concomitance.

Avec certains médicaments, l'administration de la clarithromycine en concomitance est contreindiquée ou devrait être évitée (voir Tableau 2).

## Effets d'autres médicaments sur la clarithromycine

La clarithromycine est un substrat de la CYP3A. L'administration concomitante de puissants inducteurs du système enzymatique du cytochrome P450 peut accélérer le métabolisme de la clarithromycine et par le fait même diminuer l'exposition à la clarithromycine tout en augmentant l'exposition à son métabolite, la 14-OH-clarithromycine, ce qui pourrait entraver l'effet thérapeutique escompté. De plus, il peut être nécessaire de surveiller les concentrations plasmatiques de l'inducteur de la CYP3A, qui pourraient être accrues en raison de l'inhibition de la CYP3A par la clarithromycine (voir également l'information de produit pertinente relative à l'inducteur de la CYP3A4 administré). L'administration de puissants inhibiteurs de la CYP3A peut amener une exposition accrue à la clarithromycine et une exposition réduite à son métabolite, la 14-OH-clarithromycine. Il peut être nécessaire de modifier la dose de clarithromycine ou d'envisager d'autres traitements.

## Interactions médicamenteuses bidirectionnelles

Les interactions médicamenteuses bidirectionnelles sont complexes et peuvent survenir si les deux médicaments en interaction sont des substrats et des inhibiteurs/inducteurs de la CYP3A.

## Mécanismes additionnels

On a signalé des interactions lorsque la clarithromycine était administrée en concomitance avec des médicaments métabolisés par des isoformes du cytochrome P450 autres que la CYP3A. Des mécanismes additionnels, tels que des effets sur l'absorption, peuvent également être

responsables de l'interaction entre des médicaments, y compris la zidovudine et la clarithromycine.

### **Interactions médicament-médicament**

Une liste des interactions médicamenteuses qui ont été signalées entre la clarithromycine (ou autres macrolides), d'une part, et d'autres médicaments ou d'autres catégories de médicaments, d'autre part est présentée au tableau 2. 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.

<b>Tableau 2</b>			
<b>Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine</b>			
<b>Médicament concomitant</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Astémizole*/ Terfénadine	ÉC	<p>↑ des concentrations du métabolite acide de la terfénadine</p> <p>↑ de l'intervalle QT</p>	<p>On a signalé que les macrolides modifient le métabolisme de la terfénadine, ce qui se traduit par une augmentation des concentrations 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 portant sur 14 volontaires sains, l'administration concomitante de la clarithromycine en comprimés enrobés et de terfénadine a donné lieu à des concentrations sériques du métabolite acide de la terfénadine, MDL 16 455, deux à trois fois supérieures et à une prolongation de l'intervalle QT. Des effets semblables ont été observés au moment de l'administration concomitante d'astémizole et d'autres macrolides.</p>
Atazanavir	ÉC	<p>↑ des concentrations de clarithromycine</p> <p>↑ de l'ASC de l'atazanavir</p>	<p>La clarithromycine et l'atazanavir sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A, et il existe des preuves d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et d'atazanavir (400 mg une fois par jour) a fait doubler l'exposition à la clarithromycine et diminuer de 70 % l'exposition à la 14-OH-clarithromycine, avec une augmentation de 28 % de l'ASC de l'atazanavir.</p> <p>Étant donné la large fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, il ne devrait pas être nécessaire de réduire la dose chez les patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients qui ont une fonction rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL/min), il faut réduire la dose de clarithromycine de 50 %. Chez ceux dont la clairance de la créatinine est &lt; 30 mL/min, il faut la réduire de 75 %, en utilisant une présentation appropriée de clarithromycine. Il ne faut pas administrer en concomitance des doses de clarithromycine supérieures à 1000 mg par jour et des inhibiteurs de la protéase.</p>
Neuroleptiques atypiques (p. ex., quétiapine)		↑ potentielle des concentrations de quétiapine et autres neuroleptiques atypiques	La clarithromycine ne doit pas être utilisée en association avec la quétiapine à moins de nécessité sur le plan clinique.

<b>Tableau 2</b>			
<b>Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine</b>			
<b>Médicament concomitant</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
			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. 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.
<u>Inhibiteurs calciques</u> (p. ex., vérapamil, amlodipine, diltiazem)	É	↑ potentielle 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. On a observé des cas d'hypotension, de bradyarythmie et d'acidose lactique chez des patients recevant en concomitance du vérapamil, qui appartient à la classe des inhibiteurs calciques.
Carbamazépine	É	↑ des concentrations 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 faudrait surveiller les concentrations sanguines de la carbamazépine.
Cisapride*/ Pimozide	É	↑ des concentrations de cisapride  ↑ des concentrations de pimozide	Des patients recevant la clarithromycine et le cisapride en association ont présenté des concentrations élevées de cisapride, ce qui peut 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 des patients recevant la clarithromycine et le pimozide en association. Voir CONTRE-INDICATIONS.
Colchicine	É	Toxicité potentielle à la colchicine	La colchicine est un substrat de la CYP3A et du transporteur d'efflux, les Pgp. La clarithromycine et autres macrolides sont connus pour inhiber la CYP3A et les Pgp. Lorsque la clarithromycine et la colchicine sont administrées en concomitance, l'inhibition des Pgp 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	É	↑ des concentrations 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 à la

<b>Tableau 2</b>			
<b>Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine</b>			
<b>Médicament concomitant</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
			cyclosporine chez les patients.
Didanosine	ÉC	Aucune modification de la pharmacocinétique de la didanosine chez des patients infectés par le VIH (n = 12)	L'administration concomitante de la clarithromycine en comprimés enrobés et de didanosine à 12 adultes infectés par le VIH n'a entraîné aucune modification statistiquement significative de la pharmacocinétique de la didanosine.
Digoxine	É	↑ des concentrations de digoxine	<p>On pense que la digoxine est un substrat du transporteur d'efflux, les Pgp, et on sait que la clarithromycine inhibe les Pgp. Lorsqu'on administre en concomitance clarithromycine et digoxine, l'inhibition des Pgp par la clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à la digoxine.</p> <p>On a constaté une augmentation des concentrations sériques de digoxine chez des patients recevant à la fois la clarithromycine en comprimés enrobés et de la digoxine.</p> <p>Selon des rapports postcommercialisation, certains patients ont présenté des signes cliniques apparentés à la toxicité par la digoxine, y compris des arythmies potentiellement fatales. Il faut surveiller de près les concentrations sériques de digoxine chez les patients qui reçoivent la digoxine et la clarithromycine en concomitance.</p>
Disopyramide / Quinidine	É	<p>↑ des concentrations de disopyramide, qui a eu pour effet de provoquer la fibrillation ventriculaire et de prolonger l'intervalle QT (rarement signalés)</p> <p>Torsades de pointes</p>	<p>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.</p> <p>Dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation, on a signalé des cas de torsades de pointes lors de la prise concomitante de clarithromycine et de quinidine ou de disopyramide. Il faut surveiller la prolongation de l'intervalle QT sur les électrocardiogrammes lorsqu'on administre la clarithromycine en concomitance avec ces médicaments.</p> <p>Il faut aussi surveiller les concentrations sériques de ces médicaments durant l'administration de la clarithromycine.</p> <p>Dans des rapports post-commercialisation, on a fait état de cas d'hypoglycémie lors de l'emploi concomitant de clarithromycine et de disopyramide. Il faut par conséquent exercer une surveillance de la glycémie pendant l'emploi concomitant de ces médicaments.</p>
Dompéridone	É, P	↑ des concentrations de dompéridone, entraînant une prolongation de l'intervalle QT et des	Des concentrations élevées de dompéridone ont été signalées chez des patients recevant un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la dompéridone en concomitance. Cela peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, y compris une tachycardie

<b>Tableau 2</b>			
<b>Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine</b>			
<b>Médicament concomitant</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
		arythmies cardiaques	ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes. Ainsi, l'administration concomitante de dompéridone et de médicaments prolongeant l'intervalle QT et/ou de puissants inhibiteurs du CYP3A4, comme la clarithromycine, est contre-indiquée. Voir CONTRE-INDICATIONS.
<u>Alcaloïdes de l'ergot</u> Ergotamine / Dihydroergotamine	É	Réactions ischémiques potentielles  Toxicité potentielle par l'ergot	Des rapports postcommercialisation indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et d'ergotamine ou de dihydroergotamine a été associée à une intoxication aiguë par l'ergot caractérisée par des vasospasmes périphériques graves, une dysesthésie et une ischémie des extrémités et d'autres tissus, dont le système nerveux central. L'administration concomitante de clarithromycine et d'alcaloïdes de l'ergot est contre-indiquée. Voir CONTRE-INDICATIONS.
Étravirine	ÉC	↓ de la clarithromycine  ↑ de la 14-OH-clarithromycine	L'exposition à la clarithromycine était réduite par l'étravirine; cependant, les concentrations du métabolite actif, la 14-OH-clarithromycine, étaient accrues.
Fluconazole	ÉC	↑ de la C <sub>min</sub> et de l'ASC de la clarithromycine	L'administration concomitante de fluconazole à 200 mg par jour et de clarithromycine à 500 mg deux fois par jour à 21 volontaires sains a fait augmenter la C <sub>min</sub> 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. Aucun ajustement de la dose de clarithromycine n'est nécessaire.
<u>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</u> Lovastatine / Simvastatine  Atorvastatine Rosuvastatine	É    É	Rares cas de rhabdomyolyse	L'administration concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS) car ces statines sont fortement métabolisées par la CYP3A4 et 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'HMGCoA réductase.  On a également signalé de rares cas de rhabdomyolyse chez des patients prenant de l'atorvastatine ou de la rosuvastatine en concomitance avec la clarithromycine. L'utilisation concomitante d'atorvastatine et de clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à l'atorvastatine.  Des précautions s'imposent lorsque l'on prescrit la

<b>Tableau 2</b>			
<b>Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine</b>			
<b>Médicament concomitant</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
			<p>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 qui ne dépend pas du métabolisme de la CYP3A (p. ex., la fluvastatine) peut être envisagée. Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de myopathie.</p>
Itraconazole	ÉC, P	<p>↑ des concentrations de clarithromycine</p> <p>↑ des concentrations d'itraconazole</p>	<p>La clarithromycine et l'itraconazole sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A, ce qui entraîne une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole, tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. Il faut surveiller étroitement les patients prenant itraconazole et clarithromycine en concomitance afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet pharmacologique accru ou prolongé.</p>
Lansoprazole / oméprazole	ÉC	<p>Légers changements des concentrations de lansoprazole et de 14-OH-clarithromycine</p> <p>↑ de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-24</sub> de l'oméprazole</p> <p>↑ des concentrations de clarithromycine</p>	<p>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, on considère que ces données ne commandent pas la modification de la posologie.</p> <p>On a donné de la clarithromycine à 500 mg trois fois par jour 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<sub>max</sub>, l'ASC<sub>0-24</sub> et la T<sub>1/2</sub> 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.</p> <p>L'administration d'oméprazole fait augmenter, quoique dans une moindre mesure, les concentrations sériques de clarithromycine. L'administration d'oméprazole fait également augmenter les concentrations de clarithromycine dans les tissus et le mucus.</p>
Anticoagulants oraux Warfarine / acénocoumarol	É	↑ de l'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>Il y a un risque d'hémorragie grave et d'augmentations</p>

<b>Tableau 2</b>			
<b>Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine</b>			
<b>Médicament concomitant</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
			importantes du rapport international normalisé (RIN) et du temps de prothrombine lorsque la clarithromycine est administrée en concomitance avec de la warfarine. Le RIN et le temps de prothrombine doivent être vérifiés fréquemment chez les patients qui reçoivent à la fois de la clarithromycine et des anticoagulants oraux. Voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Utilisation de la clarithromycine avec d'autres médicaments, Anticoagulants oraux.
Hypoglycémiant oraux  (p. ex., insuline)	É  P	Hypoglycémie	L'administration concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiant oraux (comme les sulphonylurées) et/ou d'insuline peut entraîner une importante hypoglycémie. Avec certains hypoglycémiant comme le natéglidine, la pioglitazone, le répaglinide et la rosiglitazone, l'inhibition de l'enzyme CYP3A par la clarithromycine pourrait jouer un rôle et provoquer l'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en concomitance. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée.
<u>Inhibiteurs de la phosphodiesterase</u> (p. ex., sildenafil, tadalafil, vardenafil)	P	↑ de l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiesterase	Le sildenafil, la tadalafil et le vardenafil sont métabolisés, du moins en partie, par la CYP3A, et la CYP3A peut être inhibée par la clarithromycine administrée en concomitance. L'administration de clarithromycine en concomitance avec du sildenafil, du tadalafil ou du vardenafil entraînerait vraisemblablement une augmentation de l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiesterase. On doit envisager une diminution des doses de sildenafil, de tadalafil et de vardenafil lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec la clarithromycine.
Rifabutine	É	↓ de la clarithromycine ↑ de la rifabutine	D'après certains rapports, la clarithromycine fait augmenter les concentrations sériques et tissulaires de rifabutine et peut donc augmenter le risque de toxicité. Les concentrations de clarithromycine diminuent lorsqu'on administre la clarithromycine et la rifabutine en concomitance.
Ritonavir/ Indinavir	ÉC	↑ de la C <sub>max</sub> , de la C <sub>min</sub> , et de l'ASC de la clarithromycine	Une étude de pharmacocinétique montre que l'administration concomitante de ritonavir à 200 mg toutes les 8 heures et de clarithromycine à 500 mg toutes les 12 heures a entraîné une inhibition marquée du métabolisme de la clarithromycine; ainsi, la C <sub>max</sub> de la clarithromycine a augmenté de 31 %, la C <sub>min</sub> 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 la large fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, il ne devrait pas être nécessaire de réduire la dose 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

**Tableau 2**

**Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine**

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		<p>↑ de l'ASC de l'indinavir                      ↑ de l'ASC de la clarithromycine</p>	<p>clarithromycine supérieures à 1 g/jour avec le ritonavir.</p> <p>Des adaptations de dose similaires devraient être envisagées chez les patients dont la fonction rénale est diminuée lorsque le ritonavir est utilisé dans le but de potentialiser l'effet d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH, incluant 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	ÉC	<p>↑ de l'ASC et de la C<sub>max</sub> du saquinavir                       ↑ de l'ASC de la clarithromycine</p>	<p>La clarithromycine et le saquinavir sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A, et il existe des preuves d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle.</p> <p>L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (capsules de gélatine molle, 1 200 mg trois fois par jour) pendant 7 jours à 12 volontaires sains a fait augmenter l'ASC et la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> de 39 % [10-76 %]; 14-OH-clarithromycine : ↓ de l'ASC de 24 % [5-40 %] et ↓ de la C<sub>max</sub> 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	↑ potentielle des concentrations de tacrolimus	L'administration concomitante de tacrolimus et de clarithromycine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus et des risques de toxicité.
Théophylline	P	↑ potentielle des 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</p>

<b>Tableau 2</b>			
<b>Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine</b>			
<b>Médicament concomitant</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
			traitement sont à la limite supérieure des concentrations thérapeutiques.
Toltérodine	P	↑ des concentrations sériques de toltérodine	La principale voie métabolique de la toltérodine passe par l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6). Cependant, dans un sous-ensemble de la population dépourvu de CYP2D6, la voie métabolique identifiée passé par la CYP3A. Dans ce sous-ensemble de la population, l'inhibition de la CYP3A résulte en des concentrations sériques significativement plus élevées de toltérodine. Une diminution de la dose de toltérodine peut être nécessaire en présence d'inhibiteurs de la CYP3A, comme la clarithromycine, dans la population dont l'activité de l'isoforme 2D6 est faible.
<u>Triazolobenzodiazépines</u> (p. ex., triazolam, alprazolam)  <u>Autres benzodiazépines semblables</u> (p. ex., midazolam)	ÉC, É, P	↑ de l'ASC du midazolam	Lorsque le midazolam a été administré en concomitance avec des comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), l'ASC du midazolam a augmenté de 2,7 fois après l'administration du midazolam par voie intraveineuse et de 7 fois après son administration par voie orale. L'administration concomitante de midazolam oral et de clarithromycine est contre-indiquée. Voir CONTRE-INDICATIONS. Si le midazolam est administré par voie intraveineuse en concomitance avec la clarithromycine, on doit surveiller étroitement le patient afin de pouvoir modifier la dose de midazolam. Aucune étude n'a encore porté sur les interactions entre le midazolam administré par voie oromucuse et la clarithromycine.  Les mêmes précautions devraient également s'appliquer aux autres benzodiazépines qui sont métabolisées par la CYP3A, y compris le triazolam et l'alprazolam. Dans le cas des benzodiazépines dont l'élimination ne dépend pas de la CYP3A (témazépam, nitrazépam, lorazépam), une interaction importante sur le plan clinique avec la clarithromycine est improbable.  Des rapports postcommercialisation ont fait état d'interactions médicamenteuses et d'effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex., somnolence et confusion) lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de triazolam. Il est suggéré de surveiller le patient pour noter toute augmentation éventuelle des effets pharmacologiques sur le SNC.
Zidovudine	É	↓ potentielle des concentrations de zidovudine	L'administration orale simultanée de la clarithromycine en comprimés enrobés et de zidovudine à des adultes infectés par le VIH peut abaisser les concentrations de zidovudine à l'état d'équilibre. Comme la clarithromycine semble nuire à l'absorption de la zidovudine administrée concurremment par voie orale; on peut en grande partie éviter cette interaction en échelonnant les prises de clarithromycine et de zidovudine. Cette interaction ne semble pas se produire chez les enfants infectés par le VIH qui prennent de la clarithromycine en suspension

<b>Tableau 2</b>			
<b>Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine</b>			
<b>Médicament concomitant</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
			avec la zidovudine ou la didéoxynosine. Aucune étude similaire n'a été menée sur les interactions de la clarithromycine à libération prolongée avec la zidovudine.
<u>Autres médicaments métabolisés par la CYP3A</u> (p. ex., alfentanil, bromocriptine, cilostazol, méthylprednisolone, vinblastine)	É, P	↑ potentielle des concentrations sériques	Des interactions entre l'érythromycine et/ou la clarithromycine et un certain nombre d'autres médicaments métabolisés par la CYP3A, comme l'alfentanil, la bromocriptine, le cilostazol, l'ibrutinib, la méthylprednisolone ou la vinblastine ont été signalées.  Les concentrations sériques des médicaments métabolisés par la CYP3A doivent être surveillées étroitement chez les patients qui reçoivent en concomitance de l'érythromycine ou de la clarithromycine.
<u>Autres médicaments métabolisés par des isoformes du cytochrome P450 autres que la CYP3A</u> (p. ex., hexobarbital, phénytoïne et valproate)	É, P	Modification potentielle des concentrations sériques	Des interactions entre l'érythromycine et/ou la clarithromycine et des médicaments métabolisés par d'autres isoformes du cytochrome P450 (c.-à-d., autres que la CYP3A), comme l'hexobarbital, la phénytoïne et le valproate ont été signalées.  Les concentrations sériques de ces médicaments doivent être surveillées étroitement chez les patients qui reçoivent en concomitance de l'érythromycine ou de la clarithromycine.
<u>Autres médicaments inducteurs du cytochrome P450</u> (p. ex., éfavirenz, névirapine, rifampine, rifabutine, rifampicine, phénobarbital, rifapentine)	ÉC, P	↓ des concentrations de clarithromycine	De puissants inducteurs du métabolisme du cytochrome P450 comme l'éfavirenz, la névirapine, la rifampine, la rifabutine, la rifampicine, le phénobarbital et la rifapentine* peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine et diminuer ainsi les concentrations plasmatiques de cette dernière, tout en augmentant celles de la 14-OH-clarithromycine, métabolite qui est également microbiologiquement actif.  Comme les activités microbiologiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine diffèrent selon les bactéries, l'effet thérapeutique escompté pourrait être compromis par l'administration en concomitance de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques.

Légende : É = Étude de cas; ÉC = Étude clinique; P = Potentielle  
 Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.  
 \* non commercialisés 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-aliment**

Sandoz Clarithromycin XL doit être administré avec de la nourriture.

### **Interactions médicament-plante médicinale**

Le millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*) est un inducteur de la CYP3A et peut accélérer le métabolisme de la clarithromycine. Cela peut se traduire par des concentrations sous-thérapeutiques de clarithromycine conduisant à une réduction de l'efficacité.

### **Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire**

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

### **Effets du médicament sur le mode de vie**

#### **Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines**

Il n'y a pas de données sur l'effet de la clarithromycine sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Il faut tenir compte du risque d'étourdissements, de vertiges, de confusion et de désorientation pouvant accompagner la prise du médicament avant que le patient conduise ou utilise des machines.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Sandoz Clarithromycin XL doit être administré avec de la nourriture.

Chez les patients souffrant à la fois d'insuffisance hépatique (légère à modérée) et d'insuffisance rénale 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 de l'adulte**

La posologie chez l'adulte est de 2 comprimés à 500 mg (1000 mg) toutes les 24 heures pendant 5, 7 ou 14 jours. La clarithromycine en comprimés à libération prolongée doit être administrée avec de la nourriture. Les comprimés à libération prolongée de clarithromycine doivent être avalés entiers. Il ne faut pas les croquer, les briser en morceaux ou les écraser. Le tableau 3 présente les lignes directrices en matière de posologie.

**Tableau 3 : Guide posologique chez l'adulte**

<b>Infection</b>	<b>Posologie (une fois par jour)</b>	<b>Durée (jours)</b>
Sinusite maxillaire aiguë	1000 mg	14
Surinfection bactérienne de bronchite chronique	1000 mg	5 ou 7
Pneumonie extra-hospitalière	1000 mg	7

#### **Insuffisance rénale**

D'après une étude réalisée avec la clarithromycine en comprimés enrobés, les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) sont exposés davantage à la clarithromycine que les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 mL/min). La C<sub>max</sub> de la clarithromycine était environ 3,3 fois plus élevée et

l'ASC était environ 4,2 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave. La posologie quotidienne maximale de clarithromycine chez les patients présentant une insuffisance rénale grave est de 500 mg. 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.

Dans la même étude, les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 79 mL/min) ont été exposés davantage à la clarithromycine que les patients ayant une fonction rénale normale, mais les élévations étaient beaucoup moins prononcées que celles observées chez les patients présentant une insuffisance rénale grave. Comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale, la  $C_{max}$  de la clarithromycine était environ 52 % plus élevée et l'ASC était environ 74 % plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de la clarithromycine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée.

### **Insuffisance hépatique**

D'après des études réalisées avec la clarithromycine en comprimés enrobés, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de la clarithromycine chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave qui ont une fonction rénale normale. Chez les patients souffrant à la fois d'insuffisance hépatique (légère à modérée) et d'insuffisance rénale, il peut convenir de réduire la dose de clarithromycine ou de prolonger l'intervalle entre les prises.

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

### **Dose oubliée**

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

### **Administration**

Sandoz Clarithromycin XL doit être administré avec de la nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers, il ne faut pas les briser en morceaux, les écraser ou les croquer.

## **SURDOSAGE**

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

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre 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 secondaires 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.

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

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.

### **Pharmacocinétique**

#### **Clarithromycine en comprimés à libération prolongée**

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de clarithromycine en comprimés à libération prolongée est présenté au tableau 4. Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique.

<b>Tableau 4</b>			
<b>Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de clarithromycine en comprimés à libération prolongée</b>			
	<b>C<sub>max</sub></b> (mg/L)	<b>T<sub>max</sub></b> (h)	<b>ASC<sub>0-t</sub></b> (mg h/L)
<b>2 x 500 mg une fois par jour</b> Moyenne * (à jeun)	2,21	5,5	33,72
<b>2 x 500 mg une fois par jour</b> Moyenne * (non à jeun)	3,77	5,6	48,09

\* voir le **tableau 19**

**Absorption :** L'administration orale de clarithromycine en comprimés à libération prolongée a donné lieu à une prolongation de l'absorption de clarithromycine par le tractus gastro-intestinal. Par rapport à une dose égale de clarithromycine en comprimés enrobés à libération immédiate, la clarithromycine en comprimés à libération prolongée a entraîné une baisse et un retard des pics plasmatiques à l'état d'équilibre, mais a entraîné des ASC sur 24 heures équivalentes pour la clarithromycine et son métabolite microbiologiquement actif, la 14-OH-clarithromycine.

Bien que l'importance de la formation de 14-OH-clarithromycine à la suite de l'administration de clarithromycine en comprimés à libération prolongée (2 X 500 mg une fois par jour) à l'état d'équilibre ne soit pas influencée par la nourriture, l'administration à jeun est associée à une ASC de la clarithromycine inférieure d'environ 30 % par rapport à la valeur obtenue à la suite de l'administration avec de la nourriture. De même, l'administration d'une dose unique de clarithromycine à libération prolongée (500 mg une fois par jour) est associée à une ASC de la clarithromycine inférieure de 25 % par rapport à la valeur obtenue après l'administration de clarithromycine en comprimés enrobés à libération immédiate (250 mg deux fois par jour). Par conséquent, on recommande d'administrer la clarithromycine en comprimés à libération prolongée avec de la nourriture.

Chez des personnes en bonne santé, des pics plasmatiques de clarithromycine à l'état d'équilibre

d'approximativement 2 à 3 mcg/mL ont été atteints environ 5 à 8 heures après l'administration orale de clarithromycine en comprimés à libération prolongée (2 x 500 mg une fois par jour); pour ce qui est de la 14-OH-clarithromycine, des pics plasmatiques à l'état d'équilibre d'approximativement 0,8 mcg/mL ont été atteints environ 6 à 9 heures après l'administration. De plus, des pics plasmatiques de clarithromycine à l'état d'équilibre d'approximativement 1 à 2 mcg/mL ont été atteints environ 5 à 6 heures après l'administration orale d'une dose unique de clarithromycine à libération prolongée (500 mg une fois par jour); pour ce qui est de la 14-OH-clarithromycine, des pics plasmatiques à l'état d'équilibre d'approximativement 0,6 mcg/mL ont été atteints environ 6 heures après l'administration.

**Distribution :** La clarithromycine se distribue facilement dans les tissus et liquides organiques et donne des concentrations tissulaires supérieures aux concentrations sériques. Le tableau 5 présente des exemples de concentrations tissulaires et sériques.

<b>Tableau 5</b>		
<b>Concentrations tissulaires et sériques représentatives de la clarithromycine après l'administration de 250 mg b.i.d. de clarithromycine en comprimés enrobés</b>		
<b>Tissu</b>	<b>Concentrations</b>	
	<b>Tissulaires (mcg/g)</b>	<b>Sériques (mg/L)</b>
Amygdales	1,6	0,8
Poumons	8,8	1,7
Leucocytes*	9,2	1,0

\* Données *in vitro*  
Légende : b.i.d. = 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 clarithromycine en comprimé enrobé 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 b.i.d. 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**

**Personnes âgées :** 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 secondaires 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, Foie/voies biliaires/pancréas et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique.

**Insuffisance rénale :** L'élimination de la clarithromycine était affectée chez les patients présentant une 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, Reins et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Sandoz Clarithromycin XL devrait être conservé entre 15 et 30 °C dans un contenant fermé hermétiquement, protégé de la lumière.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes Posologiques**

#### **Sandoz Clarithromycin XL**

Comprimés enrobés de forme ovale, biconvexe et de couleur jaune ocre pâle, avec « 500 » gravé sur une face et « CLX » sur l'autre face.

### **Composition**

Sandoz Clarithromycin XL contient les ingrédients suivants : clarithromycine, stéarate de calcium, silicium colloïdale anhydre, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, macrogol 400, cellulose microcristalline, oxyde ferrique, glycérol dibéhénate, polyéthylène-glycol, polysorbate, povidone, acide stéarique, talc, dioxyde de titane et arôme de vanille.

### **Conditionnement**

Sandoz Clarithromycin XL est disponible en Al/Al plaquettes de 10 et de 14 comprimés, et en bouteilles de 50 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

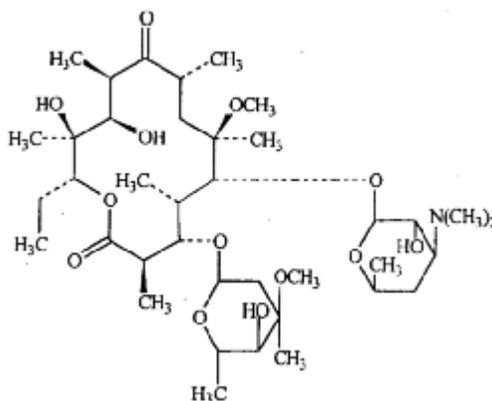
**Nom propre :** Clarithromycine

**Nom chimique :** (3R\*, 4S\*, 5S\*, 6R\*, 7R\*, 9R\*, 11R\*, 12R\*, 13S\*, 14R\*)-4-[(2,6-didéoxy-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-tridéoxy-3-(diméthylamino)- $\beta$ -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotétradecane-2-10-dione.

**Formule moléculaire :** C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>13</sub>

**Masse moléculaire :** 747,95

**Formule développée :**



**Propriétés physicochimiques :** 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 (cyanure de méthyle) et presque insoluble dans l'eau. Le pK<sub>a</sub> 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.

## ÉTUDES CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité comparée à dose unique, de type croisé, des comprimés de 500 mg de Sandoz Clarithromycin XL (à libération prolongée) a été menée chez 46 volontaires mâles (de 18 à 43 ans) en santé et à jeun. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le Tableau 6.

**Tableau 6**

<b>Clarithromycine</b> <b>(Comprimés de la clarithromycine à libération prolongée 1 x 500 mg)</b> <b>À partir de données mesurées</b> <b>Non corrigées</b> <b>Moyenne des moindres carrés</b> <b>Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètres	Test Sandoz Clarithromycine XL* Comprimé de 500 mg à libération prolongée	Référence Biaxin®XL <sup>+</sup> Comprimé de 500 mg à libération prolongée	Ration des moyennes des moindres carrés (%)	Intervalle de confiance de 90%
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	9921,0 10972,3 (42,2)	9892,0 10624,4 (38,3)	100,29	91,17-110,32
ASC <sub>∞</sub> (ng.h/mL)	10477,2 11518,6 (40,8)	10482,1 11201,0 (36,7)	99,95	90,67-110,18
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	539,7 590,0 (41,4)	575,1 612,5 (35,6)	93,84	86,52-101,78
T <sub>MAX</sub> <sup>§</sup> (h)	11,00 (3,00-24,00)	7,5 (2,00-14,00)	---	---
T <sub>1/2</sub> <sup>‡</sup> (h)	6,41 (29,6)	6,57 (33,9)	---	---

\* Comprimé de la clarithromycine de 500 mg, à libération prolongée, fabriqué pour Sandoz Canada Inc.

+ Biaxin® XL est fabriqué par les Laboratoires Abbott Limited, Canada, et a été acheté au Canada.

§ exprimé comme médiane (échelle) seulement.

‡ exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparée à dose unique, de type croisé, des comprimés de 500 mg de Sandoz Clarithromycin XL (à libération prolongée) a été menée chez 36 volontaires mâles (de 20 à 45 ans) en santé et avec nourriture. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le Tableau 7.

**Tableau 7**

<b>Clarithromycine</b> <b>(Comprimés de la clarithromycine à libération prolongée 1 x 500 mg)</b> <b>À partir de données mesurées</b> <b>Non corrigées</b> <b>Moyenne des moindres carrés</b> <b>Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètres	Test Sandoz Clarithromycine XL* Comprimé de 500 mg à libération prolongée	Référence Biaxin® XL <sup>+</sup> Comprimé de 500 mg à libération prolongée	Ration des moyennes des moindres carrés (%)	Intervalle de confiance de 90%
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	13990,3 14903,8 (32,6)	13425,4 14616,7 (41,1)	104,21	94,31–115,14
ASC <sub>∞</sub> (ng.h/mL)	14424,3 15324,0 (31,9)	13867,6 15035,9 (40,3)	104,01	94,39–114,62
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	1427,2 1499,9 (30,9)	1285,5 1396,2 (41,4)	111,02	101,36–121,60
T <sub>MAX</sub> <sup>§</sup> (h)	6,00 (3,00–9,00)	5,00 (3,00–12,00)	---	---
T <sub>1/2</sub> <sup>‡</sup> (h)	5,98 (25,0)	5,70 (17,8)	---	---

\* Comprimé de la clarithromycine de 500 mg, à libération prolongée, fabriqué pour Sandoz Canada Inc.

+ Biaxin® XL est fabriqué par les Laboratoires Abbott Limited, Canada, et a été acheté au Canada.

§ exprimé comme médiane (échelle) seulement.

‡ exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparée à dose multiples, de type croisé, des comprimés de 500 mg de Sandoz Clarithromycin XL (à libération prolongée) a été menée chez 30 volontaires mâles (de 21 à 44 ans) en santé et à jeun. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le Tableau 8.

**Tableau 8**

<b>Clarithromycine</b> <b>(Comprimés de la clarithromycine à libération prolongée 1 x 500 mg)</b> <b>À partir de données mesurées</b> <b>Non corrigées</b> <b>Moyenne des moindres carrés</b> <b>Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètres	Test Sandoz Clarithromycine XL* Comprimé de 500 mg à libération prolongée	Référence Biaxin®XL+ Comprimé de 500 mg à libération prolongée	Ration des moyennes des moindres carrés (%)	Intervalle de confiance de 90%
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	13483,4 14779,6 (44,1)	13380,1 14401,6 (38,1)	100,77	91,62–110,84
ASC <sub>∞</sub> (ng.h/mL)	918,9 989,7 (40,4)	936,4 995,3 (35,0)	98,14	88,81–108,45
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	186,41 236,18 (77,2)	173,40 225,26 (81,30)	107,50	83,92–137,71
T <sub>MAX</sub> § (h)	6,70 (56,55)	5,50 (42,46)	---	---
T <sub>1/2</sub> ‡ (h)	119,16 (34,1)	122,36 (37,4)	---	---

\* Comprimé de la clarithromycine de 500 mg, à libération prolongée, fabriqué pour Sandoz Canada Inc.

+ Biaxin® XL est fabriqué par les Laboratoires Abbott Limited, Canada, et a été acheté au Canada.

§exprimé comme médiane (échelle) seulement.

‡exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement.

## Pneumonie

Les taux de guérison clinique et bactériologique de tous les sujets évaluables sur les plans clinique et bactériologique et traités par la clarithromycine à libération prolongée dans le cadre de l'étude pivot sur la pneumonie extra-hospitalière étaient de 87 et de 86 %, respectivement.

Les taux de guérison clinique et bactériologique ainsi que l'intervalle de confiance correspondant pour les sujets évaluables dans le cadre de deux études se trouvent au tableau 10.

Le résumé des données démographiques et de l'organisation des études est présenté ci-dessous, en tableau 9.

<b>Tableau 9</b>				
<b>Résumé des données démographiques et organisation des études</b>				
<b>No de l'étude</b>	<b>Organisation de l'étude</b>	<b>Posologie, voie d'administration et durée</b>	<b>Sujets de l'étude (n = nombre)</b>	<b>Âge moyen (plage)</b>
Étude pivot : M99-007	Phase III, double insu, répartition aléatoire, groupes parallèles, multicentrique	Clarithromycine en comprimés à libération prolongée : 2 x 500 mg q.d.	299	Clarithromycine : 49 (de 19 à 89 ans)  Lévofloxacine : 51,2 (de 18 à 91 ans)
		Lévofloxacine en comprimés : 2 x 250 mg q.d.		
		orale 7 jours		
Étude ne constituant pas une étude pivot : M98-927	Phase III, double insu, répartition aléatoire, groupes parallèles, multicentrique	Clarithromycine en comprimés à libération immédiate : 1 x 250 mg b.i.d. / Clarithromycine en comprimés à libération prolongée : 2 x 500 mg q.d.	176	Clarithromycine à libération prolongée : 47,6 (de 19 à 81 ans) Clarithromycine à libération immédiate : 49,1 (de 18 à 76 ans)  Trovafoxacine : 47,3 (de 19 à 80 ans)
		Mésylate de trovafloxacine en comprimés (mis en capsules) : 1 x 200 mg q.d.		
		orale 7 jours		

Légende : q.d. = une fois par jour, b.i.d = deux fois par jour

<b>Tableau 10</b>		
<b>Taux de guérison clinique et de guérison bactériologique à la visite de vérification de la guérison*</b>		
	<b>Étude pivot</b>	<b>Étude ne constituant pas une étude pivot</b>
	Clarithromycine à libération prolongée n/N (%) [IC à 95 %] <sup>a</sup>	Clarithromycine à libération prolongée n/N (%) [IC à 95 %] <sup>a</sup>
Taux de guérison clinique <sup>b</sup>	81/93 (87 %) [78,5 – 93,2]	52/58 (90 %) [78,8 – 96,1]
$p^c$ , [IC à 95 %] <sup>d</sup>	> 0,999 [-10,0 – 8,9]	0,292 [-15,8 – 3,6]
Taux de guérison bactériologique <sup>b</sup>	80/93 (86 %) [77,3 – 92,3]	52/58 (90 %) [78,8 – 96,1]
$p^c$ , [IC à 95 %] <sup>d</sup>	0,831 [-11,2 – 8,0] <sup>e</sup>	0,728 [-14,5 – 6,5] <sup>f</sup>

**Tableau 10****Taux de guérison clinique et de guérison bactériologique à la visite de vérification de la guérison\***<sup>a</sup> Intervalle de confiance binomial exact<sup>b</sup> L'évaluation s'est faite 7 jours après le traitement dans l'étude pivot et de 7 à 28 jours après le traitement dans l'étude qui ne constituait pas une étude pivot, à moins que le sujet n'ait subi un échec clinique.<sup>c</sup> La valeur de *p* est tirée de la méthode exacte de Fisher qui compare les groupes de traitement.<sup>d</sup> L'intervalle de confiance binomial est fondé sur une approximation normale.<sup>e</sup> Comparativement à la lévofloxacine<sup>f</sup> Comparativement au mésylate de trovafloxacine

\* Sujets évaluable sur les plans clinique et bactériologique dans les études sur la pneumonie extrahospitalière

**Surinfection bactérienne de bronchite chronique***Traitement de cinq jours*

On a mené une étude comparative à double insu pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la clarithromycine à libération prolongée à 1 000 mg une fois par jour pendant cinq jours dans le traitement de la surinfection bactérienne de bronchite chronique (SBBC) (voir le tableau 11).

**Tableau 11****Résumé des données démographiques et organisation de l'étude Efficacité de la clarithromycine à libération prolongée dans le traitement de la SBBC – Traitement de 5 jours**

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)
472	Phase III, double insu, répartition aléatoire, groupes parallèles, multicentrique	Clarithromycine à libération prolongée : 2 x 500 mg q.d. pendant 5 jours	Patients atteints de SBBC (n = 485)	Clarithromycine à libération prolongée 62,1 (18 – 93)
Clarithromycine à libération immédiate : 500 mg b.i.d. pendant 7 jours		Clarithromycine à libération immédiate 61,6 (34 – 88)		
Orale				

Légende : b.i.d = deux fois par jour, q.d. = une fois par jour

Le taux de guérison bactériologique pour tous les sujets évaluable sur les plans clinique et bactériologique traités par la clarithromycine à libération prolongée dans le cadre de l'étude pivot sur la SBBC était de 87 %.

Les taux de guérison bactériologique ainsi que l'intervalle de confiance correspondant pour les sujets évaluable sur les plans clinique et bactériologique figurent au tableau 12.

**Tableau 12****Taux de guérison bactériologique à la visite de vérification de la guérison\***

	Clarithromycine à libération prolongée n/N (%)	Clarithromycine à libération immédiate n/N (%)
Taux de guérison bactériologique <sup>b</sup>	82/94 (87 %)	91/102 (89 %)
IC à 95 % <sup>a</sup>	[78,8 – 93,2]	[81,5 – 94,5]
Comparaison des taux de guérison		
<i>p</i> <sup>c</sup>	0,825	
IC à 95 % pour la différence dans le taux de guérison <sup>d</sup>	[-11,6 – 7,6]	

- <sup>a</sup> Intervalle de confiance binomial exact  
<sup>b</sup> L'évaluation bactériologique s'est faite à l'évaluation 4 (entre les jours 14 et 40 de l'étude), à moins que le sujet n'ait subi un échec clinique.  
<sup>c</sup> La valeur de *p* est tirée de la méthode exacte de Fisher qui compare les groupes de traitement.  
<sup>d</sup> L'intervalle de confiance binomial est fondé sur une approximation normale avec une correction de continuité  
\* Sujets évaluable sur les plans clinique et bactériologique dans l'étude sur la SBBC.

Les taux de guérison clinique pour tous les sujets évaluable sur les plans clinique et bactériologique traités par la clarithromycine à libération prolongée dans le cadre de l'étude pivot sur la SBBC figurent au tableau 13.

<b>Prétraitement – agent pathogène cible</b>	<b>Clarithromycine à libération prolongée</b>	<b>Clarithromycine à libération immédiate</b>	<b><i>p</i><sup>a</sup></b>
<i>H. influenzae</i>	34/40 (85 %)	34/38 (89 %)	0,738
<i>H. parainfluenzae</i>	23/28 (82 %)	39/43 (91 %)	0,304
<i>M. catarrhalis</i>	24/26 (92 %)	14/18 (78 %)	0,208
<i>S. pneumoniae</i>	14/19 (74 %)	15/20 (75 %)	> 0,999
<i>S. aureus</i>	7/9 (78 %)	10/12 (83 %)	> 0,999

<sup>a</sup>. La valeur de *p* est tirée de la méthode exacte de Fisher qui compare les groupes de traitement

Les taux de récurrence à long terme (3 mois) de la SBBC après un traitement de cinq jours par la clarithromycine à libération prolongée n'ont pas été étudiés dans l'étude pivot.

#### *Traitement de sept jours*

On a mené une étude comparative à double insu pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux comprimés à 500 mg de clarithromycine une fois par jour pendant sept jours dans le traitement de la SBBC (voir le tableau 14).

<b>N° de l'étude</b>	<b>Organisation de l'étude</b>	<b>Posologie, voie d'administration et durée</b>	<b>Sujets de l'étude (n = nombre)</b>	<b>Âge moyen (plage)</b>
756	Phase III, double insu, répartition aléatoire, groupes parallèles, multicentrique	Clarithromycine à libération prolongée 2 x 500 mg q.d. pendant 7 jours  Clarithromycine à libération immédiate 500 mg b.i.d. pendant 7 jours	Patients atteints de SBBC (n = 627)	54,4 ans (de 14 à 89 ans)

Légende : b.i.d = deux fois par jour; q.d. = une fois par jour

Les principaux paramètres d'efficacité évalués dans l'étude 756 étaient le taux de guérison bactériologique, le taux d'éradication des agents pathogènes cibles et le taux de guérison clinique. Les taux de guérison bactériologique et clinique ainsi que l'intervalle de confiance correspondant pour les sujets évaluable sur les plans clinique et bactériologique figurent au tableau 15.

<b>Tableau 15</b>			
<b>Taux de guérison bactériologique et clinique à la visite de vérification de la guérison – Étude 756</b>			
	Clarithromycine à libération prolongée n/N (%) [IC à 95 %] <sup>b</sup>	Clarithromycine à libération immédiate n/N (%) [IC à 95 %] <sup>b</sup>	<i>p</i> <sup>a</sup> [IC à 95 %] <sup>c</sup>
Taux de guérison bactériologique <sup>d</sup>	85/99*(86 %) [77,4 – 92,0]	70/82 (85 %) [75,8 – 92,2]	0,999 [-9,8 – 10,8]
Taux de guérison clinique	83/100 (83 %) [74,2 – 89,8]	67/82 (82 %) [71,6 – 89,4]	0,847 [-9,9 – 12,4]

\* Un sujet pour lequel la réponse bactériologique était indéterminée n'a pas été inclus dans le calcul du taux.  
<sup>a</sup> La valeur de *p* est tirée de la méthode exacte de Fisher qui compare les groupes de traitement.  
<sup>b</sup> Intervalle de confiance binomial exact  
<sup>c</sup> L'intervalle de confiance binomial est fondé sur une approximation normale.  
<sup>d</sup> L'évaluation bactériologique s'est faite à l'évaluation 3 (de 7 à 23 jours après le traitement), à moins que le sujet n'ait subi un échec clinique avant l'évaluation 3.

Les taux d'éradication globaux et les intervalles de confiance correspondants, ainsi que les taux d'éradication des agents pathogènes cibles, pour les sujets évaluables sur les plans clinique et bactériologique, figurent au tableau 16.

<b>Tableau 16</b>			
<b>Taux d'éradication des agents pathogènes cibles à la visite de vérification de la guérison – Étude 756</b>			
	Clarithromycine à libération prolongée n/N (%) [95% CI] <sup>b</sup>	Clarithromycine à libération immédiate n/N (%) [95% CI] <sup>b</sup>	<i>p</i> <sup>a</sup> [IC à 95 %] <sup>c</sup>
Taux d'éradication global des agents pathogènes <sup>d</sup>	100/116 (86 %) [78,6 – 91,9]	86/98 (88%) [79,6, – 93.5]	0,840 [-10,6 – 7,5]
Taux d'éradication <sup>d</sup>			
<i>H. influenzae</i>	22/28 (79 %)	17/22 (77 %)	0,840
<i>M. catarrhalis</i>	22/25* (88 %)	25/26* (96 %)	[-10,6 – 7,5]
<i>S. pneumoniae</i>	22/25(88 %)	9/11 (82 %)	
<i>H. parainfluenzae</i>	24/26 (92 %)	25/28 (89 %)	
<i>S. aureus</i>	10/12 (83 %)	10/11 (91 %)	

\* Un sujet pour lequel la réponse bactériologique était indéterminée n'a pas été inclus dans le calcul du taux.  
<sup>a</sup> La valeur de *p* est tirée de la méthode exacte de Fisher qui compare les groupes de traitement.  
<sup>b</sup> Intervalle de confiance binomial exact  
<sup>c</sup> L'intervalle de confiance binomial est fondé sur une approximation normale.  
<sup>d</sup> L'évaluation bactériologique s'est faite à l'évaluation 3 (de 7 à 23 jours après le traitement), à moins que le sujet n'ait subi un échec clinique avant l'évaluation 3.

## Études de biodisponibilité comparée

### *Biodisponibilité relative de la clarithromycine en comprimés à libération prolongée et de la clarithromycine en comprimés enrobés*

Dans le cadre d'études pharmacocinétiques à l'état d'équilibre, on a comparé le nouveau comprimé de clarithromycine à libération prolongée à 500 mg aux comprimés enrobés standards (à libération immédiate) de clarithromycine à 250 et à 500 mg.

*Durant la première étude*, on a évalué les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine chez 30 sujets en bonne santé qui n'étaient pas à jeun (repas moyennement riche en lipides) et avaient reçu soit de la clarithromycine en

comprimés à libération prolongée (2 x 500 mg une fois par jour), soit de la clarithromycine en comprimés enrobés à libération immédiate (500 mg deux fois par jour.). Les paramètres pharmacocinétiques et de biodisponibilité de la clarithromycine sont résumés au tableau 17.

<b>Tableau 17</b> <b>Biodisponibilité comparée de la clarithromycine à l'état d'équilibre – Trois lots de comprimés à libération prolongée à 500 mg vs comprimés à libération immédiate à 500 mg, sujets non à jeun (repas moyennement riche en lipides)</b>						
Paramètre	Moyenne arithmétique (% CV)				Biodisponibilité relative	
	Comprimé à libération prolongée (Schéma A)	Comprimé à libération prolongée (Schéma B)	Comprimé à libération prolongée (Schéma C)	Comprimé à libération immédiate (Schéma D)	Estimation ponctuelle (%) <sup>+</sup>	Intervalle de confiance*
ASC <sub>τ</sub> (mcg x h/mL)	42,2 (30)	44,9 (34)	42,1 (31)	46,1 (30)	A vs D : 92,1 B vs D : 96,2 C vs D : 90,3	85,4 – 99,4 89,1 – 103,8 83,7 – 97,5
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	2,81 (37)	2,78 (34)	2,59 (27)	3,51 (28)	A vs D : 79,2 B vs D : 77,2 C vs D : 72,9	71,8 – 87,3 70,0 – 85,1 66,1 – 80,4
C <sub>min</sub> (mcg/mL)	0,83 (41)	0,83 (53)	0,76 (49)	0,91 (43)	A vs D : 94,3 B vs D : 86,0 C vs D : 79,0	75,9 – 117,3 69,1 – 106,9 63,5 – 98,2
T <sub>max</sub> (h)	6,5 (61)	5,5 (63)	7,8 (51)	2,1 (28)	--	--
IF (%)	113 (26)	107 (27)	108 (26)	138 (18)	--	--
Schéma A = 2 comprimés à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, lot 1, chaque matin pendant 5 jours Schéma B = 2 comprimés à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, lot 2, chaque matin pendant 5 jours. Schéma C = 2 comprimés à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, lot 3, chaque matin pendant 5 jours. Schéma D = 1 comprimé à 500 mg de clarithromycine à libération immédiate toutes les 12 heures pendant 5 jours. <sup>+</sup> Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes * Intervalles de confiance à 90 % pour l'ASC <sub>τ</sub> , à 95 % pour la C <sub>max</sub> et la C <sub>min</sub> . Légende : IF = Indice de fluctuation						

Les résultats de cette étude à doses multiples montrent qu'à l'état d'équilibre, chez des sujets qui ne sont pas à jeun, les trois lots de comprimés à libération prolongée ont répondu aux exigences de biodisponibilité en ce qui a trait à l'ASC<sub>τ</sub>. Les valeurs significativement plus basses des C<sub>max</sub> et plus longues des T<sub>max</sub> de la clarithromycine laissent supposer qu'on a obtenu une libération prolongée de clarithromycine avec la préparation test *in vivo*. Les valeurs significativement plus basses de l'indice de fluctuation indiquent que les concentrations plasmatiques de clarithromycine fluctuaient moins dans le cas des comprimés à libération prolongée que dans celui des comprimés à libération immédiate.

*Durant la deuxième étude*, on a évalué les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine chez 32 sujets en bonne santé non à jeun (repas moyennement riche en lipides) qui avaient reçu soit de la clarithromycine en comprimés à libération prolongée (500 mg une fois par jour), soit de la clarithromycine en comprimés enrobés à libération immédiate (250 mg deux fois par jour.).

Les paramètres pharmacocinétiques et de biodisponibilité de la clarithromycine sont résumés au tableau 18.

<b>Tableau 18</b> <b>Biodisponibilité comparée de la clarithromycine à l'état d'équilibre –comprimés à libération prolongée à 500mg vs comprimés à libération immédiate à 250mg, sujets non à jeun (repas moyennement riche en lipides)</b>				
Paramètre	Moyenne arithmétique(% CV)		Biodisponibilité relative	
	Comprimé à libération prolongée (Schéma A)	Comprimé à libération immédiate (Schéma B)	Estimation ponctuelle (%) <sup>+</sup>	Intervalle de confiance*
ASC <sub>τ</sub> (mcg x h/mL)	20,4 (43)	21,0 (33)	94,6	84,8 – 105,5
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	1,45 (30)	1,94 (35)	75,8	67,7 – 84,9
C <sub>min</sub> (mcg/mL)	0,31 (73)	0,34 (45)	75,1	59,2 – 102,8
T <sub>max</sub> (h)	5,6 (38)	2,4 (59)	--	--
IF (%)	148 (36)	184 (22)	--	--

Schéma A = 1 comprimé à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, chaque matin pendant 5 jours  
Schéma B = 1 comprimé enrobé à 250 mg de clarithromycine à libération immédiate toutes les 12 heures pendant 5 jours.  
<sup>+</sup> Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes  
\* Intervalles de confiance à 90 % pour l'ASC<sub>τ</sub>, à 95 % pour la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub>.  
Légende : IF = Indice de fluctuation

Les résultats de cette étude à dose multiples montrent que le comprimé à libération prolongée n'était pas significativement différent du comprimé enrobé à 250 mg en ce qui a trait à l'ASC<sub>τ</sub>. Les valeurs significativement plus basses des C<sub>max</sub> et plus longues des T<sub>max</sub> de la clarithromycine laissent supposer qu'on a obtenu une libération prolongée de clarithromycine avec la préparation test *in vivo*. Les valeurs significativement plus basses de l'indice de fluctuation indiquent que les concentrations plasmatiques de clarithromycine fluctuaient moins dans le cas des comprimés à libération prolongée que dans celui des comprimés à libération immédiate.

*Durant la troisième étude*, on a évalué les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine chez 32 sujets en bonne santé ayant reçu des comprimés à libération prolongée (2 x 500 mg) une fois par jour à jeun ou non (repas riche en lipides). Les paramètres pharmacocinétiques et de biodisponibilité de la clarithromycine sont résumés au tableau 19.

<b>Tableau 19</b> <b>Effet de la nourriture sur la biodisponibilité à l'état d'équilibre de la clarithromycine –comprimés à libération prolongée à 500 mg sujets à jeun vs non à jeun (repas riche en lipides)</b>				
Paramètre	Moyenne arithmétique(% CV)		Biodisponibilité relative	
	Comprimé à libération prolongée À jeun (Schéma A)	Comprimé à libération prolongée Non à jeun (Schéma B)	Estimation ponctuelle (%) <sup>+</sup>	Intervalle de confiance*
ASC <sub>τ</sub> (mcg x h/mL)	35,9 (35)	49,2 (21)	70,1	62,4 – 78,7
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	2,33 (30)	3,91 (27)	58,7	51,4 – 67,0
C <sub>min</sub> (mcg/mL)	0,76 (58)	0,80 (48)	95,9	72,0 – 125,8
T <sub>max</sub> (h)	5,5 (57)	5,6 (35)	--	--
IF (%)	113 (40)	153 (29)	--	--

Schéma A = 2 comprimés à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, administrés à jeun chaque matin pendant 5 jours  
Schéma B = 2 comprimés à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, administrés non à jeun chaque matin pendant 5 jours.  
<sup>+</sup> Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes  
\* Intervalles de confiance à 90 % pour l'ASC<sub>τ</sub>, à 95 % pour la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub>.  
Légende : IF = Indice de fluctuation

Les résultats de cette étude à doses multiples montrent que les valeurs centrales de la C<sub>max</sub> et de

l'ASC<sub>t</sub> de la clarithromycine en comprimés à libération prolongée administrés à jeun étaient d'environ 41 % et de 30 % inférieures, respectivement, à celles de la même préparation prise après un repas riche en lipides. Les C<sub>min</sub> de la clarithromycine étaient semblables dans les cas où la préparation à libération prolongée était administrée à jeun ou non.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Généralités

#### Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques 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 figurent ci-dessous.

#### Clarithromycine en comprimés enrobés

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 clarithromycine en comprimés 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<sub>max</sub> étaient de 1,00 et de 1,77 mg/L, et pour le T<sub>max</sub>, de 1,5 et de 2,2 heures, respectivement (Tableau 20 et figures 1 et 2).

<b>Tableau 20</b>		
<b>Moyenne des paramètres pharmacocinétiques (± ÉT) pour la clarithromycine administrée en dose unique en l'absence de nourriture</b>		
Paramètres	Dose de clarithromycine	
	250 mg	500 mg
Nombre de patients masculins évaluables	20	20
C <sub>max</sub> (mg/L)	1,00 ± 0,34	1,77 ± 0,65
C <sub>max</sub> /100 mg <sup>1</sup>	0,40	0,35
T <sub>max</sub> (heures)	1,5 ± 0,8	2,2 ± 0,7
ASC (mg.h/L)	5,47 ± 1,93 <sup>2</sup>	11,66 ± 3,67 <sup>3</sup>
ASC/100 mg <sup>1</sup>	2,19	2,33
1. C <sub>max</sub> /100 mg = C <sub>max</sub> X $\frac{100 \text{ mg}}{\text{dose}}$ ; ASC/100 mg = ASC X $\frac{100 \text{ mg}}{\text{dose}}$		
2. ASC <sub>0-12 heures</sub>		
3. ASC <sub>0-14 heures</sub>		

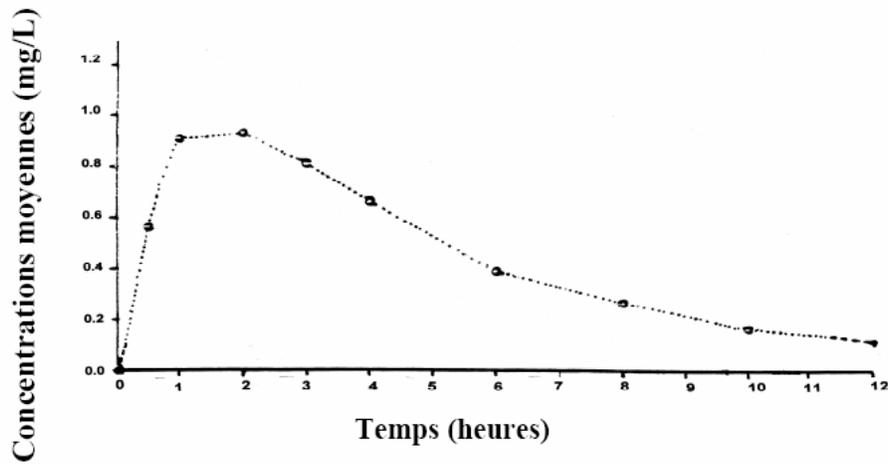


Figure 1 : Concentrations plasmatiques de clarithromycine (mg/L) en fonction du temps après l'administration orale d'une dose unique de 250 mg de clarithromycine

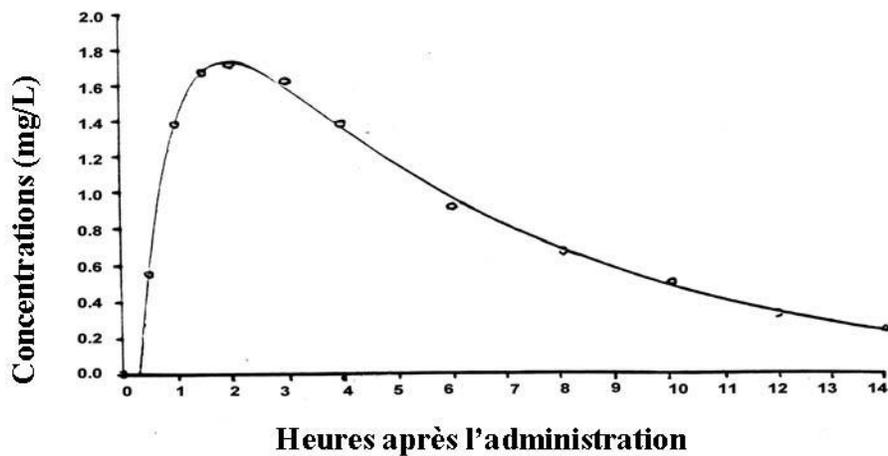


Figure 2 : Concentrations plasmatiques de clarithromycine (mg/L) en fonction du temps après l'administration orale d'une dose unique de 500 mg de clarithromycine.

### Doses multiples

Le tableau 21 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 deux fois par jour.

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

Légende : Clarithr. = clarithromycine; 14-OH = 14-OH-clarithromycine ; b.i.d. = deux fois par jour

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 deux fois par jour.

La figure 3 donne les courbes prévues pour la clarithromycine et la 14-OH-clarithromycine pour ce qui est de la concentration plasmatique moyenne en fonction du temps.

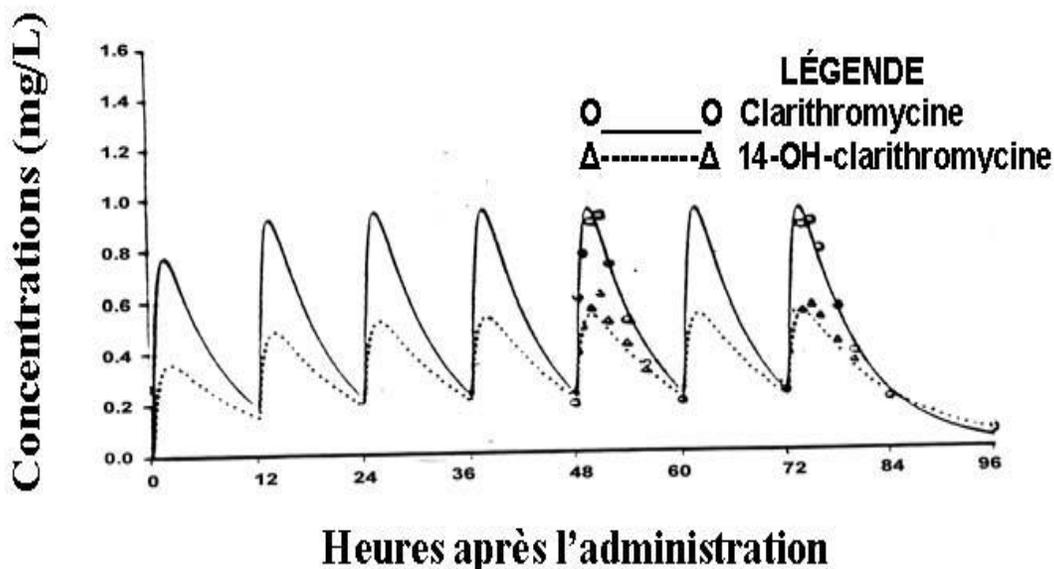


Figure 3 : Concentrations plasmatiques moyennes de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine en fonction du temps après sept doses de clarithromycine de 250 mg b.i.d. administrées par voie orale

À raison de 250 mg deux fois par jour, environ 20 % d'une dose 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 b.i.d. 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. De 5 à 10 % environ de la molécule mère passent 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 contrebalancée par une augmentation de la clairance rénale de la clarithromycine chez ces sujets par comparaison avec les 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, Reins et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique.

## MICROBIOLOGIE

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.

La clarithromycine est active *in vitro* contre divers microorganismes gram-positifs et gram-négatifs aérobies et anaérobies ainsi que contre la plupart des microorganismes du complexe *Mycobacterium avium* (MAC). Le résumé de l'activité *in vitro* de ce médicament se trouve au tableau 22.

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 *Mycobacterium avium* (MAC). On ne connaît pas l'importance clinique de cette activité contre le complexe *Mycobacterium avium* (MAC).

La gamme des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine ainsi que les CMI nécessaires pour inhiber 50 % (CMI<sub>50</sub>) et 90 % (CMI<sub>90</sub>) des bactéries se trouvent aux tableaux 23 et 24. La production de  $\beta$ -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 *Pseudomonas* et les autres bacilles gram-négatifs 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>	Complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) composé de : <i>Mycobacterium avium</i>  <i>Mycobacterium intracellulare</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR)	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Moraxella catarrhalis</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 22 à 24 plus loin).

Microorganismes gram-positifs aérobies	Microorganismes gram-négatifs aérobies	Microorganismes gram-positifs anaérobies	Microorganismes gram-négatifs anaérobies	<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 22**

**Sensibilité\* *in vitro* des souches de bactéries gram-positives et gram-négatives 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
<b>Gram-positifs</b>													
<i>Staphylococcus aureus</i> (souches résistantes à la méthicilline)	25	-	4	4	8	8	12	12	12	12	12	12	100
<i>Staphylococcus aureus</i> (souches sensibles à la méthicilline)	126	-	20	75	84	86	87	87	87	88	88	88	100
<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	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Gram-négatifs</b>													
<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-O-H-clarithromycine.

**Tableau 23 : Sensibilité *in vitro* de différentes bactéries à la 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 gonorrhoeae</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 chelonae</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>Bacterioides 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

**Tableau 24 : Sensibilité *in vitro* de différentes bactéries à la 14-OH-clarithromycine**

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 agalactiae</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 gonorrhoeae</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

### Épreuves de sensibilité à l'exception de *Mycobacteria*

#### Épreuves de dilution

On a recours à des méthodes quantitatives pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) d'un antimicrobien. Ces CMI permettent de connaître de façon approximative la sensibilité d'une bactérie à un antimicrobien. Il convient de déterminer les CMI à l'aide d'une méthode normalisée. Les méthodes normalisées se fondent sur la méthode par dilution<sup>21</sup> (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 25**.

<b>Tableau 25</b> <b>Critères d'interprétation de l'antibiogramme standard et des épreuves de dilution, à l'exception de <i>H. influenzae</i></b>		
	<b>Diamètre de la zone (mm)</b>	<b>Corrélation avec la CMI appropriée (mg/L)</b>
Sensible	≥ 18	≤ 2
Limite*	de 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.  
Nota : Ces critères et la définition respectent les normes du NCCLS.  
Documents M2-A6<sup>22</sup> et M100-S8<sup>23</sup>.

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 26**.

<b>Tableau 26</b> <b>Critères d'interprétation de l'antibiogramme standard et des épreuves de dilution contre <i>H. influenzae</i></b>		
	<b>Diamètre de la zone (mm)</b>	<b>Corrélation avec la CMI appropriée (mg/L)</b>
Sensible	≥ 13	≤ 8
Limite*	de 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.  
Nota : 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 cote est « limite », on doit considérer que le résultat est équivoque; si le microorganisme n'est pas très sensible à d'autres médicaments que l'on peut administrer en clinique, l'on doit reprendre l'épreuve de sensibilité. Lorsque l'on obtient cette cote, on peut utiliser la clarithromycine en clinique lorsque l'infection touche un organe ou un tissu où cet antibiotique se concentre ou dans les cas où de fortes doses peuvent être administrées. Cette catégorie constitue une zone tampon qui empêche que des facteurs techniques sans importance, s'ils ne sont pas bien contrôlés, n'entraînent des écarts importants dans l'interprétation des résultats.

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.

### Épreuves de diffusion

Les méthodes quantitatives qui demandent la mesure du diamètre de la zone d'inhibition permettent également de connaître de façon approximative la sensibilité d'une bactérie à un antimicrobien. Une telle méthode normalisée<sup>22</sup> demande l'utilisation d'un inoculum à concentrations normalisées. On utilise alors des disques de papier imprégnés de clarithromycine à 15 mcg pour évaluer la sensibilité du microorganisme à la clarithromycine.

Il convient d'interpréter les résultats de l'antibiogramme standard (effectué à l'aide d'un disque de 15 mcg de clarithromycine) conformément aux critères du tableau 25.

#### Épreuves de dilution normalisées

Les épreuves normalisées exigent l'utilisation de microorganismes témoins cultivés en laboratoire en vue du contrôle des aspects techniques de la procédure. La poudre de clarithromycine standard doit donner les résultats apparaissant au tableau 27.

<b>Tableau 27</b> <b>CMI de la poudre de clarithromycine standard</b>	
<b>Microorganismes</b>	<b>CMI (mcg/mL)</b>
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	de 0,12 à 0,5
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	de 4 à 16

#### Épreuves de diffusion normalisées

Comme c'est le cas des épreuves de dilution normalisées, les épreuves de diffusion normalisées exigent l'utilisation de microorganismes témoins cultivés en laboratoire. Le disque de 15 mcg de clarithromycine doit donner les résultats apparaissant au tableau 28.

<b>Tableau 28</b> <b>Diamètre de la zone d'inhibition avec un disque de 15 mcg de clarithromycine</b>	
<b>Microorganismes</b>	<b>Diamètre de la zone (mm)</b>
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	de 26 à 32
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	de 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 microorganismes du complexe *Mycobacterium avium* (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 *Mycobacterium avium* (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* (MAC)**

Les épreuves de diffusion et de dilution permettant de mesurer la sensibilité des bactéries gram-positives et gram-négatives 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 microorganismes 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.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

#### **Clarithromycine en comprimés, enrobés**

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 le tableau 29).

<b>Tableau 29</b>			
<b>DL<sub>50</sub> aiguës après l'administration de clarithromycine</b>			
<b>Espèce</b>	<b>Sexe</b>	<b>Voie</b>	<b>DL<sub>50</sub> (g/kg)</b>
Souris	M	PO	2,74
	F	PO	2,70
	M	SC	$> 5,0$
	F	SC	$> 5,0$
	M	IP	1,03
	F	IP	0,85
	M	IV	0,17
	F	IV	0,20
Rat	M	PO	3,47
	F	PO	2,70
	M	SC	$> 5,0$
	F	SC	$> 5,0$
	M	IP	6,69
	F	IP	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**

#### **Clarithromycine en comprimés, enrobés**

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.

#### **Rat**

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 secondaires 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 et des reins.

#### **Chien**

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 secondaire 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.

### **Singe**

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 secondaire 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 intra-oculaire. 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 (*single cells*) de l'estomac. Chez l'homme, la dose recommandée est de 500 à 1 000 mg/jour ou de 7,1 à 14,3 mg/kg/jour (pour une personne de 70 kg).

### **Toxicité chronique**

#### **Clarithromycine en comprimés, enrobés**

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 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 caecum, 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 caecum, 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 un 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 un 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 centro-lobulaires. 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.

### **Mutagénicité**

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.

Tous les essais 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 rats. 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/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse, dose qui est 17 fois moindre que la dose orale quotidienne maximale proposée chez l'être humain, soit 618 mg/m<sup>2</sup>.

### **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 extra-oculaire, changements que l'on peut déceler par de nombreuses méthodes de diagnostic. La baisse de la pression intra-oculaire 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. 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.
3. 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.
4. Bergeron MG, Bernier M, L'Ecuyer J. *In vitro* activity of clarithromycin and its 14-hydroxy-metabolite against 203 strains of *Hæmophilus influenzae*. *Infection* 1992;20(3):164-167.
5. Biehle J, Cavalieri SJ. *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium kansasii* to clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(9):2039-2041.
6. 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.
7. 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.
8. Dabernat H, Delmas C, Seguy M, Fourtillan JB, Girault J, Lareng MB. The activity of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite against *Hæmophilus influenzae*, determined by *in vitro* and serum bactericidal tests. *J Antimicrob Chemother* 1991;27:19-30.
9. Eliopoulos GM, Reizner E, Ferraro MJ, Moellering RC. Comparative *in vitro* activity of A-56268 (TE-031), a new macrolide antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 1988;21:671-675.
10. 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.
11. Fernandes PB, Hardy D, Bailer R, McDonald E, Pintar J, Ramer N, Swanson R, Gade E. Susceptibility testing of macrolides antibiotics against *Hæmophilus influenzae* and correlation of *in vitro* results with *in vivo* efficacy in a mouse septicemia model.

- Antimicrob Agents Chemother 1987;31:1243-1250.
12. 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.
  13. Guay DRP, Craft JC. Overview of the pharmacology of clarithromycin suspension in children and a comparison with that in adults. Pediat Infect Dis J 1993;12(12): S106-111.
  14. Hamilton-Miller JMT. *In vitro* activities of 14-, 15-, and 16-membered macrolides against Gram-positive cocci. J Antimicrob Chemother 1992;29:141-147.
  15. 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.
  16. Hardy DJ, Guay DRP, Jones RN. Clarithromycin, a Unique Macrolide. A Pharmacokinetic, Microbiological, and Clinical Overview. Diagn Microbiol Infect Dis 1992;15:39-53.
  17. 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.
  18. 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.
  19. Labenz J, O'Morain C. Eradication. Current Opinion in Gastroenterol. 1995;11(suppl.1):47-51.
  20. 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.
  21. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - 4<sup>e</sup> édition. Approved Standard NCCLS Document M7-A4, Vol. 17. No. 2, NCCLS, Wayne, PA, janvier, 1997.
  22. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - 6<sup>e</sup> édition. Approved Standard NCCLS Document M2-A6, Vol. 17, No. 1, NCCLS, Wayne, PA, janvier, 1997.
  23. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eight Informational Supplement, Approved Standard NCCLS Document M100-S8, Vol. 18, No. 1, NCCLS, Wayne, PA, janvier,

- 1998.
24. Piscitelli SC, Danziger LH, Rodvold KA. Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics. *Clin Pharm* 1992;11:137-152.
  25. 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.
  26. 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.
  27. Soll AH: Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *N Engl J Med*. 1990;322:909-916.
  28. Soll AH. Gastric, duodenal, and stress ulcer. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease: pathophysiology/diagnosis/management*. 5<sup>e</sup> édition. Volume 1. Philadelphia: WB Saunders Co., 1993:580-679.
  29. 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.
  30. Williams JD, Sefton AM. Comparison of macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl. C):11-26.
  31. BGP Pharma ULC, Biaxin BID, Biaxin XL, Biaxin, Monographie de Produit, Numéro de contrôle: 218738, date de révision : October 25, 2018.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT  
LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE  
VOTRE MÉDICAMENT**

**Pr SANDOZ CLARITHROMYCIN XL**

Clarithromycine en comprimés à libération prolongée, 500mg  
Norme Ph. Eur.

Lisez attentivement ce dépliant avant de commencer à utiliser Sandoz Clarithromycin XL et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme le dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur le médicament.

Discutez de votre trouble médical avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements sur Sandoz Clarithromycin XL.

**Mises en garde et précautions importantes**

- **Sandoz Clarithromycin XL ne doit pas être employé pendant la grossesse, surtout pas au cours des 3 premiers mois. Votre médecin pourrait vous prescrire Sandoz Clarithromycin XL 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 Sandoz Clarithromycin XL.**
- **Prendre Sandoz Clarithromycin XL 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 sert Sandoz Clarithromycin XL?:**

Sandoz Clarithromycin XL est utilisé dans le traitement de certaines infections causées par des bactéries, comme la pneumonie, la bronchite et les infections des sinus.

L'efficacité et l'innocuité de la clarithromycine en comprimés à libération prolongée, n'ont pas été établies dans le traitement d'autres infections pour lesquelles la clarithromycine comprimés enrobés ont été approuvés.

Les médicaments antibactériens comme Sandoz Clarithromycin XL traitent seulement les infections bactériennes, et pas les infections virales comme le rhume. Même si vous vous sentez mieux rapidement après le début du traitement, vous devez continuer à prendre Sandoz Clarithromycin XL exactement comme vous l'a recommandé le médecin. Un mauvais emploi ou une surutilisation de Sandoz Clarithromycin XL pourrait entraîner la prolifération de bactéries que Sandoz Clarithromycin XL ne tuera pas (résistance au médicament). Cela signifie que Sandoz Clarithromycin XL pourrait ne plus être efficace pour vous à l'avenir. Ne donnez pas votre médicament à d'autres personnes.

**Comment fonctionne Sandoz Clarithromycin XL:**

Sandoz Clarithromycin XL est un antibiotique qui tue des bactéries dans votre corps.

**Quels sont les ingrédients de Sandoz Clarithromycin XL:**

Ingrédient médicamenteux: clarithromycine

Ingrédients non médicamenteux: stéarate de calcium, silicium colloïdale anhydre, hydroxypropylcellulose,

hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, oxyde ferrique, glycérol dibéhénate, polyéthylène-glycol, polysorbate, povidone, acide stéarique, talc, dioxyde de titane et arôme de vanille.

**Les formes posologiques de Sandoz Clarithromycin XL sont les suivantes :**

Sandoz Clarithromycin XL : Comprimés / 500 mg

**N'utilisez pas Clarithromycin XL dans les cas suivants :**

- Vous êtes allergique à la clarithromycine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de Sandoz Clarithromycin XL.
- 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 ticagrélol (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), la dompéridone (pour les troubles gastro-intestinaux).
  - Le pimozide, l'ergotamine, la dihydroergotamine et la colchicine peuvent interagir avec Sandoz Clarithromycin XL, provoquant possiblement des battements de coeur irréguliers. Certains cas ont été fatals.
- Vous avez présenté des problèmes de foie après avoir pris Sandoz Clarithromycin XL 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 prévenir les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser le produit, adressez-vous à votre professionnel de la santé avant d'utiliser Sandoz Clarithromycin XL. Mentionnez toute condition ou tout problème de santé, dont ce qui suit.**

- 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 effets 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 présentez un trouble héréditaire d'intolérance au galactose, une déficience en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose et du galactose, puisque ce produit contient du lactose.
- 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. Sandoz Clarithromycin XL 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 le 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 que vous devez 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 ou 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 Sandoz Clarithromycin XL, ne conduisez pas et n'opérez pas de machines.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les autres produits que vous prenez, dont médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et médicaments de médecine douce.**

**Les médicaments suivants peuvent interagir avec Sandoz Clarithromycin XL:**

- 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 et la 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).
- Dompéridone (pour traiter les troubles gastro-intestinaux).
- 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, l'ibrutinib (pour traiter le cancer)..

#### **Comment prendre BIAXIN® XL :**

- Prenez Sandoz Clarithromycin XL avec de la nourriture.
- Avalez Sandoz Clarithromycin XL entier avec un verre d'eau.
- Ne pas casser, mâcher ou écraser les comprimés.

#### **Dose habituelle :**

La posologie usuelle chez l'adulte est de 2 comprimés à 500 mg (1000 mg), toutes les 24 heures, pendant 5, 7 ou 14 jours.

Les comprimés Sandoz Clarithromycin XL doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Il ne faut pas les croquer, les briser en morceaux ni les écraser.

#### **Surdosage :**

Les symptômes de surdosage avec Sandoz Clarithromycin XL sont les douleurs abdominales, les vomissements, les nausées et la diarrhée.

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même si vous ne présentez aucun symptôme.

#### **Dose oubliée :**

- Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rappelez.
- S'il est presque l'heure de 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 Sandoz Clarithromycin XL?

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

Les effets secondaires comprennent :

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

Si vous constatez la présence de résidus de comprimés dans vos selles, communiquez avec votre médecin car il pourrait vous recommander de prendre la clarithromycine sous une autre forme, surtout si vous avez certains troubles intestinaux.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Peu fréquent</b> Réactions allergiques : démangeaisons, 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 Clostridium difficile (inflammation des intestins) : grave diarrhée (sanguinolente 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 ou un effet secondaire gênant qui ne figure pas sur la liste précitée ou qui s'aggrave au point de vous nuire lorsque vous vaquez à vos activités quotidiennes, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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 :

Sandoz Clarithromycin XL doit être conservé entre 15 et 30 °C dans un contenant fermé hermétiquement. Protéger de la lumière.

Garder Sandoz Clarithromycin XL hors de la portée et de la vue des enfants

### Si vous voulez de plus amples renseignements à propos de Sandoz Clarithromycin XL :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); le site Web du fabricant ([www.sandoz.ca](http://www.sandoz.ca)), ou en communiquant avec Sandoz Canada Inc., au: 1-800-361-3062

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :  
 110 Rue de Lauzon  
 Boucherville, (QC), Canada  
 J4B 1E6

ou par courriel à :  
[medinfo@sandoz.com](mailto:medinfo@sandoz.com)

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 19 décembre 2018