

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrDom-CLARITHROMYCIN
Comprimés de clarithromycine, USP (enrobés)
500 mg

Antibiotique

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

DOMINION PHARMACAL
6111 Avenue Royalmount., Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

**Date de révision:
15 mars 2019**

Numéro de contrôle: 225425

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	35
SURDOSAGE	37
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	38
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	42
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	42
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	43
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	43
ESSAIS CLINIQUES.....	45
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	55
MICROBIOLOGIE	60
TOXICOLOGIE	68
RÉFÉRENCES	75
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	80

PrDom-CLARITHROMYCIN
Comprimés de clarithromycine, USP (enrobés)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimés enrobés à 500 mg	Amidon pré-gélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hypromellose, laque d'aluminium jaune de quinoléine, polydextrose, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium, talc et triacétine.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Dom-CLARITHROMYCIN (clarithromycine en comprimés) 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

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

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

Infections des voies respiratoires inférieures

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

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

Infections sans complications de la peau et des annexes cutanées

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

Infections mycobactériennes

Dom-CLARITHROMYCIN est indiqué dans la prophylaxie des infections disséminées à MAC (complexe *Mycobacterium avium*) chez les patients atteints d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) à un stade avancé, ainsi que dans le traitement des infections mycobactériennes disséminées à *Mycobacterium avium* (*M. avium*) et à *Mycobacterium intracellulare* (*M. intracellulare*) (voir ÉTUDES CLINIQUES, Infections mycobactériennes).

Éradication de *Helicobacter pylori*

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

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

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

Pédiatrie (12 à 18 ans)

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

Gériatrie (> 65 ans)

Il faut envisager d'ajuster la posologie chez les patients âgés qui présentent une insuffisance rénale grave. Pour un bref exposé à ce sujet, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées.

CONTRE-INDICATIONS

Dom-CLARITHROMYCIN (clarithromycine en comprimés), est contre-indiqués :

- 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, Considération 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 9*).

- 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 9*).
- en association avec des alcaloïdes de l'ergot (p. ex., l'ergotamine ou la dihydroergotamine) en raison d'un risque d'intoxication par l'ergot (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 9*).

- en administration concomitante avec le midazolam **oral** (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 9*).
- 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 9*).
- 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.

Patients infectés par le VIH

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

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 sulfonylurées) et (ou) d'insuline peut entraîner une importante hypoglycémie. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 9).

Anticoagulants oraux

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 9).

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 9).

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 9).

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 9).

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 (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 9).

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 terfénadine 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 pseudomembraneuse, 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 exanthémateuse aiguë généralisée [PEAG], syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et syndrome DRESS [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).

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

Susceptibilité/résistance

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

En raison de l'émergence de la résistance de *Streptococcus pneumoniae*, de *Staphylococcus aureus* et de *Streptococcus pyogenes* aux macrolides, il est important d'effectuer des épreuves de susceptibilité lorsqu'on prescrit de la clarithromycine pour traiter la pneumonie extra-hospitalière et des infections sans complications de la peau et des annexes cutanées.

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

Résistance aux antibiotiques et éradication de *Helicobacter pylori*

L'utilisation d'un traitement antimicrobien, comme la clarithromycine, pour traiter l'infection à *H. pylori* peut favoriser la prolifération d'organismes résistant au médicament.

Trithérapie avec l'oméprazole

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

Populations particulières

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 1 000 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 1 000 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.

Pédiatrie (12 à 18 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 INDÉSIRABLES

Aperçu des effets secondaires du médicament

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

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

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.

Patients présentant des infections respiratoires ou cutanées

Le tableau 1 fournit une liste des effets secondaires signalés au cours des études cliniques ou dans le cadre de la pharmacovigilance postcommercialisation. Les effets secondaires signalés dans le cadre de la pharmacovigilance postcommercialisation peuvent inclure des patients traités pour diverses infections et ne sont pas limités aux patients présentant des infections respiratoires ou cutanées.

Tableau 1 : Réactions indésirables/effets secondaires du médicament chez des patients présentant des infections respiratoires ou cutanées ou d'autres infections traitées par la clarithromycine

Système organique	Réaction indésirable/effet secondaire
Troubles généraux et atteintes au point d'administration	Asthénie Douleurs Douleurs thoraciques
Infections et infestations	Infection Colite pseudo-membraneuse Candidose Rhinite Pharyngite Candidose vaginale Infection vaginale
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	Douleurs au dos Myalgie
Investigations	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques
Troubles cardiovasculaires*	Prolongation de l'intervalle QT Tachycardie ventriculaire <i>Torsades de pointes</i>
Troubles gastro-intestinaux	Constipation Flatulence Xérostomie (sécheresse de la bouche) Glossite Stomatite Troubles gastro-intestinaux Coloration anormale de la langue Coloration anormale des dents Pancréatite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie Hypoglycémie**
Troubles hépatobiliaires	Hépatomégalie Dysfonctionnement hépatique Hépatite Hépatite cholestatique Jaunisse (cholestatique et hépatocellulaire) Insuffisance hépatique***
Troubles du système nerveux	Étourdissements Somnolence Convulsion Parosmie Dysgueusie Aguésie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges Acouphènes Troubles auditifs Surdité****
Troubles psychiatriques	Nervosité Anxiété Insomnie Cauchemars Dépression

Système organique	Réaction indésirable/effet secondaire
	Confusion Désorientation Dépersonnalisation Hallucinations Psychose
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux Dyspnée Asthme
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Cas de réactions cutanées graves (p. ex., pustulose exanthématique aiguë généralisée [PEAG] Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique Éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques[DRESS]) Prurit Éruption cutanée Hypersudation Urticaire
Troubles du système immunitaire	Anaphylaxie <i>Myasthenia gravis</i>
Troubles oculaires	Troubles de la vue Conjonctivite
Troubles rénaux et urinaires	Hématurie Néphrite interstitielle
Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires	Dysménorrhée
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Éosinophilie Anémie Leucopénie Thrombocythémie Thrombocytopénie

* 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*.

** On a signalé des cas d'hypoglycémie, dont certains sont survenus chez des patients qui prenaient en même temps des hypoglycémifiants oraux ou de l'insuline.

*** 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.

**** On a signalé des cas de perte de l'ouïe, habituellement réversible après l'abandon du traitement, chez des patients recevant de la clarithromycine.

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

Valeurs de laboratoire anormales

Les valeurs de laboratoire anormales pouvant avoir une signification clinique et signalées au cours des études cliniques ou dans le cadre de la pharmacovigilance postcommercialisation sont présentées au tableau 2.

Tableau 2 : Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang chez des patients présentant des infections respiratoires ou cutanées et traités par la clarithromycine

Système organique	Valeurs de laboratoire	Fréquence
Investigations	Élévation de l'alanine aminotransférase Élévation de l'aspartate aminotransférase Élévation de la gamma-glutamyltransférase Élévation de la phosphatase alcaline sérique Élévation du lactate déshydrogénase sérique Élévation de la bilirubine sérique Élévation de la créatinine sérique Réduction de la numération leucocytaire	Rare (< 1 %)
	Prolongation du temps de prothrombine Élévation de l'azote uréique du sang	1 % 4 %

Patients présentant des infections mycobactériennes

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

Prophylaxie

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

Tableau 3 : Pourcentage des effets secondaires* chez des patients adultes immunodéprimés recevant la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe *M. avium*

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

* Comprend les effets possiblement ou probablement liés au médicament à l'étude et exclut les effets résultant d'atteintes concomitantes.

‡ Effets secondaires dont l'incidence est ≥ 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

Valeurs de laboratoire anormales

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

Tableau 4 : Pourcentage des patients(*) immunodéprimés recevant la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe *M. avium* chez qui les résultats des épreuves de laboratoire étaient en dehors des valeurs extrêmes

Système organique	Valeurs de laboratoire	Clarithromycine à 500 mg b.i.d.		Placebo	
Investigations	Réduction du taux d'hémoglobine < 8 g/dL	4/118	3 %	5/103	5 %
	Réduction du nombre de plaquettes < 50 x 10 ⁹ /L	11/249	4 %	12/250	5 %
	Réduction de la numération leucocytaire < 1 x 10 ⁹ /L	2/103	4 %	0/95	0 %
	Élévation de l'aspartate aminotransférase > 5 x LSN	7/196	4 %	5/208	2 %
	Élévation de l'alanine aminotransférase > 5 x LSN	6/217	3 %	4/232	2 %
	Élévation de la phosphatase alcaline sérique > 5 x LSN	5/220	2 %	5/218	2 %

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

Légende : b.i.d. = deux fois par jour; LSN = Limite supérieure de la normale

Traitement des patients présentant des infections mycobactériennes

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

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

L'incidence des effets secondaires a été plus élevée chez les patients prenant une dose quotidienne totale de 4 000 mg que chez les patients prenant des doses inférieures (Tableau 5).

Tableau 5 : Pourcentage des effets secondaires* chez des patients adultes immunodéprimés traités par la clarithromycine pour une infection mycobactérienne

Données présentées en fonction de la dose quotidienne totale au moment où l'effet est survenu				
Système organique	Effet secondaire	1 000 mg (n = 463)	2 000 mg (n = 516)	4 000 mg (n = 87)
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	11 %	16 %	40 %
	Vomissements	7 %	9 %	24 %
	Douleurs abdominales	5 %	7 %	20 %
	Diarrhée	4 %	6 %	17 %
	Flatulence	1 %	2 %	7 %
	Constipation	1 %	< 1 %	5 %
	Xérostomie	< 1 %	0 %	5 %
Troubles du système nerveux	Dysgueusie	6 %	7 %	29 %
	Céphalées	2 %	2 %	7 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption cutanée	4 %	3 %	2 %
Investigations	Élévation de l'aspartate aminotransférase	2 %	2 %	11 %
	Élévation de l'alanine aminotransférase	1 %	1 %	9 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée	< 1 %	< 1 %	7 %
Troubles psychiatriques	Insomnie	< 1 %	< 1 %	6 %
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Troubles de l'ouïe**	3 %	2 %	5 %

* Effets secondaires que l'on juge liés à l'étude de manière certaine, probable, possible ou éloignée.

** Comprendent la surdité, les troubles auditifs, la surdité partielle transitoire et (ou) les acouphènes.

n = Nombre de cas signalés

Valeurs de laboratoire anormales

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

Tableau 6 : Pourcentage des adultes immunodéprimés traités par la clarithromycine pour une infection mycobactériennes qui ont présenté, en cours de traitement, des valeurs de laboratoire très anormales

Données présentées en fonction de la dose quotidienne totale					
Système organique	Valeurs de laboratoire	Résultat très anormal	1 000 mg	2 000 mg	4 000 mg
Investigations	Élévation de l'aspartate aminotransférase	> 5 x LSN	3 %	2 %	4 %
	Élévation de l'alanine aminotransférase	> 5 x LSN	2 %	2 %	7 %
	Réduction du nombre de plaquettes	< 50 x 10 ⁹ /L	2 %	2 %	4 %
	Réduction de la numération leucocytaire	< 1 x 10 ⁹ /L	0 %	2 %	0 %
	Élévation de l'azote uréique du sang	> 50 mg/dL	< 1 %	< 1 %	4 %

Légende : LSN = Limite supérieure de la normale

Patients présentant une infection à *Helicobacter pylori*

Trithérapie : clarithromycine/oméprazole/amoxicilline

Le tableau 7 présente un résumé de l'incidence des effets secondaires liés au médicament par système organique.

Tableau 7 : Résumé de l'incidence des effets secondaires liés au médicament par système organique

Système organique	Patients présentant des effets secondaires liés au médicament (% des patients traités)*	
	Oméprazole + Clarithromycine + Amoxicilline (n = 137)	Oméprazole + Clarithromycine (n = 130)
Troubles gastro-intestinaux	24 (18 %)	21 (16 %)
Troubles généraux et atteintes au point d'administration	5 (4 %)	0 (0 %)
Troubles du système nerveux	15 (11 %)	30 (23 %)
Troubles cardiovasculaires	0 (0 %)	1 (1 %)
Investigations	9 (7 %)	0 (0 %)
Infections et infestations	1 (1 %)	1 (1 %)
Troubles hépatobiliaires	2 (1 %)	0 (0 %)
Troubles psychiatriques	1 (1 %)	1 (1 %)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	1 (1 %)	2 (2 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	1 (1 %)	0 (0 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	3 (2 %)	1 (1 %)
Troubles oculaires	0 (0 %)	1 (1 %)

Système organique	Patients présentant des effets secondaires liés au médicament (% des patients traités)*	
	Oméprazole + Clarithromycine + Amoxicilline (n = 137)	Oméprazole + Clarithromycine (n = 130)
Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires	1 (1 %)	0 (0 %)

* Les patients qui présentaient plus d'un type d'effets secondaires dans un même système organique ne sont comptés qu'une seule fois dans le total de cette catégorie.

Remarque : Il existe une différence statistique (Test de Fisher : 2 x 2, $p = 0,009$) entre l'oméprazole + la clarithromycine + l'amoxicilline (11 %) *versus* l'oméprazole + la clarithromycine (23 %) en ce qui concerne les troubles du système nerveux.

Effets secondaires moins courants de comprimés de clarithromycine durant les études cliniques (< 1 %)

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : éosinophilie et neutropénie

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale

Troubles généraux et atteintes au point d'administration : douleur thoracique, frissons, fatigue, grippe et malaise

Troubles hépatobiliaires : cholestase, élévation de la gamma-glutamyltransférase et hépatite

Investigations : élévation de la phosphatase alcaline sérique et élévation du lactate déshydrogénase sérique

D'autres effets secondaires ont également été observés chez des populations différentes de patients et dans le cadre de la pharmacovigilance postcommercialisation (*voir* EFFETS SECONDAIRES, Effets secondaires du médicament durant les études cliniques, Tableau 1).

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 postcommercialisation pour toutes les présentations de la clarithromycine.

Tableau 8 : Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Système organique	Effet secondaire
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie
Troubles cardiaques ¹	Fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, extrasystoles, palpitations, <i>torsades de pointes</i> , fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Surdité, troubles de l'ou�ie, perte de l'ou�ie ² , 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 ³ , hépatite, hépatite cholestatique, jaunisse (cholestatique et hépatocellulaire)
Troubles du système immunitaire	Ed�me de Quincke (angio-œdème), réaction anaphylactique, réaction anaphylacto�ide, anaphylaxie, hypersensibilité, <i>Myasthenia gravis</i>
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) ⁴ , augmentation des taux d'enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique, prolongation du temps de prothrombine ⁴ , anomalie de la couleur de l'urine ⁵
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, diminution de l'appétit
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	Raideur musculosquelettique, myalgie, myopathie, rhabdomyolyse ⁶
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
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Cas de réactions cutanées graves (p. ex., pustulose exanth�mateuse aiguë généralisée [PEAG], Syndrome de Stevens-Johnson, Nécrolyse épidermique toxique, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques [DRESS]), acné, dermatite bulleuse, purpura de Henoch-Schn�lein, hypersudation, prurit, éruptions cutanées, urticaire

Système organique	Effet secondaire
Troubles vasculaires	Hémorragie ⁴ , 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., l'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 contre-indiquée ou devrait être évitée (*voir* Tableau 9).

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 9. Les médicaments énumérés dans ce tableau sont classés d'après des

études de cas, des études cliniques ou des interactions potentielles en raison du mécanisme d'interaction attendu.

Tableau 9 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine

Médicaments concomitants	Réf.	Effet	Commentaire clinique
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 <i>torsades de pointes</i> (voir CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>Dans une étude portant sur 14 volontaires sains, l'administration concomitante de la clarithromycine en comprimés 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 < 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 1 000 mg par jour et des inhibiteurs de la protéase.</p>

Médicaments concomitants	Réf.	Effet	Commentaire clinique
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. 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.
Inhibiteurs calciques (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 <i>torsades de pointes</i> . Des effets semblables ont été signalés chez des patients recevant la clarithromycine et le pimozide en association (<i>voir CONTRE-INDICATIONS</i>).
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 (<i>voir CONTRE-INDICATIONS</i>).

Médicaments concomitants	Réf.	Effet	Commentaire clinique
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 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 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	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. On a constaté une augmentation des concentrations sériques de digoxine chez des patients recevant à la fois la clarithromycine en comprimés et de la digoxine. 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.
Disopyramide/Quinidine	É	↑ des concentrations de disopyramide, qui a eu pour effet de provoquer la fibrillation ventriculaire et de prolonger l'intervalle QT (rarement signalés) <i>Torsades de pointes</i>	On a signalé, mais de façon peu fréquente, une élévation des concentrations plasmatiques de disopyramide, ce qui a eu pour effet de provoquer la fibrillation ventriculaire et de prolonger l'intervalle QT, lorsque l'on administre ce médicament avec la clarithromycine. Dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation, on a signalé des cas de <i>torsades de pointes</i> 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. Il faut aussi surveiller les concentrations sériques de ces médicaments durant l'administration de la clarithromycine. 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.

Médicaments concomitants	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Dompéridone	É, P	↑ des concentrations de dompéridone, entraînant une prolongation de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques	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 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.
Alcaloïdes de l'ergot 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. Comme la 14-OH-clarithromycine est moins active contre le complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), l'activité globale contre cet agent pathogène peut être altérée; on devrait donc envisager des solutions de rechange à la clarithromycine pour traiter les infections à MAC.
Fluconazole	ÉC	↑ de la C _{min} 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 _{min} et l'ASC moyennes de la clarithromycine à l'état d'équilibre de 33 % et de 18 %, respectivement. L'administration concomitante de fluconazole n'a pas influé de façon significative sur les concentrations de 14-OH-clarithromycine à l'état d'équilibre. Aucun ajustement de la dose de clarithromycine n'est nécessaire.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase Lovastatine/Simvastatine	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'HMG-CoA réductase).

Médicaments concomitants	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Atorvastatine Rosuvastatine	É		<p>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.</p> <p>Des précautions s'imposent lorsque l'on prescrit la clarithromycine à des patients traités par une statine. Dans les cas où l'emploi concomitant de clarithromycine et d'une statine ne peut être évité, il est recommandé de prescrire la dose la plus faible possible de statine. L'utilisation d'une statine 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 l'itraconazole et la 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_{max} et de l'ASC₀₋₂₄ 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_{max}, l'ASC₀₋₂₄ et la T_{1/2} ont augmenté de 30, de 89 et de 34 %, respectivement) par suite de l'administration concomitante avec la clarithromycine. Le pH gastrique moyen sur 24 heures était de 5,2 lorsque l'oméprazole était administré seul et de 5,7 lorsque ce médicament était administré avec la clarithromycine.</p> <p>L'administration d'oméprazole fait augmenter, quoique dans une moindre mesure, les concentrations sériques de clarithromycine.</p> <p>L'administration d'oméprazole fait également augmenter les concentrations de clarithromycine dans les tissus et le mucus.</p>
Anticoagulants oraux Warfarine/	É	↑ de l'effet anticoagulant	Des rapports indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et d'anticoagulants oraux augmente l'effet anticoagulant de ces derniers. On doit donc

Médicaments concomitants	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Acénocoumarol			<p>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 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 (<i>voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Utilisation de la clarithromycine avec d'autres médicaments, Anticoagulants oraux</i>).</p>
Hypoglycémiant oraux (p. ex., insuline)	É P	Hypoglycémie	L'administration concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiant oraux (comme les sulfonyles) et (ou) d'insuline peut entraîner une importante hypoglycémie. Avec certains hypoglycémiant comme le natéglinide, 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.
Inhibiteurs de la phosphodiesterase (p. ex., sildénafil, tadalafil, vardénafil)	P	↑ de l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiesterase	Le sildénafil, la tadalafil et le vardénafil 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 sildénafil, du tadalafil ou du vardénafil entraînerait vraisemblablement une augmentation de l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiesterase. On doit envisager une diminution des doses de sildénafil, de tadalafil et de vardénafil lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec la clarithromycine.
Rifabutine	É	↓ de la clarithromycine ↑ de la rifabutine	<p>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.</p> <p>L'administration concomitante de clarithromycine et de rifabutine dans le traitement des infections à MAC a entraîné des cas d'uvéite associée à la rifabutine.</p> <p>Durant une étude cas-témoins chez des patients atteints de sida, l'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine a entraîné une réduction de 50 % approximativement des concentrations sériques de clarithromycine, une augmentation de 77 %</p>

Médicaments concomitants	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			<p>approximativement de l'aire sous la courbe concentrations plasmatiques-temps de la rifabutine et une augmentation de 236 % de l'aire sous la courbe concentrations plasmatiques-temps du métabolite actif de la rifabutine. L'augmentation des concentrations de rifabutine et (ou) de son métabolite ont contribué à la survenue d'une uvéite (l'incidence de l'uvéite était de 14 % chez les patients pesant plus de 65 kg, de 45 % chez les patients pesant entre 55 et 65 kg et de 64 % chez les patients pesant moins de 55 kg).</p>
Ritonavir/Indinavir	ÉC	<p>↑ de la C_{max}, de la C_{min}, et de l'ASC de la clarithromycine</p> <p>↑ de l'ASC de l'indinavir</p> <p>↑ de l'ASC de la clarithromycine</p>	<p>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_{max} de la clarithromycine a augmenté de 31 %, la C_{min} de 182 % et l'ASC de 77 %. On a également noté une inhibition presque complète de la formation du métabolite 14-[R]-hydroxy-clarithromycine. Étant donné 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 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_{max} du saquinavir</p> <p>↑ 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_{max} du saquinavir à l'état d'équilibre, qui étaient 177 % (108-269 %) et 187 % (105-300 %) plus élevées qu'avec</p>

Médicaments concomitants	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			<p>l'administration de saquinavir seulement. L'ASC et la C_{max} de la clarithromycine étaient approximativement 40 % plus élevées qu'avec l'administration de clarithromycine seulement (clarithromycine : ↑ de l'ASC de 45 % [17-81 %] et ↑ de la C_{max} de 39 % [10-76 %]; 14-OH-clarithromycine : ↓ de l'ASC de 24 % [5-40 %] et ↓ de la C_{max} de 34 % [14-50 %]).</p> <p>Un allongement de l'intervalle QTc a été signalé chez des patients prenant du saquinavir en même temps que du ritonavir, ainsi que chez des patients prenant de la clarithromycine. L'administration concomitante de saquinavir et de clarithromycine est contre-indiquée (<i>voir CONTRE-INDICATIONS</i>).</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 traitement sont à la limite supérieure des concentrations thérapeutiques.</p>
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 passe 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.
<p>Triazolobenzodiazépines (p. ex., triazolam, alprazolam)</p> <p>Autres benzodiazépines semblables (p. ex., midazolam)</p>	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 (<i>voir CONTRE-INDICATIONS</i>). 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 oromucuseuse et la clarithromycine.

Médicaments concomitants	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			<p>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.</p> <p>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.</p>
Zidovudine	É	↓ potentielle des concentrations de zidovudine	L'administration orale simultanée de la clarithromycine en comprimés 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 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.
Autres médicaments métabolisés par la CYP3A (p. ex., alfentanil, bromocriptine, cilostazol, méthylprednisolone, vinblastine)	É, P	↑ potentielle des concentrations sériques	<p>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.</p> <p>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.</p>
Autres médicaments métabolisés par des isoformes du cytochrome P450 autres que la CYP3A (p. ex., hexobarbital, phénytoïne et valproate)	É, P	Modification potentielle des concentrations sériques	<p>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.</p> <p>Les concentrations sériques de ces médicaments doivent être surveillées étroitement chez les patients qui reçoivent en concomitance de l'érythromycine ou de la clarithromycine.</p>

Médicaments concomitants	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Autres médicaments inducteurs du cytochrome P450 (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 commercialisé au Canada.

Traitement d'association avec l'oméprazole et (ou) l'amoxicilline

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

Interactions médicament-aliment

Dom-CLARITHROMYCIN (clarithromycine en comprimés) peut être administré avec ou sans 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

Dom-CLARITHROMYCIN (clarithromycine en comprimés) peut être administré avec ou sans 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 Dom-CLARITHROMYCIN 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-INDICATION).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Infections respiratoires ou cutanées de l'adulte

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

Tableau 10 : Guide posologique chez l'adulte

Infection	Posologie (b.i.d.)	Durée
Voies respiratoires supérieures Pharyngite et amygdalite Sinusite maxillaire aiguë	250-500 mg 250 mg 500 mg	10 jours de 7 à 14 jours
Voies respiratoires inférieures Surinfection bactérienne de bronchite chronique et pneumonie	250-500 mg 250-500 mg	de 7 à 14 jours
Infections sans complications de la peau et des annexes cutanées	250 mg	de 7 à 14 jours

Légende : b.i.d. = deux fois par jour

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

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

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une grave insuffisance rénale (clairance de la créatinine est < 30 mL/min), la posologie de Dom-CLARITHROMYCIN doit être réduite de moitié, soit 250 mg

une fois par jour ou 250 mg deux fois par jour dans le cas d'infections plus graves. On ne doit pas poursuivre le traitement au-delà de 14 jours chez ces patients. L'innocuité et l'efficacité d'une dose de 500 mg de clarithromycine n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

Insuffisance hépatique

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. Dans les cas d'insuffisance hépatique sans insuffisance rénale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de la clarithromycine.

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

Éradication de *Helicobacter pylori*

Trithérapie : Dom-CLARITHROMYCIN/oméprazole/amoxicilline

Le schéma thérapeutique suivant est recommandé : clarithromycine à 500 mg deux fois par jour en association avec l'oméprazole à 20 mg une fois par jour et l'amoxicilline à 1 000 mg deux fois par jour pendant 10 jours (*voir* ÉTUDES CLINIQUES, Éradication de *Helicobacter pylori*, Trithérapie : clarithromycine/oméprazole/amoxicilline).

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

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

Infections mycobactériennes de l'adulte

Prophylaxie

La posologie recommandée de Dom-CLARITHROMYCIN dans la prophylaxie des infections disséminées à MAC (complexe *Mycobacterium avium*) est de 500 mg deux fois par jour.

Traitement

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

La posologie recommandée de clarithromycine pour le traitement des infections mycobactériennes chez l'adulte est de 500 mg deux fois par jour.

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

Insuffisance rénale

D'après une étude réalisée avec la clarithromycine en comprimés, 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 \geq 80 mL/min). La Cmax 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 Cmax 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 Dom-CLARITHROMYCIN chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée.

Insuffisance hépatique

D'après des études réalisées avec la clarithromycine en comprimés, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de Dom-CLARITHROMYCIN 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 Dom-CLARITHROMYCIN, il doit la prendre dès que possible, puis suivre la posologie normale. Le patient ne doit pas prendre deux doses à la fois.

Administration

Dom-CLARITHROMYCIN peut être administré avec ou sans nourriture.

SURDOSAGE

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

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 délai 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.

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

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Généralités

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

Pharmacodynamique

Éradication de *H. pylori*

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

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

Pharmacocinétique

Un résumé de la valeur des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de clarithromycine en comprimés enrobés est présenté au tableau 11. Pour plus de renseignements, voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique.

Tableau 11 : Résumé de la valeur des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de clarithromycine en comprimés enrobés

Dose unique*	C _{max} (mg/L)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	ASC 0-t (mg·h/L)
250 mg Moyenne	1	1,5	2,7	5,47
500 mg Moyenne	1,77	2,2	--	11,66
Doses multiples**				
250 mg b.i.d. Moyenne	1	--	3 à 4	6,34
500 mg b.i.d. Moyenne	3,38	2,1	5 à 7	44,19

* Dose unique (voir les tableaux 24 & 25)

** Doses multiples (voir les tableaux 25)

Légende : b.i.d. = deux fois par jour

Absorption

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

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

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

Patients adultes infectés par le VIH

Les concentrations de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine à l'état d'équilibre suivant l'administration de doses de 500 mg de clarithromycine b.i.d. à des adultes infectés par le VIH se sont révélées semblables à celles que l'on observe chez des volontaires sains. Cependant, aux doses

plus élevées de clarithromycine, doses susceptibles d'être nécessaires au traitement des infections mycobactériennes, les concentrations de clarithromycine peuvent être beaucoup plus élevées que celles que l'on obtient à la dose de 500 mg. Chez des adultes infectés par le VIH et prenant 2 000 mg de clarithromycine par jour en deux prises fractionnées, les concentrations maximales de clarithromycine à l'état d'équilibre ont varié entre 5 et 10 mg/L. Des concentrations maximales pouvant atteindre 27 mg/L ont également été observées chez des adultes infectés par le VIH et prenant 4 000 mg de clarithromycine en comprimés par jour en deux prises fractionnées.

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

Clarithromycine et oméprazole

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

Distribution

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

Tableau 12 : Concentrations tissulaires et sériques représentatives de la clarithromycine après l'administration de 250 mg b.i.d. de clarithromycine en comprimés enrobés

Tissu	Concentrations	
	Tissulaires (mcg/g)	Sériques (mg/L)
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 variante 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

Enfants

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

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 Dom-CLARITHROMYCIN 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

Entreposer les comprimés enrobés entre 15 °C et 25 °C dans un contenant fermé hermétiquement. Craint la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

500 mg : Chaque comprimé enrobé, de couleur jaunâtre, de forme ovale et biconvexe, portant l'inscription du logo "CL" d'un côté et "500" de l'autre, contient 500 mg de clarithromycine pour administration orale ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, hypromellose, laque d'aluminium jaune de quinoléine, polydextrose, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium, talc et triacétine. Ils sont disponibles en bouteilles PEHD de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

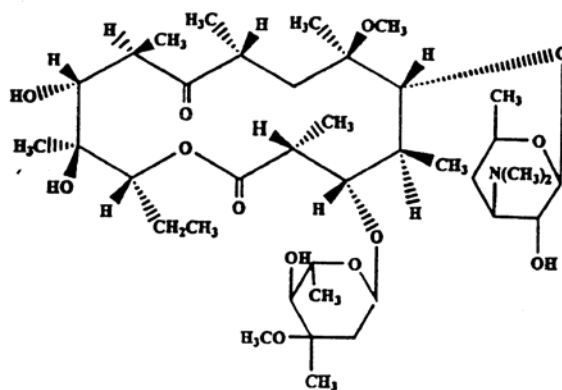
Dénomination commune : Clarithromycine

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

Formule moléculaire : C₃₈H₆₉NO₁₃

Masse moléculaire : 747,96 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Description : La clarithromycine est une poudre cristalline dont la couleur varie de blanc à blanc cassé.

Solubilité : Elle est légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'acétonitrile et presque insoluble dans l'eau.

pKa : Le pKa de la clarithromycine est de 8,48

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

Coefficient de partage : 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.

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

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité de comprimés Dom-CLARITHROMYCIN à 500 mg a été réalisée. Les données pharmacocinétiques et de biodisponibilité ont été mesurées chez 40 volontaires sous conditions de jeûne et d'alimentation. Les résultats sont résumés dans les tableaux ci-dessus :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Étude à dose unique, randomisée, 2 bras, sous conditions de jeûne
Clarithromycine (1 x 500 mg)
De données mesurées

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)		Ratio (%) des moyennes géométriques
	Dom--CLARITHROMYCIN comprimés de 500 mg	Biaxin ^{MD} * BID comprimés de 500 mg	
ASC _{0-T} (ng.h/mL)	17265,0 19190,1 (54,0)	16936,1 18733,4 (47,3)	101,94
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	17890,0 19943,7 (55,2)	17869,9 19729,0 (47,0)	100,11
C _{max} (ng/mL)	2201,8 2417,5 (46,2)	2125,4 2381,2 (47,9)	103,6
T _{max} * (h)	2,28 (31,2)	2,03 (31,1)	----
T _{1/2} ** (h)	4,85 (20,1)	5,33 (41,0)	----

* Les laboratoires Abbott inc., (Saint Laurent, Québec) acheté au Canada.

** Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Conclusion

L'objectif de la présente étude était de déterminer la bioéquivalence entre les comprimés de Dom-CLARITHROMYCIN à 500 mg de Dominion Pharmacal et les comprimés BIAXIN^{MD} à 500 mg sous conditions de jeûne. La moyenne relative du test par rapport à la formulation de référence pour C_{max} était comprise entre 80 et 125% pour les données mesurées et les données corrigées à la puissance. En outre, l'intervalle de confiance à 90% de la moyenne relative du test par rapport à la formulation de référence pour l'ASC_T se situait dans les limites d'acceptation de 80 à 125% pour les données mesurées et les données corrigées à la puissance.

Par conséquent, la formulation test (comprimés de Dom-CLARITHROMYCIN à 500 mg, Dominion Pharmacal, Québec, Canada) est jugée bioéquivalente à la formulation de référence (comprimés BIAXIN^{MD} à 500 mg, BGP Pharma ULC, Ontario, Canada) sur la base de paramètres C_{max} et l'ASC.

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

**Étude à dose unique, randomisée, 2 bras, sous conditions d'alimentation
clarithromycine (1 x 500 mg)
De données mesurées**

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne Arithmétique (CV%)		Ratio (%) des moyennes géométriques
	Dom-Clarithromycin comprimés de 500 mg	Biaxin®* BID comprimés de 500 mg	
ASC _{0-T} (ng.h/mL)	11897,6 13030,7 (40,6)	12809,2 13513,3 (31,7)	92,88
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	12259,3 13381,4 (40,2)	13181,9 13881,9 (31,3)	93
C _{max} (ng/mL)	2009,0 2180,1 (38,1)	2154,3 2310,0 (34,0)	93,25
T _{max} * (h)	1,50 (21,1)	1,50 (46,4)	----
T _{1/2} ** (h)	4,36 (16,5)	4,37 (17,5)	----

* Les laboratoires Abbott inc., (Saint Laurent, Québec) acheté au Canada.

** Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Conclusion

L'objectif de la présente étude était de déterminer la bioéquivalence entre les comprimés de Dom-CLARITHROMYCIN à 500 mg de Dominion Pharmacal et les comprimés BIAXIN^{MD} à 500 mg sous conditions d'alimentation. La moyenne géométrique relative du test par rapport à la formulation de référence pour C_{max} était comprise entre 80 et 125% pour les données mesurées et les données corrigées à la puissance. En outre, l'intervalle de confiance à 90% de la moyenne géométrique relative du test par rapport à la formulation de référence pour l'ASC_T se situait dans les limites d'acceptation de 80 à 125% pour les données mesurées et les données corrigées à la puissance.

Par conséquent, la formulation test (comprimés de Dom-CLARITHROMYCIN à 500 mg, Dominion Pharmacal, Québec, Canada) est jugée bioéquivalente à la formulation de référence (comprimés BIAXIN^{MD} à 500 mg, BGP Pharma ULC, Ontario, Canada) sur la base de paramètres C_{max} et l'ASC.

Infections mycobactériennes

Prophylaxie

Tableau 13 : Aspects démographiques et organisation de l'étude de prophylaxie contre le complexe *M. avium*

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude : patients immunodéprimés (CD4 < 100 cellules/mcL)	Âge moyen (plage)
561	Double insu	clarithromycine à 500 mg b.i.d. (env. 10,6 mois)	341	Adulte
		Placebo b.i.d. (8,2 mois)	341	

Légende : b.i.d. = deux fois par jour

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

Tableau 14 : Efficacité de la clarithromycine ou d'un placebo en prophylaxie contre le complexe *M. avium* chez des patients adultes immunodéprimés

	Clarithromycine	Placebo	Rapport de risques (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>	Réduction des risques
Bactériémie à MAC					
Patients avec infection à MAC	19/333 (5,7 %)	53/334 (15,9 %)	0,307 (0,177, 0,533)	< 0,001*	- 69,3 %
Survie					
Décès	106/341 (31,1 %)	136/341 (39,9 %)	0,710 (0,533, 0,934)	0,014*	28,2 %
Apparition des signes et symptômes d'une infection à MAC					
	N ^{bre} respectant les critères/total	N ^{bre} respectant les critères/total			
Perte de poids > 10 %	5/333 (2 %)	23/322 (7 %)	0,179 (0,067, 0,481)	0,001*	82,1 %
Pyrexie modérée ou grave	2/332 (< 1 %)	10/329 (3 %)	0,191 (0,041, 0,883)	0,034*	80,9 %
Sueurs nocturnes modérées ou graves	1/325 (< 1 %)	7/327 (2 %)	0,130 (0,016, 1,081)	0,059	87,0 %
Sueurs nocturnes ou pyrexie modérées ou graves	2/325 (< 1 %)	13/326 (4 %)	0,140 (0,031, 0,632)	0,011*	86,0 %
Anémie modérée ou grave	0/319 (0 %)	12/321 (4 %)	0,000		
Épreuves de la fonction hépatique (niveau 3 ou 4)	3/325 (< 1 %)	2/318 (< 1 %)	0,739 (0,118, 4,649)	0,747	

	Clarithromycine	Placebo	Rapport de risques (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>	Réduction des risques
Sous-échelons de la qualité de la vie (délai avant la 1 ^{re} réduction ≥ 10 points)					
	N ^{bre} respectant les critères/total	N ^{bre} respectant les critères/total			
Santé globale	180/317 (57 %)	184/318 (58 %)	0,809 (0,645, 1,015)	0,068	
Forces physiques	210/299 (70 %)	236/306 (77 %)	0,781 (0,637, 0,956)	0,017*	- 21,9 %
Réalisation des fonctions	111/189 (59 %)	131/211 (62 %)	0,922 (0,690, 1,233)	0,585	
Comportement social	187/327 (57 %)	197/331 (60 %)	0,823 (0,662, 1,024)	0,080	
Fonction cognitive	174/336 (52 %)	170/339 (50 %)	0,990 (0,790, 1,240)	0,929	
Douleur	201/331 (61 %)	217/336 (65 %)	0,902 (0,731, 1,113)	0,355	
Santé mentale	179/336 (53 %)	184/338 (54 %)	0,842 (0,672, 1,055)	0,134	
Énergie/fatigue	208/328 (63 %)	217/335 (65 %)	0,784 (0,636, 0,966)	0,022*	- 21,6 %
Atteinte de la santé	170/335 (51 %)	191/335 (57 %)	0,807 (0,647, 1,007)	0,057	
Qualité de la vie	199/330 (60 %)	199/333 (60 %)	0,902 (0,727, 1,120)	0,352	
Hospitalisation					
Nbre de patients hospitalisés	166/339 (49 %)	189/330 (57 %)	0,764 (0,610, 0,955)	0,018*	- 23,6 %

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

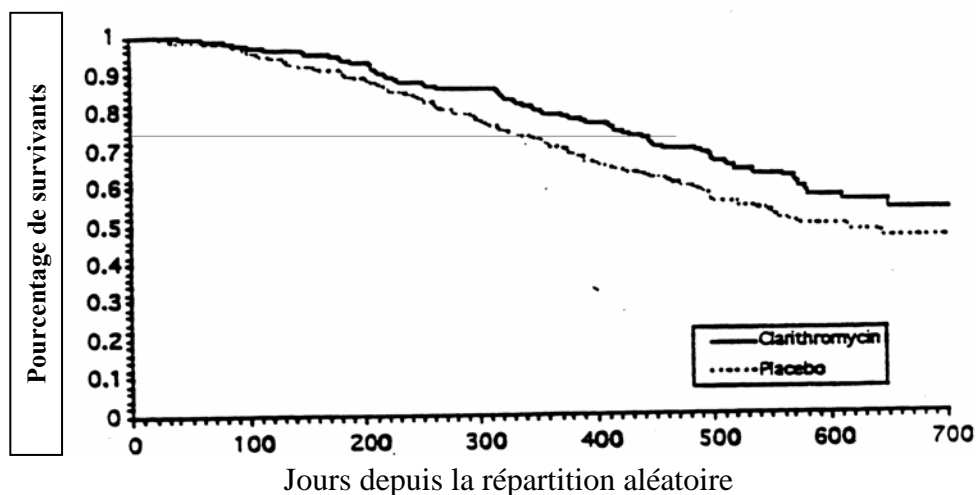


Figure 1 : Survie de tous les patients adultes immunodéprimés ayant reçu, après répartition aléatoire, de la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe *M. avium*

Tableau 15 : Incidence cumulative de la bactériémie à MAC et de la mortalité chez des patients adultes immunodéprimés ayant reçu de la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe *M. avium*

	Incidence cumulative de la bactériémie à MAC*		Incidence cumulative de la mortalité	
	Clarithromycine	Placebo	Clarithromycine	Placebo
6 mois	1,0 %	9,5 %	6,4 %	9,3 %
12 mois	5,0 %	19,4 %	20,8 %	29,7 %
18 mois	10,1 %	26,8 %	36,8 %	46,8 %

* D'après les estimations de Kaplan-Meier

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

Traitement des infections mycobactériennes

Trois études ont été conçues (Tableau 16) de façon à évaluer les paramètres suivants :

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

**Tableau 16 : Aspects démographiques et organisation des études
Efficacité de la clarithromycine dans le traitement des infections mycobactériennes**

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)
500	Double insu, répartition aléatoire	500 mg b.i.d. 1 000 mg b.i.d. 2 000 mg b.i.d.	sida selon les critères du CDC et CD4 < 100 cellules/mcL (n = 154)	Adulte
577	Ouverte*	500 mg b.i.d. 1 000 mg b.i.d.	sida selon les critères du CDC et CD4 < 100 cellules/mcL (n = 469)	Adulte

* à des fins humanitaires

Légende : b.i.d. = deux fois par jour

Les résultats de l'étude 500 apparaissent plus bas. Les résultats de l'étude 577 sont semblables à ceux de l'étude 500.

Bactériémie à MAC

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

Tableau 17 : Réductions moyennes des UFC (unités logarithmiques) à partir des valeurs de départ (après 4 semaines de traitement)

500 mg b.i.d.	1 000 mg b.i.d.	2 000 mg b.i.d.	Étude distincte comportant quatre médicaments
(n = 35)	(n = 32)	(n = 26)	(n = 24)
1,5	2,3	2,3	1,4

Légende : b.i.d. = deux fois par jour

Bien que les doses de 1 000 mg et de 2 000 mg deux fois par jour aient procuré une maîtrise significativement supérieure de la bactériémie au cours des quatre premières semaines de traitement, on n'a observé aucune différence significative par la suite. Le pourcentage des patients dont les cultures sanguines ont révélé la disparition de la bactérie, comme a permis de le constater l'obtention d'au moins une culture sanguine négative au cours du traitement en aiguë, s'élevait à 61 % (30 patients sur 49) dans le groupe 500 mg deux fois par jour et à 59 % (29 patients sur 49) et à 52 % (25 patients sur 48) dans les groupes 1 000 et 2 000 mg deux fois par jour, respectivement. Le pourcentage des patients qui ont présenté des cultures sanguines négatives à au moins deux reprises au cours du traitement en aiguë et qui se sont maintenues jusqu'au jour 84 de l'étude était de 25 % (12 patients sur 49) dans les groupes 500 et 1 000 mg deux fois par jour et de 8 % (quatre

patients sur 48) dans le groupe 2 000 mg deux fois par jour. Au jour 84, 23 % (11 patients sur 49), 37 % (18 patients sur 49) et 56 % (27 patients sur 48) des patients étaient décédés ou n'avaient pas terminé l'étude, tandis que 14 % (sept patients sur 49), 12 % (six patients sur 49) et 13 % (six patients sur 48) des patients avaient rechuté dans les groupes 500, 1 000 et 2 000 mg deux fois par jour, respectivement. La CMI de tous les isolats établie avant le traitement était < 8 mcg/mL. La rechute était presque toujours accompagnée d'une augmentation de la CMI. Le délai médian avant l'obtention d'une première culture négative était de 54, de 41 et de 29 jours dans les groupes 500, 1 000 et 2 000 mg deux fois par jour, respectivement.

Infection disséminée à MAC significative sur le plan clinique

Parmi les patients qui souffraient de sueurs nocturnes avant le traitement, 84 % d'entre eux ont bénéficié de la disparition ou du soulagement de ce symptôme à un moment ou à un autre au cours des 12 semaines du traitement par la clarithromycine aux doses de 500 à 2 000 mg deux fois par jour. De même, 77 % des patients ont signalé la disparition ou la diminution de la fièvre à un moment ou à un autre au cours du traitement. Les taux de réponse des signes cliniques de l'infection à MAC apparaissent au tableau 18.

Tableau 18 : Taux de réponse des signes cliniques de l'infection à MAC

Disparition de la fièvre			Disparition des sueurs nocturnes		
dose b.i.d. (mg)	% des sujets apyrétiques à un moment ou à un autre	% des sujets apyrétiques ≥ 6 semaines	dose b.i.d. (mg)	% de disparition à un moment ou à un autre	% de disparition ≥ 6 semaines
500	67	23	500	85	42
1 000	67	12	1 000	70	33
2 000	62	22	2 000	72	36
Gain pondéral > 3 %			Augmentation du taux d'hémoglobine > 1 g		
dose b.i.d. (mg)	% de sujets ayant pris du poids à un moment ou à un autre	% de sujets ayant pris du poids > 6 semaines	dose b.i.d. (mg)	% de sujets ayant présenté une augmentation à un moment ou à un autre	% de sujets ayant présenté une augmentation ≥ 6 semaines
500	33	14	500	58	26
1 000	26	17	1 000	37	6
2 000	26	12	2 000	62	18

Légende : b.i.d. = deux fois par jour

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

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

Survie

La durée médiane de survie à partir de l'inscription à l'étude (étude 500) était de 249 jours à la dose de 500 mg deux fois par jour par comparaison à 215 jours à la dose de 1 000 mg deux fois par jour. Cependant, il est à noter qu'il s'est produit deux décès parmi les 53 patients du groupe 500 mg deux fois par jour, par comparaison à 13 décès parmi les 51 patients du groupe 1 000 mg deux fois par jour, au cours des 12 premières semaines de traitement. La raison qui explique cette apparente différence du taux de mortalité est inconnue. Au-delà du seuil de 12 semaines, le taux de survie dans les deux groupes était semblable. La durée médiane de survie à ces posologies correspondait aux témoins historiques récents qui avaient fait l'objet d'un traitement d'association contre une infection à MAC.

La durée médiane de survie à partir de l'inscription à l'étude dans le cas de l'étude 577 était de 199 jours à la dose de 500 mg deux fois par jour et de 179 jours à la dose de 1 000 mg deux fois par jour. Au cours des quatre premières semaines du traitement, pendant lesquelles les patients recevaient un traitement d'entretien à la dose qui leur avait été initialement attribuée, il s'est produit 11 décès parmi les 255 patients qui recevaient la dose de 500 mg deux fois par jour et 18 décès parmi les 214 patients qui recevaient la dose de 1 000 mg deux fois par jour.

Éradication de *Helicobacter pylori*

Trithérapie : Clarithromycine/oméprazole/amoxicilline

Dans le cadre d'une étude comparative à double insu bien menée, des patients présentant un ulcère duodénal et souffrant d'une infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ont reçu une trithérapie associant la clarithromycine à 500 mg deux fois par jour, l'oméprazole à 20 mg une fois par jour et l'amoxicilline à 1 000 mg deux fois par jour pendant 10 jours ou une bithérapie associant la clarithromycine à 500 mg trois fois par jour et l'oméprazole à 40 mg une fois par jour pendant 14 jours. Le microorganisme *H. pylori* a été éradiqué chez 90 % des patients ayant reçu la trithérapie (avec la clarithromycine) et chez 60 % des patients qui ont reçu la bithérapie.

Le résumé de l'organisation de l'étude se trouve au tableau 19.

**Tableau 19 : Résumé de l'organisation de l'étude
Efficacité de la clarithromycine – Éradication de *H. pylori* – Trithérapie**

No de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)
183	Phase III, répartition aléatoire, double insu, multicentrique	<u>Traitement 1</u> Clarithromycine : 500 mg b.id. Oméprazole : 20 mg q.d. Amoxicilline : 1 000 mg b.i.d. <u>Traitement 2</u> Clarithromycine : 500 mg b.id. Oméprazole : 40 mg q.d.	267 patients	de 18 à 75 ans
		orale		
		<u>Traitement 1</u> : 10 jours <u>Traitement 2</u> : 14 jours		

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

Les taux de cicatrisation des ulcères et les intervalles de confiance à 95 % correspondants se trouvent au tableau 20.

Tableau 20 : Taux de cicatrisation de l'ulcère [IC à 95 %] à la visite de suivi (4 à 6 semaines)

Sous-groupe de patients	Clarithromycine + oméprazole + amoxicilline	Clarithromycine + oméprazole	<i>p</i>
Évaluables sur le plan clinique	93 % (118/127) [87,0, 96,7]	91 % (104/114) [84,5, 95,7]	0,641
Étude n° 1 (patients retenus au début de l'étude)	93 % (122/131) [87,4, 96,8]	92 % (111/121) [85,3, 96,0]	0,812
Étude n° 2 (patients retenus au début de l'étude)	90 % (122/136) [83,3, 94,3]	85 % (111/130) [78,1, 91,0]	0,353

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

Étude n° 1 (patients retenus au début de l'étude) : ont été exclus les patients dont l'infection à *H. pylori* n'avait pas été confirmée avant le traitement, les patients qui n'avaient pas d'ulcère duodénal avant le traitement et les patients qui ne revenaient pas pour une visite donnée ou qui ne faisaient pas faire un test donné (p. ex., endoscopie).

Étude n° 2 (patients retenus au début de l'étude) : ont été exclus les patients dont l'infection à *H. pylori* n'avait pas été confirmée avant le traitement et les patients qui n'avaient pas d'ulcère duodénal avant le traitement, mais ont été inclus dans les échecs du traitement les patients qui ne revenaient pas pour une visite donnée ou qui ne faisaient pas faire un test donné (p. ex., endoscopie).

Les taux d'éradication de *H. pylori* et les intervalles de confiance à 95 % correspondants se trouvent au tableau 21.

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

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

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

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

Étude n° 1 (patients retenus au début de l'étude) : ont été exclus les patients dont l'infection à *H. pylori* n'avait pas été confirmée avant le traitement, les patients qui n'avaient pas d'ulcère duodénal avant le traitement et les patients qui ne revenaient pas pour une visite donnée ou qui ne faisaient pas faire un test donné (p. ex., endoscopie).

Étude n° 2 (patients retenus au début de l'étude) : ont été exclus les patients dont l'infection à *H. pylori* n'avait pas été confirmée avant le traitement et les patients qui n'avaient pas d'ulcère duodénal avant le traitement, mais ont été inclus dans les échecs du traitement les patients qui ne revenaient pas pour une visite donnée ou qui ne faisaient pas faire un test donné (p. ex., endoscopie).

Étude internationale comparative avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire

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

Étude ouverte, sans répartition aléatoire et indépendante

Dans une étude ouverte, sans répartition aléatoire et indépendante, des patients présentant une infection à *H. pylori* ont reçu un traitement d'éradication consistant en clarithromycine à 500 mg

deux fois par jour en association avec l'amoxicilline à 1 000 mg deux fois par jour et l'oméprazole à 20 mg une fois par jour (groupe A) ou l'oméprazole à 20 mg deux fois par jour (groupe B) pendant sept jours. Chez les patients qui n'avaient pas reçu auparavant un traitement contre *H. pylori*, le taux d'éradication de la bactérie était de 86 % (IC à 95 % : 69-95) dans le groupe A et de 75 % (IC à 95 % : 62-85) dans le groupe B; la différence n'était pas significative sur le plan statistique.

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Généralités

Helicobacter pylori

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

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

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

Pharmacocinétique

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.

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_{max} étaient de 1,00 et de 1,77 mg/L, et pour le T_{max}, de 1,5 et de 2,2 heures, respectivement (Tableau 22 et figures 2 et 3).

Tableau 22 : Moyenne des paramètres pharmacocinétiques (± ÉT) pour la clarithromycine administrée en dose unique en l'absence de nourriture

Paramètres	Dose de clarithromycine	
	250 mg	500 mg
Nombre de patients masculins évaluables	20	20
C _{max} (mg/L)	1,00 ± 0,34	1,77 ± 0,65
C _{max} /100mg ¹	0,40	0,35
T _{max} (heure)	1,5 ± 0,8	2,2 ± 0,7
ASC (mg·h/L)	5,47 ± 1,93 ²	11,66 ± 3,67 ³
ASC/100 mg ¹	2,19	2,33

¹ C_{max}/100 mg = C_{max} x $\frac{100 \text{ mg}}{\text{dose}}$; AUC/100 mg = AUC x $\frac{100 \text{ mg}}{\text{dose}}$

² ASC_{0-12 heures}

³ ASC_{0-14 heures}

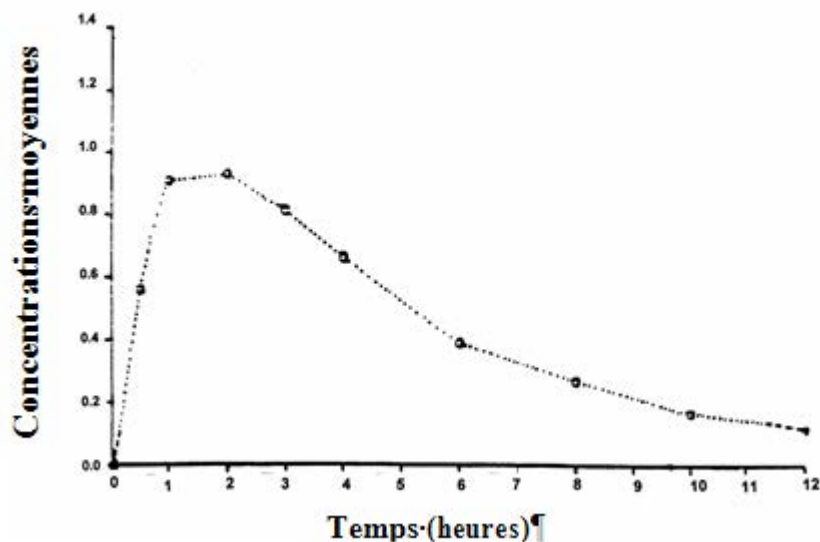


Figure 2 : Concentrations plasmatiques de clarithromycine (mg/L) en fonction du temps après l'administration orale d'une dose unique de 250 mg de clarithromycine

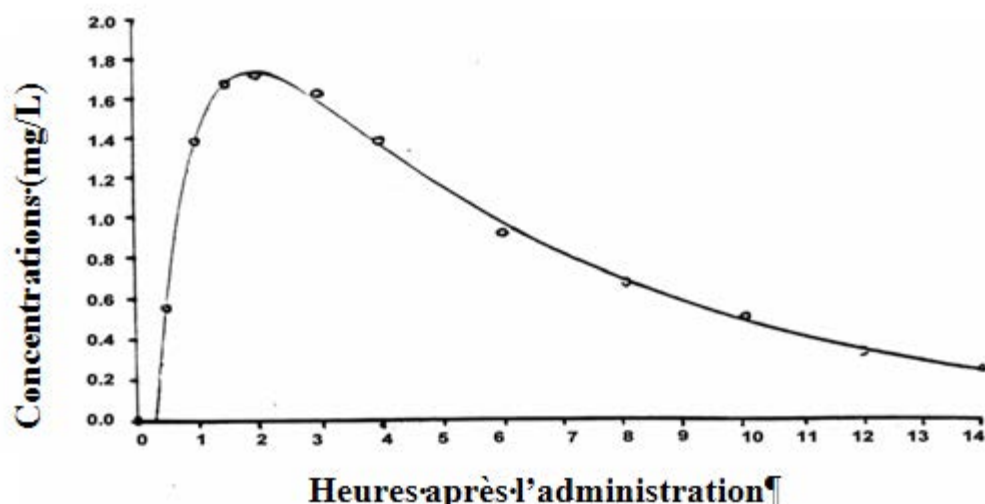


Figure 3 : Concentrations plasmatiques de clarithromycine (mg/L) en fonction du temps après l'administration orale d'une dose unique de 500 mg de clarithromycine.

Doses multiples

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

Tableau 23 : Paramètres pharmacocinétiques estimatifs de la clarithromycine et de la 14-OH- clarithromycine à la suite de la prise d'une dose unique et de doses multiples

Paramètres	Dose unique (250 mg)		Doses multiples après la 5 ^e 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 4 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.

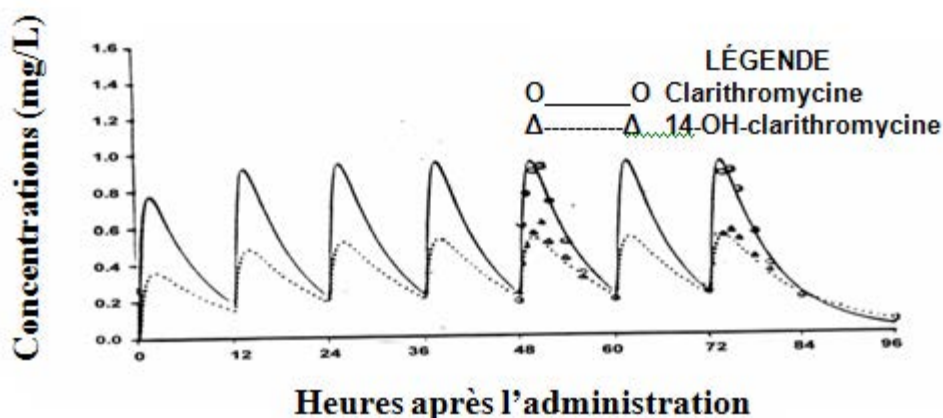


Figure 4 : Concentrations plasmatiques moyennes de clarithromycine et de 14-OH- clarithromycine en fonction du temps après sept doses de clarithromycine de 250 mg b.i.d. administrées par voie orale

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).

Clarithromycine et oméprazole

On a procédé à une étude pharmacocinétique sur la clarithromycine à raison de 500 mg trois fois par jour et sur l'oméprazole à raison de 40 mg une fois par jour. Lorsque la clarithromycine a été administrée seule à raison de 500 mg toutes les huit heures, la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre était supérieure d'environ 31 %, et la C_{min} moyenne était supérieure d'environ 119 % par rapport aux valeurs obtenues lorsque la clarithromycine avait été administrée à raison de 500 mg toutes les 12

heures dans une étude antérieure. L'ASC₀₋₂₄ moyenne de la clarithromycine était supérieure de 65 % lorsque la clarithromycine était administrée à raison de 500 mg toutes les huit heures plutôt que toutes les 12 heures. Ni le T_{max} ni la demi-vie n'ont présenté de modification importante, que la clarithromycine ait été administrée toutes les huit heures ou toutes les 12 heures.

Lorsque la clarithromycine a été administrée avec l'oméprazole, on a observé une augmentation de la demi-vie et de l'ASC₀₋₂₄ de l'oméprazole. Chez tous les sujets confondus, l'ASC₀₋₂₄ moyenne de l'oméprazole était supérieure de 89 %, tandis que la moyenne harmonique de la demi-vie de l'oméprazole était supérieure de 34 % par rapport aux valeurs obtenues lorsque l'oméprazole était administré seul. Lorsque la clarithromycine a été administrée avec l'oméprazole, les C_{max}, C_{min} et ASC₀₋₈ de la clarithromycine à l'état d'équilibre étaient augmentées de 10 %, de 27 % et de 15 %, respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque la clarithromycine était administrée avec un placebo.

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

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

Tableau 24 : Concentrations tissulaires et sériques représentatives de la clarithromycine

Tissu	Concentrations (après 250 mg b.i.d.)	
	Tissulaires (mcg/g)	Sériques (mcg/mL)
Amygdales	1,6	0,8
Poumons	8,8	1,7
Leucocytes*	9,2	1,0

* données *in vitro*

Légende : b.i.d. = deux fois par jour

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 25.

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

La clarithromycine a un effet bactéricide contre *H. pylori*; cet effet est plus marqué à un pH neutre qu'à un pH acide.

La gamme des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine ainsi que les CMI nécessaires pour inhiber 50 % (CMI50) et 90 % (CMI90) des bactéries se trouvent aux tableaux 26 et 27. La production de β -lactamase 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 influenza</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium avium complex (MAC)</i> compose de : <i>Mycobacterium avium</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae (TWAR)</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>		<i>Mycobacterium Intracellulare</i>

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

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

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

**Tableau 25 : 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
<u>Gram-positifs</u>													
<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 coagulases 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	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<u>Gram-négatifs</u>													
<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 26 : Sensibilité *in vitro* de différentes bactéries à la clarithromycine

<u>Microorganismes</u>	Nombre de <u>souches</u>	<u>CMI (mg/L)</u>		
		<u>Gamme</u>	<u>50 %</u>	<u>90 %</u>
<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>Haemophilus 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</i> - intracellulaire	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	
<i>Pasteurella multocida</i>	10	1,0 - 4	1,0	2,0
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	12	≤ 0,125 - 0,25	≤ 0,125	≤ 0,125
<i>Clostridium perfringens</i>	10	0,25 - 0,5	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> (souches sensibles à la méthicilline)	20	0,06 - 0,25	0,17	0,24
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10	≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	49	0,004 - 0,025	0,016	0,031
<i>Helicobacter pylori</i> †	13	0,03 - 0,06	0,03	0,03

† Hardy DJ, Hanson CW, Hensey DM, Beyer JM, Fernandes PB. Susceptibility of *Campylobacter pylori* to macrolides and fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22:631-636.

Tableau 27 : Sensibilité *in vitro* de différentes bactéries à la 14-OH-clarithromycine

<u>Microorganismes</u>	Nombre de <u>souches</u>	<u>CMI (mg/L)</u>		
		<u>Gamme</u>	<u>50 %</u>	<u>90 %</u>
<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>Haemophilus influenzae</i>	22	1 - 4	2	4
<i>Bordetella pertussis</i>	18	≤ 0,008 - 0,06	0,015	0,06
<i>Bacteroides fragilis</i>	10	0,5 - > 128	1	1
<i>Clostridium perfringens</i>	10	0,5 - 0,5	0,5	0,5
<i>Propionibacterium acnes</i>	12	0,03 - > 128	0,03	0,06

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

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

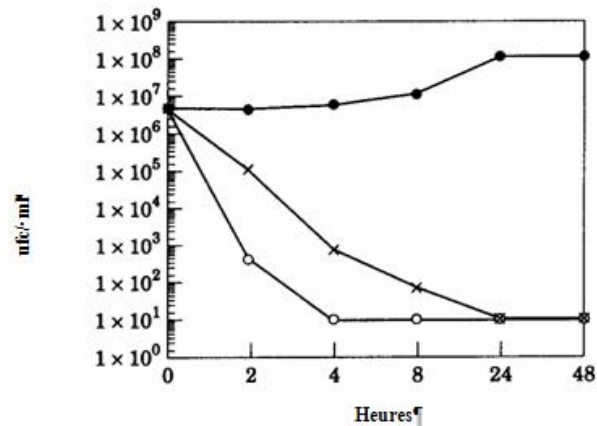


Figure 5 : Cinétique de la destruction de la souche 2597 de *H. pylori* par la clarithromycine et son métabolite, la 14-OH-clarithromycine, à 8 CMI et au pH de 8,0. On a inoculé dans un ballon des bactéries de cette souche en vue de produire un inoculum de départ de 10⁶ unités formant colonies (uFC)/mL environ. On a ensuite incubé le ballon dans une bonbonne dans des conditions anaérobies en présence de CampyPak^{MD} et on a agité doucement le tout à une température de 37 °C. On a fait le compte des colonies à 0, à 2, à 4, à 8, à 24 et à 48 h dans une solution physiologique après 72 h d'incubation. ● = aucun antimicrobien; ○ = clarithromycine (0,12 mg/L); x = 14-OH-clarithromycine (0,24 mg/L)

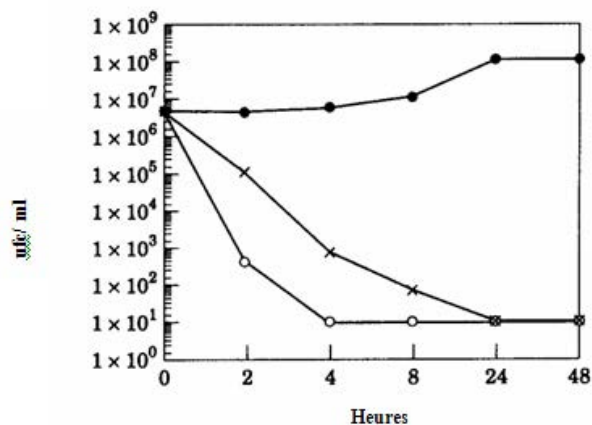


Figure 6 : Cinétique de la destruction de la souche 2597 de *H. pylori* par la clarithromycine et l'amoxicilline au pH de 6,5. On a fait le compte des colonies à 0, à 2, à 4, à 8, à 24 et à 48 h dans une solution physiologique après 72 h d'incubation.

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

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

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 dilution⁴³ (bouillon de culture ou gélose) ou sur une méthode équivalente utilisant un inoculum et de la clarithromycine en poudre à des concentrations normalisées.

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

Tableau 28 : Critères d'interprétation de l'antibiogramme standard et des épreuves de dilution, à l'exception de *H. influenzae* et de *H. pylori*

	Diamètre de la zone (mm)	Corrélation avec la CMI appropriée (mg/L)
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-A6⁴⁴ et M100-S8⁴⁵.

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

Tableau 29 : Critères d'interprétation de l'antibiogramme standard et des épreuves de dilution contre *H. influenzae*.

	Diamètre de la zone (mm)	Corrélation avec la CMI appropriée (mg/L)
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 normalisée⁴⁴ 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 28.

Épreuves de dilution normalisées

Les épreuves de sensibilité 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 30 pour *S. aureus* et *H. influenzae*.

Tableau 30 : CMI de la poudre de clarithromycine standard

Microorganismes		CMI (mcg/mL)
<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 31 pour *S. aureus* et *H. influenzae*.

Tableau 31 : Diamètre de la zone d'inhibition avec un disque de 15 mcg de clarithromycine

Microorganismes		Diamètre de la zone (mm)
<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 *M. 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.

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

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

Épreuves de sensibilité pour *Helicobacter pylori*

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

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

Tableau 32 : Épreuve de sensibilité de *H. pylori* chez les patients à qui l'on administre l'association clarithromycine-oméprazole

CMI (mcg/mL)	Interprétation
≤ 0,06	Sensible
0,12 - 2,0	Limite
≥ 4	Résistant

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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 (Tableau 33).

Tableau 33 : DL₅₀ aiguës après l'administration de clarithromycine

Espèce	Sexe	Voie	DL ₅₀ (g/kg)
Souris	M	p.o.	2,74
	F	p.o.	2,70
	M	s.c.	> 5,0
	F	s.c.	> 5,0
	M	i.p.	1,03
	F	i.p.	0,85
	M	IV	0,17
	F	IV	0,20

Espèce	Sexe	Voie	DL ₅₀ (g/kg)
Rat	M	p.o.	3,47
	F	p.o.	2,70
	M	s.c.	> 5,0
	F	s.c.	> 5,0
	M	i.p.	6,69
	F	i.p.	7,58

Légende : i.p. = intrapéritonéale; IV = 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

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 intraoculaire. Chez certains animaux ayant pris 400 mg/kg/jour, on a noté dans quelques cas isolés une coloration jaune des fèces. Comme chez les autres espèces, le foie était la principale cible aux doses toxiques; on a pu le constater d'après l'élévation précoce de la concentration sérique de glucose, de l'azote uréique du sang, de la créatinine, des transaminases ALT et AST, de la LDH, de l'amylase et (ou) des triglycérides; un déséquilibre électrolytique et de faibles taux de protéines, de cholestérol et de phospholipides ainsi qu'une élévation de la leucine-aminopeptidase (LAP) ont également été observés.

Les principales modifications histopathologiques ont été observées surtout aux doses les plus élevées, mais on a quand même noté des changements semblables aux doses moyennes chez certains singes. Ces modifications comprenaient la nécrose et la vacuolisation des hépatocytes, la vacuolisation des néphrons corticaux, l'absence de spermatogenèse, la régression du thymus et la nécrose de certaines cellules (*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

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 cæcums, les glandes surrénales, le foie et la rate. Les examens histopathologiques ont montré une augmentation des hépatocytes multinucléés, liée au médicament, 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 cæcums, 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 ptialisme liée à la dose. Aucun effet lié au traitement ne s'est manifesté dans la consommation de nourriture, ni à l'examen ophtalmologique ni aux épreuves hématologiques. Une seule femelle recevant la dose maximale a perdu du poids. À cette même dose, on a observé de légères modifications dans les épreuves biologiques sériques, particulièrement en ce qui a trait aux protéines plasmatiques. L'analyse d'urine a révélé une baisse, liée à la dose, du pH et de la densité à 13 semaines seulement. Aux doses élevées, on a constaté une augmentation du poids du foie, des glandes surrénales et des reins, mais l'anomalie se limitait à de légères modifications hépatiques consistant en la raréfaction du cytoplasme dans les hépatocytes centrolobulaires. Tous ces changements ont régressé durant la période de récupération.

Carcinogénicité

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

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 ratons. Les taux plasmatiques chez les rats après l'administration de 150 mg/kg/jour étaient deux fois supérieurs à ceux chez l'être humain.

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

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

Études spéciales

Néphrotoxicité aiguë

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

Hépatotoxicité

Dans des études de l'hépatotoxicité comparée de l'érythromycine et de la clarithromycine réalisées *in vitro* et *in vivo*, on a constaté que la clarithromycine n'était pas plus cytotoxique que le stéarate d'érythromycine et qu'elle était beaucoup moins toxique que l'estolate d'érythromycine. On n'a pas observé d'induction par les enzymes hépatiques aux doses inférieures à 500 mg/kg/jour. Chez les

singes cynomolgus, le modèle le plus proche de l'être humain pour ce qui est du métabolisme, on a remarqué des élévations de l'ALT (SGPT) et de la LDH à la dose de 200 mg/kg/jour.

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

Toxicité oculaire

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

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

Ototoxicité

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

RÉFÉRENCES

1. Barry AL, Thornsberry C, Jones RN. *In vitro* activity of a new macrolide, A-56268, compared with that of Roxithromycin, Erythromycin, and Clindamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:343-345.
2. Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S *et al.* Efficacy and tolerability of a short-term, low-dose triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol & Hepatol* 1994;6:773-377.
3. Benson C, Segreti J, Kessler H, Hines D, Goodman L, Kaplan R, Trenholme. Comparative *in vitro* activity of A-56268, (TE-031) against gram-positive and gram-negative bacteria and *Chlamydia trachomatis*. *Eur J Clin Microbiol* 1987:173-178.
4. Benson CA, Segreti J, Beaudette FE, Hines DW, Goodman LJ, Kaplan RL, Trenholme GM. *In vitro* activity of A-56268 (TE-031) a new macrolide compared with that of erythromycin and clindamycin against selected gram-positive and gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:328-330.
5. Bergeron mg, Bernier M, L'Ecuyer J. *In vitro* activity of clarithromycin and its 14-hydroxy-metabolite against 203 strains of *Haemophilus influenzae*. *Infection* 1992;20(3):164-167.
6. Biehle J, Cavalieri SJ. *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium kansasii* to clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(9):2039-2041.
7. Brown BA, Wallace RJ, Onyi GO, DeRosas V, Wallace RJ III. Activities of four macrolides, including clarithromycin against *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, and *Mycobacterium chelonae*-like organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(1):180-184.
8. Cassell GH, Drnec J, Waites KB, Pate MS, Duffy LB, Watson HL, McIntosh JC. Efficacy of clarithromycin against *Mycoplasma pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(Suppl A):47-59.
9. Cederbrant G, Schalen C, Kamme C. Clarithromycin combined with its 14-hydroxymetabolite A-62671 against *Helicobacter pylori*. University Hospital. Lund, Suède; le 22 novembre 1993.
10. Cutler AF, Schubert TT. Patient Factors Affecting *Helicobacter pylori* Eradication with Triple Therapy. *Am J Gastroenterol* 1993;88(4):505-509.
11. Dabernat H, Delmas C, Seguy M, Fourtillan JB, Girault J, Lareng MB. The activity of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite against *Haemophilus influenzae*, determined by *in vitro* and serum bactericidal tests. *J Antimicrob Chemother* 1991;27:19-30.

12. DeCross AJ, Marshall BJ. The role of *Helicobacter pylori* in acid-peptic disease. *Am J Med Sci* 1993;306(6):381-392.
13. Eliopoulos GM, Reizner E, Ferraro MJ, Moellering RC. Comparative *in vitro* activity of A-56268 (TE-031), a new macrolide antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 1988;21:671-675.
14. Fernandes PB, Bailer R, Swanson R, Hanson CW, McDonald E, Ramer N, Hardy D, Shipkowitz N, Bower RR, Gade E. *In vitro* and *in vivo* evaluation of A-56268 (TE-031) a new macrolide. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:865-373.
15. Fernandes PB, Hardy D, Bailer R, McDonald E, Pintar J, Ramer N, Swanson R, Gade E. Susceptibility testing of macrolides antibiotics against *Haemophilus influenzae* and correlation of *in vitro* results with *in vivo* efficacy in a mouse septicemia model. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1243-1250.
16. Flamm RK, Beyer J, Tanaka SK, Clement J. Kill kinetics of five antibiotics against *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:719-725.
17. Floyd-Reising S, Hindler JA, Young LS. *In vitro* activity of A-56268 (TE-031), a new macrolide antibiotic, compared with that of erythromycin and other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:640-642.
18. Fukuda Y, Yamamoto I, Okui M *et al.* Combination therapies with proton pump inhibitor for *Helicobacter pylori*-infected gastric ulcer patients. *J Clin Gastroenterol* 1995;20 (Suppl 2): S132-135.
19. Goddard A, Logan R. One-week low-dose triple therapy: new standards for *Helicobacter pylori* treatment. *Eur J Gastroenterol & Hepatol* 1995;7:1-3.
20. Goldman RC, Zakula D, Flamm R *et al.* Tight binding of clarithromycin, its 14(R)-hydroxy metabolite, and erythromycin to *Helicobacter pylori* ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1496-1500.
21. Graham DY, Lew GM, Klein PD *et al.* Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Annals Intern Med* 1992;116:705-708.
22. Gustavson LE, Kaiser JF, Edmonds AL *et al.* Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady-state. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2078-2083.
23. Guay DRP, Craft JC. Overview of the pharmacology of clarithromycin suspension in children and a comparison with that in adults. *Pediat Infect Dis J* 1993;12(12): S106-111.
24. Hachem CY, Clarridge RR, Flamm R, Evans DG, Tanaka SK, Graham DY. Antimicrobial Susceptibility Testing of *Helicobacter pylori*. Comparison of E-Test, Broth Microdilution,

and Disk Diffusion for Ampicillin, Clarithromycin, and Metronidazole. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;24:37-41.

25. Hamilton-Miller JMT. *In vitro* activities of 14-, 15-, and 16-membered macrolides against Gram-positive cocci. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:141-147.
26. Hanson CW, Bailer R, Gade E, Rode RA, Fernandes PB. Regression analysis, proposed interpretative zone size standards and quality control guidelines for a new macrolide antimicrobial agent, A-56268 (TE-031). *J Clin Microbiol* 1987;25:1079-1082.
27. Hardy DJ, Guay DRP, Jones RN. Clarithromycin, a Unique Macrolide. A Pharmacokinetic, Microbiological, and Clinical Overview. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15:39-53.
28. Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM, Vojtko C, McDonald EJ, Fernandes PB. Comparative *in vitro* activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32(11): 1710-1719.
29. Hardy DJ, Hanson CW, Hensey DM, Beyer JM, Fernandes PB. Susceptibility of *Campylobacter pylori* to macrolides and fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:631-636.
30. Harris AW, Gummett PA, Logan RPH *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* with lansoprazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:201-204.
31. Hartzen SH, Andersen LP, Bremmelgaard A, Colding H *et al.* Antimicrobial Susceptibility Testing of 230 *Helicobacter pylori* Strains: Importance of Medium, Inoculum, and Incubation Time. *Antimicrob Agents Chemother* Déc. 1997:2634-2639.
32. Hazel SL, Lee A, Brady L *et al.* *Campylobacter pyloridis* and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986;153:658-663.
33. Katelaris PH, Patchett SE, Zhang ZW, Domizio P, Parthing MJG. A randomized prospective comparison of clarithromycin versus amoxicillin in combination with omeprazole for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:205-208.
34. 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.
35. Labenz J, O'Morain C. Eradication. *Current Opinion in Gastroenterol* 1995;11 (Suppl 1):47-51.
36. Levi S, Beardshall K, Haddad G *et al.* *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers, the gastrin link. *Lancet* 1989;1:1167-1168.

37. 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.
38. Lind T, Velhuyzen van Zanten S, Unge P *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* Using One-Week Triple Therapies Combining Omeprazole with Two Antimicrobials: *The MACH I Study*. *HELICOBACTER*; 1996;1(3):138-144.
39. Logan RPH, Bardhan KD, Celestin LR *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of recurrence of duodenal ulcer: a randomized, double-blind, multi-centre trial of omeprazole with or without clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:417-423.
40. Logan RPH, Gummatt PA, Hegarty BT, Walker MM, Baron JH, Misiewicz JJ. Clarithromycin and omeprazole for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1992;340:239.
41. Logan RPH, Gummatt PA, Schaufelberger HD *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* with clarithromycin and omeprazole. *Gut* 1994;35:323-326.
42. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994;272(1):65-69.
43. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - 4e édition. Approved Standard NCCLS Document M7-A4, Vol. 17, No. 2, NCCLS, Wayne, PA, janvier 1997.
44. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - 6e édition. Approved Standard NCCLS Document M2-A6, Vol. 17, n 1, NCCLS, Wayne, PA, janvier 1997.
45. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eight Informational Supplement, Approved Standard NCCLS Document M100-S8, Vol. 18, n 1, NCCLS, Wayne, PA, janvier 1998.
46. O'Morain CA, Dettmer A, Rambow A *et al.* Dual Therapy with Clarithromycin and Omeprazole for the Treatment of Active Duodenal Ulcer. 7th Workshop on Gastrointestinal Pathology and *Helicobacter pylori*; 1994; Houston, TX.
47. Piscitelli SC, Danziger LH, Rodvold KA. Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics. *Clin Pharm* 1992;11:137-152.
48. 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.

49. Sarosiek J, Slomiany A, Slomiany B. Evidence for weakening of gastric mucus integrity by *Campylobacter pylori*. *Scan J Gastroenterol* 1988;23:585-590.
50. 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.
51. Soll AH: Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322:909-916.
52. Soll AH. Gastric, duodenal, and stress ulcer. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease: pathophysiology/diagnosis/management*. 5e édition. Volume 1. Philadelphia: WB Saunders Co 1993:580-679.
53. Takimoto T, Kenichi I, Taniguchi Y *et al.* Efficacy of Lansoprazole in Eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 1995;20 (Suppl 2):S121-124.
54. Tytgat GNJ, Noach LA, Rauws EAJ. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Helicobacter pylori Infection*. 1993;22:127-139.
55. Tytgat GN. Review article: Treatments that Impact Favourably Upon the Eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:359-368.
56. Wexler HM, Finegold SM. Comparative *in vitro* activity of the new macrolide A-56268 against anaerobic bacteria. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:492-492.
57. Williams JD, Sefton AM. Comparison of macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl C):11-26.
58. Monographie de produit: BIAXIN BID^{MD} (BGP Pharma inc.), date de révision : 25 octobre 2018, numéro de contrôle : 218738.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Dom-CLARITHROMYCIN Comprimés de clarithromycine, USP, enrobés

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Dom-CLARITHROMYCIN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Dom-CLARITHROMYCIN**.

Mises en garde et précautions importantes

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

Pourquoi Dom-CLARITHROMYCIN est-il utilisé?

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

Les agents antibactériens comme Dom-CLARITHROMYCIN ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne sont pas efficaces pour traiter les infections virales comme le rhume. Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, vous devez prendre Dom-CLARITHROMYCIN exactement comme il vous a été prescrit. Le mauvais usage ou la surutilisation de Dom-CLARITHROMYCIN pourrait entraîner la prolifération de bactéries qui ne seront pas

éliminées par Dom-CLARITHROMYCIN (résistance). Ceci signifie que Dom-CLARITHROMYCIN pourrait ne pas fonctionner pour vous la prochaine fois. Ne partagez pas votre médicament.

Comment Dom-CLARITHROMYCIN agit-il?

Dom-CLARITHROMYCIN est un antibiotique qui tue des bactéries dans votre corps.

Quels sont les ingrédients de Dom-CLARITHROMYCIN?

Ingrédient médicinal : La clarithromycine.

Ingrédients non-médicinaux : Amidon prégélifié, Cellulose microcristalline, Croscarmellose de sodium, Dioxyde de silice colloïdal, Dioxyde de titane, Hypromellose, Laque d'aluminium jaune de quinoléine, Polydextrose, Polyéthylène glycol, Povidone, Stéarate de magnésium, Talc et Triacétine.

Dom-CLARITHROMYCIN est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés à 500 mg.

Ne prenez pas Dom-CLARITHROMYCIN si :

- Vous êtes allergique à la clarithromycine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de Dom-CLARITHROMYCIN.
- Vous êtes allergique à un autre médicament appelé érythromycine ou à tout autre médicament appartenant à une classe d'antibiotiques appelés macrolides (comme l'azithromycine ou la télichromycine).
- 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 ticagrelor (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 Dom-CLARITHROMYCIN, provoquant possiblement des battements de cœur irréguliers. Certains cas ont été fatals.
- Vous avez présenté des problèmes de foie après avoir pris Dom-CLARITHROMYCIN par le passé.
- Vous êtes atteint d'insuffisance hépatique grave et d'insuffisance rénale.
- Vous avez des antécédents de troubles cardiaques ou d'irrégularité du rythme cardiaque comme arythmie, prolongation de l'intervalle QT ou *torsades de pointes*.
- Vous présentez une hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Dom-CLARITHROMYCIN, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

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

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

Autres mises en garde à connaître :

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

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Dom-CLARITHROMYCIN :

- Alfentanil (utilisé en cours d'intervention chirurgicale).
- Alprazolam, hexobarbital, phénobarbital, midazolam, triazolam (sédatifs).
- Amlodipine, diltiazem, vérapamil (inhibiteurs calciques souvent utilisés pour abaisser la tension artérielle).
- Aripiprazole, pimozide, quétiapine, rispéridone (pour traiter la schizophrénie, dépression bipolaire).
- Atazanavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, névirapine, éfavirenz, étravirine, zidovudine (pour traiter le VIH).
- Atorvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine (pour abaisser les taux de cholestérol).
- Bromocriptine (pour traiter les problèmes d'hypophyse et la maladie de Parkinson).

- Carbamazépine (pour traiter les crises épileptiques, la névralgie ou la dépression bipolaire).
- Cilostazol, digoxine, quinidine, disopyramide, warfarine/acénocoumarol, ticagrélor (pour traiter les maladies des vaisseaux sanguins et du cœur).
- Colchicine (pour traiter la goutte).
- Cyclosporine (pour traiter le psoriasis ou l'arthrite rhumatoïde et après une greffe d'organe).
- 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, ibrutinib (pour traiter le cancer).

Comment prendre Dom-CLARITHROMYCIN :

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

Dose habituelle :

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

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

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

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

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

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

Surdosage :

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

Si vous croyez avoir pris trop de Dom-CLARITHROMYCIN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

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 Dom-CLARITHROMYCIN?

En prenant Dom-CLARITHROMYCIN, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT Réactions allergiques : démangeaisons, urticaire, éruption cutanée, mal de gorge, fièvre, enflure, difficulté à respirer, sensation ébrieuse/étourdissements, enflure de la langue ou la gorge, rougeurs de la peau qui est chaude au toucher ou respiration sifflante.			√
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation des intestins) : grave diarrhée (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, douleur abdominale ou sensibilité au toucher.		√	
Irrégularité du rythme cardiaque			√
Myasthénie grave : faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mâcher et à avaler, troubles respiratoires.			√
Hépatite (inflammation du foie) : douleur abdominale, nausée, vomissement, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée.			√

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés 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 :

Conserver entre 15 °C et 25 °C dans un contenant fermé hermétiquement. Craint la lumière. Ne pas utiliser après la date de péremption.

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

Pour en savoir d'avantage au sujet de Dom-CLARITHROMYCIN, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée pour les professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour els patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), ou en téléphonant le 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par

Dominion Pharmacal

Montréal, Québec

H4P 2T4

Dernière révision: 15 mars 2019