

MONOGRAPHIE
avec Renseignements sur le médicament pour le patient

Pr MYLAN-CLARITHROMYCIN

(comprimés pelliculés de clarithromycine, USP)

250 mg et 500 mg

Antibiotique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
Canada M8Z 2S6

Date de révision :
Le 04 juin, 2019

N° de contrôle de la présentation : 228129

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	36
SURDOSAGE.....	38
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	39
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	42
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	44
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	44
ÉTUDES CLINIQUES	45
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	52
MICROBIOLOGIE.....	55
TOXICOLOGIE	62
RÉFÉRENCES	69
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	72

Pr **MYLAN-CLARITHROMYCIN**
comprimés pelliculés de clarithromycine, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
orale	comprimé pelliculé / 250 et 500 mg	Silice colloïdale, croscarmellose sodique, laque d'aluminium D&C jaune n° 10, hydroxypropylcellulose, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, amidon pré-gélatinisé, propylène glycol, acide stéarique, dioxyde de titane et vanilline.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MYLAN-CLARITHROMYCIN (comprimé pelliculé de clarithromycine, USP)

MYLAN-CLARITHROMYCIN (comprimé pelliculé de clarithromycine, USP) peut être indiqué pour traiter les infections bénignes ou modérées causées par des souches sensibles des micro-organismes responsables des infections dont la liste figure ci-dessous :

Infections des voies respiratoires supérieures

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

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

Infections des voies respiratoires inférieures

Surinfection bactérienne de bronchite chronique causée par *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (y compris les souches productrices de bêta-lactamases), *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

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

Gériatrie (> 65 ans) :

On doit envisager d'ajuster la posologie chez les patients âgés atteints d'insuffisance rénale grave. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Personnes âgées.**)

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-CLARITHROMYCIN (comprimé pelliculé de clarithromycine, USP) est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la clarithromycine, à l'érythromycine, à d'autres macrolides ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition du produit. Consulter **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- chez les patients qui ont des antécédents d'ictère cholestatique/dysfonctionnement hépatique associé à l'utilisation antérieure de clarithromycine.
- chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave associée à une insuffisance rénale. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques et Posologie recommandée et ajustement posologique.**)
- chez les patients qui ont des antécédents de prolongation de l'intervalle QT (prolongation congénitale ou acquise [documentée] de l'intervalle QT) ou d'arythmie ventriculaire, y compris les torsades de pointes. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament.**)

- chez les patients qui présentent une hypokaliémie, en raison du risque de prolongation de l'intervalle QT et de torsades de pointes.
- en association avec l'astémizole, le cisapride, la dompéridone, le pimozide ou la terfénadine.

Dans des rapports postcommercialisation, 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 importantes

- 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 (virus d'immunoinsuffisance humaine)

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.

Utilisation de la clarithromycine avec d'autres médicaments

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

Hypoglycémiantes oraux / insuline

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie et les reins. Chez les patients 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 (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.

Rénal

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

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

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

Susceptibilité /résistance

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

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude appropriée avec groupe témoin n'a été effectuée chez la femme enceinte. Le médecin doit évaluer soigneusement les bienfaits et les risques du traitement, en particulier durant le premier trimestre de la grossesse Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions impératives.**

Quatre études de tératogénèse chez le rat (trois ont porté sur l'administration orale et la quatrième, sur l'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 160 mg/kg/jour durant la période la plus importante de l'organogénèse) et deux chez le lapin (les doses par voie orale allant jusqu'à 125 mg/kg/jour ou par voie intraveineuse de 30 mg/kg/jour, administrés de la 6^e à la 18^e journée de gestation) n'ont pu démontrer que la clarithromycine avait un pouvoir tératogène. 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 a entraîné un retard de croissance fœtale à des concentrations plasmatiques 2 fois supérieures aux concentrations sériques chez l'humain.

La perte d'embryons a été observée 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 3 semaines, n'ont subi aucun effet indésirable, malgré le fait que les concentrations du médicament dans le lait étaient supérieures aux concentrations plasmatiques.

Pédiatrie (de 6 mois à 12 ans)

L'utilisation de la clarithromycine en comprimé pelliculé, USP, chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.

L'innocuité de la clarithromycine n'a pas été établie chez les patients de moins de 20 mois atteints d'une infection à MAC.

Les animaux nouveau-nés et juvéniles 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 3 ans au cours d'un traitement à la clarithromycine. Il n'est pas possible d'établir une relation de cause à effet. Toutefois, la surveillance des concentrations de valproate et de phénobarbital pourrait être envisagée.

Gériatrie (> 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 les études cliniques, les patients âgés n'ont pas présenté d'augmentation de l'incidence des effets indésirables si on la compare avec celle des patients plus jeunes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

La majorité des effets secondaires observés au cours d'études cliniques portant sur 3 563 patients traités à l'aide des comprimés de clarithromycine étaient de nature légère et transitoire. Moins de 3 % des patients adultes ne présentant pas d'infection mycobactérienne 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 en comprimé ont été les nausées, la diarrhée, les douleurs abdominales, la dyspepsie, la céphalée, la dysgueusie (altération du goût), et les vomissements.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

MYLAN-CLARITHROMYCIN (comprimé pelliculé de clarithromycine, USP)

Chez les patients atteints d'infection respiratoire ou cutanée

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 comprimés de clarithromycine	
Système, organe, classe	Effets ou réactions indésirables*
Troubles généraux et état d site d'administration	Asthénie Douleur Douleur thoracique
Infections et infestations	Infection Colite pseudomembraneuse Candidose Rhinite Pharyngite Candidose vaginale Infection vaginale
Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif	Douleurs au dos Myalgie
Investigations	Augmentations des enzymes hépatiques
Troubles cardiaques*	Prolongation de l'intervalle QT Tachycardie ventriculaire Torsades de pointes
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 Anomalies de la fonction hépatique Hépatite Hépatite cholestatique Jaunisse (cholestatique et hépatocellulaire) Insuffisance hépatique***
Troubles du système nerveux	Étourdissements Somnolence Convulsion Parosmie Dysgueusie Agueusie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Vertige Acouphène Troubles auditifs Surdité****

Tableau 1	
Réactions indésirables / effets secondaires du médicament chez des patients présentant des infections respiratoires ou cutanées ou d'autres infections traitées par comprimés de clarithromycine	
Système, organe, classe	Effets ou réactions indésirables*
Troubles psychiatriques	Nervosité Anxiété Insomnie Cauchemars Dépression Confusion Désorientation Dépersonnalisation Hallucinations Psychose
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux Dyspnée Asthme
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Cas de réactions cutanées graves [p.ex. pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)] Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique Éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) Prurit Éruption cutanée Hypersudation Urticaire
Troubles du système immunitaires	Anaphylaxie <i>Myasthenia gravis</i>
Troubles oculaires	Troubles de la vue Conjonctivite
Troubles rénaux et urinaires	Hématurie Néphrite interstitielle
Troubles des organes de reproduction et du sein	Dysménorrhée
Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique	Éosinophilie Anémie Leucopénie Thrombocythémie Thrombocytopenie
* ** *** ****	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 les études menées chez des adultes atteints de pneumonie où l'on a comparé la clarithromycine à l'érythromycine base ou au stéarate d'érythromycine, on a observé nettement moins d'effets indésirables touchant l'appareil digestif chez les patients recevant 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**.

Système, organe, classe	Résultats d'épreuves 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 de la lactate déshydrogénase sérique Élévation de la bilirubine sérique Élévation de la créatinine sérique Réduction de la numération leucocytaire	Rare (Moins de 1 %)
	Allongement du temps de Quick	1 %
	Hausse du taux d'urée sanguin	4 %

Patients atteints d'infection mycobactérienne

Chez les personnes atteintes du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et autres patients immunodéprimés recevant des doses élevées de clarithromycine pendant de longues périodes en prophylaxie ou pour le traitement d'infections mycobactériennes, il était souvent difficile de distinguer les effets indésirables possiblement associés 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 patients sidéens, 18 % des patients recevant 500 mg de clarithromycine deux fois par jour ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables comparativement à 17 % des patients recevant le placebo. Les principaux effets indésirables motivant l'abandon de l'étude dans le groupe traité à la clarithromycine comprenaient la céphalée, les nausées, les vomissements, la dépression et l'altération du goût. Les effets indésirables signalés le plus souvent et ayant une incidence supérieure à 2 %, à l'exception des effets résultant de l'atteinte concomitante, sont énumérés au **Tableau 3**. Parmi ces effets, l'altération du goût était le seul dont l'incidence était augmentée de manière significative dans le groupe recevant de la clarithromycine comparativement au groupe recevant le placebo.

Tableau 3			
Pourcentage des effets indésirables* chez les patients adultes immunodéprimés recevant de la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe <i>M. avium</i>			
Classe de système d'organes ‡	Effets indésirables	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 %
	Céphalée	2,7 %	0,9 %
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	3,2 %	3,5 %
* Comprend les effets possiblement ou probablement liés au médicament à l'étude et exclut les effets résultant d'atteintes concomitantes.			
‡ Effets indésirables dont l'incidence était de 2 % ou plus dans l'un ou l'autre des groupes traités.			

Valeurs de laboratoire anormales

Chez les patients immunodéprimés recevant de 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 (voir le **tableau 4**).

Tableau 4 Pourcentage de patients* immunodéprimés recevant la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe <i>M. avium</i> 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 × 10 ⁹ /L	11/249	4 %	12/250	5 %
	Réduction de la numération leucocytaire < 1 × 10 ⁹ /L	2/103	4 %	0/95	0 %
	Élévation de l'aspartate aminotransférase > 5 × LSN**	7/196	4 %	5/208	2 %
	Élévation de l'aspartate aminotransférase > 5 × LSN	6/217	3 %	4/232	2 %
	Élévation de la phosphatase alcaline sérique > 5 × 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 atteints d'infection mycobactérienne

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

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

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

Tableau 5				
Pourcentage des effets secondaires* chez les 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	Effets 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 %
	Douleur abdominale	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 %
	Céphalée	2 %	2 %	7 %
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	4 %	3 %	2 %
Anomalies des épreuves de laboratoire	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 indésirables que l'on juge liés à l'étude de manière certaine, probable, possible ou éloignée.				
** Comprennent la surdité, les troubles auditifs, la surdité partielle ou 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 analysé les résultats des épreuves de laboratoire qui se trouvaient en dehors des valeurs très anormales (soit les limites supérieures ou inférieures extrêmes) pour l'épreuve en question ont été analysés (**Tableaux 6 et 7**).

Tableau 6					
Pourcentage des adultes immunodéprimés traités par la clarithromycine pour une infection mycobactérienne qui ont présenté, en cours de traitement, des valeurs de laboratoire très anormales					
Données présentées en fonction de la dose quotidienne totale					
Système organique	Valeurs de laboratoire	Résultat très anormal	1 000 mg	2 000 mg	4 000 mg
Investigations	Élévation de l'aspartate aminotransférase	> 5 × LSN	3 %	2 %	4 %
	Élévation de l'alanine aminotransférase	> 5 × LSN	2 %	2 %	7 %
	Réduction du nombre de plaquettes	< 50 × 10 ⁹ /L	2 %	2 %	4 %
	Réduction de la numération leucocytaire	< 1 × 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.					

Tableau 7					
Nombre d'enfants sidéens traités par la clarithromycine pour une infection mycobactérienne qui ont présenté, en cours de traitement, des valeurs de laboratoire très anormales					
Données présentées en fonction de la dose quotidienne totale					
Système organique	Valeurs de laboratoire	Résultat très anormal	< 15 mg/kg/jour	de 15 à < 25 mg/kg/jour	≥ 25 mg/kg/jour
Investigations	Élévation de l'alanine aminotransférase	> 5 x LSN	0	1	0
	Élévation de la bilirubine sérique	> 12 mg/dL	1	0	0
	Réduction du nombre de plaquettes	< 50 x 10 ⁹ /L	0	1	0
	Élévation de l'azote uréique du sang	> 50 mg/dL	0	1	0
Légende : LSN = Limite supérieure de la normale					

Effets secondaires moins courants de MYLAN-CLARITHROMYCIN 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 de la 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 préparations de 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, torsades de pointes, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Surdité, troubles de l'ouïe, perte de l'ouïe 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
Troubles du système immunitaire	Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, anaphylaxie, hypersensibilité,
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
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 exanthématique aiguë généralisée (PEAG)], syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome DRESS (éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes)
Troubles vasculaires	Hémorragie ⁴ , vasodilatation
<ol style="list-style-type: none"> 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

<p>Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves</p> <ul style="list-style-type: none"> • La clarithromycine est contre-indiquée en association avec l'astémizole, le cisapride, la dompéridone, la colchicine, le pimozide, la terféndine, la lovastatine, la simvastatine, les alcaloïdes de l'ergot (p. ex., ergotamine, dihydroergotamine). (Voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament.) • La clarithromycine inhibe les isoformes 3A du cytochrome P450 (CYP3A) et le transporteur d'efflux, les P-glycoprotéines (Pgp). L'administration concomitante de clarithromycine et de médicaments métabolisés par la CYP3A et (ou) transportés par les Pgp peut causer une élévation des concentrations plasmatiques des médicaments administrés en concomitance et entraîner des problèmes d'innocuité cliniquement significatifs.
--

Aperçu

De nombreuses catégories de médicaments sont métabolisées par la CYP3A et (ou) transportées par les Pgp du foie et de l'intestin. Certains médicaments peuvent inhiber ou induire les activités de la CYP3A et (ou) des Pgp. L'administration de tels inhibiteurs ou inducteurs peut influencer sur le métabolisme. Dans certains cas, les concentrations sériques du médicament peuvent augmenter, et dans d'autres, elles peuvent diminuer. Il faut donc faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de ces médicaments.

Effets de la clarithromycine sur d'autres médicaments

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

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

Avec certains médicaments, l'administration de la clarithromycine en concomitance est 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'inhibiteur 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			
Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Astémizole*/ terfénadine	ÉC	↑ des concentrations du métabolite acide de la terfénadine ↑ de l'intervalle QT	On a signalé que les macrolides modifient le métabolisme de la terfénadine, ce qui se traduit par une augmentation des concentrations sériques de la terfénadine, augmentation qui a parfois été associée à des arythmies, comme la prolongation de l'intervalle QT, la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et les torsades de pointes. Voir CONTRE-INDICATIONS . Dans une étude portant sur 14 volontaires sains, l'administration concomitante de 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.

Tableau 9

Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Atazanavir	ÉC	↑ des concentrations de clarithromycine ↑ de l'ASC de l'atazanavir	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. 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.
<u>Neuroleptiques atypiques</u> (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.
<u>Inhibiteurs calciques</u> (p. ex., vérapamil, amlodipine, diltiazem)	É	↑ potentielle des concentrations de vérapamil	La prudence est de mise lorsqu'on administre de la clarithromycine en concomitance avec des inhibiteurs calciques métabolisés par la CYP3A4 (p. ex. vérapamil, amlodipine, diltiazem) en raison du risque d'hypotension. Cette interaction peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la clarithromycine et des inhibiteurs calciques. On a observé des cas d'hypotension, de bradyarythmie et d'acidose lactique chez des patients recevant en concomitance du vérapamil, qui appartient à la classe des inhibiteurs calciques.
Carbamazépine	É	↑ des concentrations de carbamazépine	On a signalé que l'administration de clarithromycine à des patients qui reçoivent de la carbamazépine a provoqué la hausse des concentrations de cette dernière. Il faudrait surveiller les concentrations sanguines de la carbamazépine.

Tableau 9			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine			
Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Cisapride*/ pimozide	É	↑ des concentrations de cisapride ↑ des concentrations de pimozide	Des patients recevant la clarithromycine et le cisapride en association ont présenté des concentrations élevées de cisapride, ce qui peut entraîner les symptômes suivants : prolongation de l'intervalle QT et arythmies, comme la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et les torsades de pointes. Des effets semblables ont été signalés chez des patients recevant la clarithromycine et le pimozide en association. Voir CONTRE-INDICATIONS .
Colchicine	É	Toxicité potentielle à la colchicine	La colchicine est un substrat de la CYP3A et du transporteur d'efflux, les Pgp. La clarithromycine et les autres macrolides sont connus pour inhiber la CYP3A et les Pgp. Lorsque la clarithromycine et la colchicine sont administrées en concomitance, l'inhibition des Pgp et/ou de la CYP3A par la clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à la colchicine. Ce risque peut être encore accru par la prise concomitante de médicaments métabolisés par la glycoprotéine P ou de puissants inhibiteurs de la CYP3A. L'emploi concomitant de la clarithromycine et de la colchicine est contre-indiqué. Voir CONTRE-INDICATIONS .
Cyclosporine	É	↑ des concentrations de cyclosporine	On a signalé des élévations des concentrations sériques de cyclosporine lorsque ce médicament est administré de façon concomitante avec la clarithromycine. On doit donc surveiller de près les concentrations de cyclosporine et modifier la posologie au besoin. On doit en outre surveiller l'apparition de signes d'intoxication à la 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 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.

Tableau 9			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine			
Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Digoxine	É	↑ des concentrations de digoxine	<p>On pense que la digoxine est un substrat du transporteur d'efflux, les Pgp, et on sait que la clarithromycine inhibe les Pgp. Lorsqu'on administre en concomitance clarithromycine et digoxine, l'inhibition des Pgp par la clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à la digoxine.</p> <p>On a constaté une augmentation des concentrations sériques de digoxine chez des patients recevant à la fois de la clarithromycine en comprimés et de la digoxine.</p> <p>Selon des rapports postcommercialisation, certains patients ont présenté des signes cliniques apparentés à la toxicité par la digoxine, y compris des arythmies potentiellement fatales. Il faut surveiller de près les concentrations sériques de digoxine chez les patients qui reçoivent la digoxine et la clarithromycine en concomitance.</p>
Disopyramide / quinidine	É	<p>↑ des concentrations de disopyramide, qui a eu pour effet de provoquer la fibrillation ventriculaire et de prolonger l'intervalle QT (rarement signalés)</p> <p>Torsades de pointes</p>	<p>On a signalé, mais de façon peu fréquente, une élévation des concentrations plasmatiques de disopyramide, ce qui a eu pour effet de provoquer la fibrillation ventriculaire et de prolonger l'intervalle QT, lorsque l'on administre ce médicament avec la clarithromycine.</p> <p>Dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation, on a signalé des cas de torsades de pointes lors de la prise concomitante de clarithromycine et de quinidine ou de disopyramide. Il faut surveiller la prolongation de l'intervalle QT sur les électrocardiogrammes lorsqu'on administre la clarithromycine en concomitance avec ces médicaments.</p> <p>Il faut aussi surveiller les concentrations sériques de ces médicaments durant l'administration de la clarithromycine.</p> <p>Dans des rapports post-commercialisation, on a fait état de cas d'hypoglycémie lors de l'emploi concomitant de clarithromycine et de disopyramide. Il faut par conséquent exercer une surveillance de la glycémie pendant l'emploi concomitant de ces médicaments.</p>
Dompéridone	É, P	↑ des concentrations de dompéridone, entraînant une prolongation de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques	<p>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.</p>

Tableau 9			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine			
Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
<u>Alcaloïdes de l'ergot</u> Ergotamine / dihydroergotamine	É	Réactions ischémiques potentielles Toxicité potentielle par l'ergot	Des rapports postcommercialisation indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et d'ergotamine ou de dihydroergotamine a été associée à une intoxication aiguë par l'ergot caractérisée par des vasospasmes périphériques graves, une dysesthésie et une ischémie des extrémités et d'autres tissus, dont le système nerveux central. L'administration concomitante de clarithromycine et d'alcaloïdes de l'ergot est contre-indiquée. Voir CONTRE-INDICATIONS .
Étravirine	ÉC	↓ de la clarithromycine ↑ de la 14-OH-clarithromycine	L'exposition à la clarithromycine était réduite par l'étravirine; cependant, les concentrations du métabolite actif, la 14-OH-clarithromycine, étaient accrues. Comme la 14-OH-clarithromycine est moins actif 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.
<u>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</u> 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 , <u>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</u> .
Atorvastatine Rosuvastatine	É		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.

Tableau 9			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine			
Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			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.
Itraconazole	ÉC, P	↑ des concentrations de clarithromycine ↑ des concentrations d'itraconazole	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 de l'itraconazole et de la clarithromycine en concomitance afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet pharmacologique accru ou prolongé.
Lansoprazole / oméprazole	ÉC	Légers changements des concentrations de lansoprazole et de 14-OH-clarithromycine ↑ de la C _{max} et de l'ASC ₀₋₂₄ de l'oméprazole ↑ des concentrations de clarithromycine	D'après une étude, l'administration concomitante de clarithromycine et de lansoprazole a entraîné de légers changements des concentrations sériques de lansoprazole et de 14-OH-clarithromycine. Cependant, on considère que ces données ne commandent pas la modification de la posologie. 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'ASC ₀₋₂₄ et la T _{1/2} ont augmenté de 30, de 89 et de 34 %, respectivement) par suite de l'administration concomitante avec la clarithromycine. Le pH gastrique moyen sur 24 heures était de 5,2 lorsque l'oméprazole était administré seul et de 5,7 lorsque ce médicament était administré avec la clarithromycine. L'administration d'oméprazole fait augmenter, quoique dans une moindre mesure, les concentrations sériques de clarithromycine. L'administration d'oméprazole fait également augmenter les concentrations de clarithromycine dans les tissus et le mucus.
<u>Anticoagulants oraux</u> <u>Warfarine / acénocoumarol</u>	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 surveiller étroitement les paramètres de la coagulation. Il peut en outre être nécessaire de modifier la dose des anticoagulants.

Tableau 9			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine			
Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			<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. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation de la clarithromycine avec d'autres médicaments, Anticoagulants oraux.</p>
<u>Hypoglycémiant</u> <u>oraux</u> (p. ex., insuline)	É P	Hypoglycémie	L'administration concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiant oraux (comme les sulphonylurées) et (ou) d'insuline peut entraîner une importante hypoglycémie. Avec certains hypoglycémiant comme le 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.
<u>Inhibiteurs de la phosphodiesterase</u> (p. ex., sildenafil, 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 % approximativement de l'aire sous la courbe concentrations plasmatiques-temps de la rifabutine et une augmentation de</p>

Tableau 9			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine			
Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			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).
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 l'administration de saquinavir seulement. L'ASC et la C_{max} de la</p>

Tableau 9			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine			
Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			<p>clarithromycine étaient approximativement 40 % plus élevées qu'avec l'administration de clarithromycine seulement (clarithromycine : ↑ de l'ASC de 45% [17-81%] et ↑ de la C_{max} de 39% [10-76%]; 14-OH-clarithromycine : ↓ de l'ASC de 24% [5-40%] et ↓ de la C_{max} de 34% [14-50%]).</p> <p>Un allongement de l'intervalle QTc a été signalé chez des patients prenant du saquinavir en même temps que du ritonavir, ainsi que chez des patients prenant de la clarithromycine. L'administration concomitante de saquinavir et de clarithromycine est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).</p>
Tacrolimus	P	↑ 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 passé par la CYP3A. Dans ce sous-ensemble de la population, l'inhibition de la CYP3A résulte en des concentrations sériques significativement plus élevées de toltérodine. Une diminution de la dose de toltérodine peut être nécessaire en présence d'inhibiteurs de la CYP3A, comme la clarithromycine, dans la population dont l'activité de l'isoforme 2D6 est faible.
<u>Triazolobenzodiazépines</u> (p. ex., triazolam, alprazolam) <u>Autres benzodiazépines semblables</u> (p. ex., midazolam)	ÉC, É, P	↑ de l'ASC du midazolam	Lorsque le midazolam a été administré en concomitance avec des comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), l'ASC du midazolam a augmenté de 2,7 fois après l'administration du midazolam par voie intraveineuse et de 7 fois après son administration par voie orale. L'administration concomitante de midazolam oral et de clarithromycine est contre-indiquée. Voir CONTRE-INDICATIONS . Si le midazolam est administré par voie intraveineuse en concomitance avec la clarithromycine, on doit surveiller étroitement le patient afin de pouvoir modifier la dose de midazolam. Aucune étude n'a encore porté sur les interactions entre le midazolam administré par voie oromuqueuse et la clarithromycine.

Tableau 9			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine			
Médicament concomitant	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 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 didéoxyinosine. Aucune étude similaire n'a été menée sur les interactions de la clarithromycine à libération prolongée avec la zidovudine.
<u>Autres médicaments métabolisés par la CYP3A</u> (p. ex., alfentanil, bromocriptine, cilostazol, méthylprednisolon, 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>
<u>Autres médicaments métabolisés par des isoformes du cytochrome P450 autres que la CYP3A</u> (p. ex., hexobarbital,	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>

Tableau 9			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine			
Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
phénytoïne et valproate)			
<u>Autres médicaments inducteurs du cytochrome P450</u> (p. ex., éfavirenz, névirapine, rifampine, rifabutine, rifampicine, phénobarbital, rifapentine)	ÉC, P	↓ des concentrations de clarithromycine	De puissants inducteurs du métabolisme du cytochrome P450 comme l'éfavirenz, la névirapine, la rifampine, la rifabutine, la rifampicine, le phénobarbital et la rifapentine* peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine et diminuer ainsi les concentrations plasmatiques de cette dernière, tout en augmentant celles de la 14-OH-clarithromycine, métabolite qui est également microbiologiquement actif. Comme les activités microbiologiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine diffèrent selon les bactéries, l'effet thérapeutique escompté pourrait être compromis par l'administration en concomitance de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques.
Légende : É = Étude de cas; ÉC = Étude clinique; P = Potentielle Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies. * non 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

Les comprimés pelliculés MYLAN-CLARITHROMYCIN, USP, peuvent être administrés avec ou sans aliments.

Interactions médicament-herbe 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 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

Les comprimés pelliculés MYLAN-CLARITHROMYCIN, USP, peuvent être administrés avec ou sans aliments.

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

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

Mylan-Clarithromycin (clarithromycine en comprimé pelliculé, USP)

Infections respiratoires et cutanées chez l'adulte

La posologie usuelle de Mylan-Clarithromycin chez l'adulte est de 250 à 500 mg toutes les 12 heures (voir le **tableau 10**) pendant 7 à 14 jours. En cas d'infections graves ou en présence de microorganismes moins sensibles, on doit recourir à la posologie supérieure.

Tableau 10 Guide posologique chez l'adulte		
Infection	Posologie (b.i.d.)	Durée
Voies respiratoires supérieures Pharyngite / amygdalite Sinusite maxillaire aiguë	250 à 500 mg 250 mg 500 mg	10 jours de 7 à 14 jours
Voies respiratoires inférieures Surinfection bactérienne de bronchite chronique et pneumonie	250 à 500 mg 250 à 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 pour 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 éliminer *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 créatine < 30 mL / min), la posologie de MYLAN-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**.

Infections mycobactériennes chez l'adulte

Prophylaxie

La posologie recommandée de MYLAN-CLARITHROMYCIN pour la prophylaxie des infections disséminées à *M. 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 MAC. La clarithromycine doit être administrée en association avec d'autres antimycobactériens dont l'activité contre le complexe *M. avium* (MAC) a été observée *in vitro*, y compris l'éthambutol et la rifampine. Malgré l'absence de renseignements issus des essais cliniques contrôlés sur le traitement d'association avec la clarithromycine, le groupe de travail du Service de la santé publique des États-Unis (*U.S. Public Health Service Task Force*) a émis des recommandations pour le traitement de l'infection 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.

Dose oubliée

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

Administration

MYLAN-CLARITHROMYCIN peut être administré avec ou sans aliments.

SURDOSAGE

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région

D'après certains rapports, on peut s'attendre que la consommation de fortes quantités de clarithromycine entraîne des effets gastro-intestinaux. Pour traiter les effets indésirables du surdosage, il faut éliminer sans délai le médicament qui n'est pas encore absorbé et instaurer des mesures de soutien.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Généralités

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

Pharmacocinétique

Clarithromycine en comprimé pelliculé, USP

Un résumé de la valeur des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de clarithromycine en comprimés enrobés est présenté au **Tableau 11**. Voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique**.

Tableau 11 Résumé de la valeur des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de comprimés pelliculés de clarithromycine				
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
* Doses uniques (des tableaux 19 et 20)				
** Doses multiples (des tableaux 20)				
Légende : b.i.d.. = deux fois par jour				

Absorption

Comprimés pelliculés de clarithromycine, USP

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

Chez les personnes en bonne santé et à jeun, les pics sériques ont été atteints dans les 2 heures qui ont suivi la prise par voie orale. Les pics sériques de clarithromycine à l'état d'équilibre, qui est atteint en 2 à 3 jours, sont d'environ 1 mg/L à la posologie de 250 mg 2 fois par jour et de 2 à 3 mg/L à la posologie de 500 mg 2 fois par jour. La demi-vie d'élimination de la clarithromycine est approximativement de 3 à 4 heures à raison de 250 mg 2 fois par jour, mais elle atteint de 5 à 7 heures quand la dose est de 500 mg 2 fois par jour.

La clarithromycine présente une pharmacocinétique non linéaire aux doses recommandées qui engendre des augmentations plus élevées que les augmentations proportionnelles de l'ASC. Le degré du caractère non linéaire diminue lors de l'administration prolongée de clarithromycine (c.-à-d., à l'état d'équilibre). Le caractère non linéaire de la pharmacocinétique du principal métabolite de la clarithromycine, 14-OH-clarithromycine, est peu marqué aux doses recommandées de 250 mg et de 500 mg 2 fois par jour. À la dose de 250 mg 2 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 5 ou 6 heures. À la dose de 500 mg 2 fois par jour, le pic à l'état d'équilibre est légèrement plus élevé (jusqu'à 1 mg/L) et la demi-vie d'élimination est d'environ 7 heures. À l'une ou l'autre dose, la concentration à l'état d'équilibre de ce métabolite est généralement atteinte en 2 à 3 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 également 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.

Distribution

La clarithromycine se distribue facilement dans les tissus et les 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 comprimé pelliculé		
Type de tissu	Concentrations	
	Tissu (mcg/g)	Sérum (mg/L)
Amygdale	1,6	0,8
Poumon	8,8	1,7
Leucocytes*	9,2	1,0
* données <i>in vitro</i>		
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 la dose de 250 mg 2 fois par jour, environ 20 % de la dose de clarithromycine en comprimé pelliculé est éliminée dans l'urine en tant que médicament mère inchangé. L'excrétion urinaire de la clarithromycine inchangée est légèrement supérieure (environ 30 %) dans le cas de la dose de 500 mg administrée 2 fois par jour. La clairance rénale de la clarithromycine est toutefois relativement indépendante de la dose et elle se rapproche du débit de filtration glomérulaire normal. Le principal métabolite trouvé dans l'urine est la 14-OH-clarithromycine qui correspond à un 10 à 15 % additionnel de la dose à la posologie de 250 ou de 500 mg 2 fois par jour. Le reste est éliminé dans les fèces, principalement par l'intermédiaire de la bile. Environ 5 à 10 % du médicament mère est retrouvé dans les fèces. Les métabolites présents dans les fèces sont principalement des produits de la N-déméthylation, de la 14-hydroxylation, ou des deux.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

Se reporter à la section **Absorption** ci-dessus.

Gériatrie

On doit envisager d'ajuster la dose 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 essais cliniques, les patients âgés n'ont pas présenté d'augmentation de l'incidence des effets secondaires si l'on compare avec des patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique

Les concentrations de clarithromycine à l'état d'équilibre chez les patients 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 patients en comparaison avec des personnes en bonne santé Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique.**

Insuffisance rénale

L'élimination de la clarithromycine était affectée chez les patients présentant une insuffisance rénale. La posologie quotidienne maximale de clarithromycine chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) est de 500 mg. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique.**

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

MYLAN-CLARITHROMYCIN (comprimé pelliculé de clarithromycine, USP)

Entreposer les comprimés enrobés entre 15 °C et 30°C dans un contenant hermétiquement fermé. Protéger de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYLAN-CLARITHROMYCIN (comprimé pelliculé de clarithromycine, USP)

Les comprimés **MYLAN-CLARITHROMYCIN** sont offerts en deux concentrations : 250 mg et 500 mg de clarithromycine pour administration orale.

Les comprimés **MYLAN-CLARITHROMYCIN** à 250 mg sont jaunes, pelliculé, de forme ovale, biconvexe avec « C250 » d'un côté et « G » de l'autre et ils sont offerts en flacons de polyéthylène de haute densité renfermant 100 comprimés.

Les comprimés **MYLAN-CLARITHROMYCIN** à 500 mg sont jaune pâle, pelliculé, de forme ovale, biconvexe avec « C500 » d'un côté et « G » de l'autre et ils sont offerts en flacons de polyéthylène de haute densité renfermant 100 comprimés.

Liste des ingrédients non médicinaux :

Chaque comprimé **MYLAN-CLARITHROMYCIN** à 250 mg renferme 250 mg de clarithromycine et chaque comprimé **MYLAN-CLARITHROMYCIN** à 500 mg renferme 500 mg de clarithromycine les ingrédients non médicinaux suivants :

Silice colloïdale, croscarmellose sodique, laque d'aluminium D&C jaune n° 10, hydroxypropylcellulose, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, amidon pré-gélatinisé, propylèneglycol, acide stéarique, dioxyde de titane et vanilline. MYLAN-CLARITHROMYCIN ne contient pas de tartrazine.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

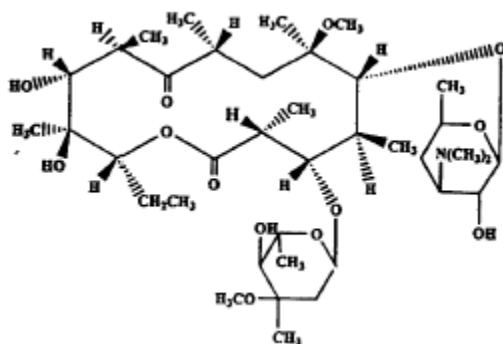
Dénomination commune : Clarithromycine USP

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

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

Masse moléculaire : 747,95 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La clarithromycine est une poudre cristalline blanche à blanchâtre. Elle est légèrement soluble dans le méthanol, l'alcool déshydraté et l'acétonitrile; elle est pratiquement insoluble dans l'eau. Le pKa de la clarithromycine est de 8,48; le pH d'une pâte à 0,2 % (méthanol : eau, 5:95) est de 8,8.

Le coefficient de partage de la clarithromycine est influencé par le pH de la phase aqueuse et la polarité de la phase organique. Le coefficient de partage octanol (moment dipolaire = 0,25):eau varie de 5,63 à 46,0 et le pH de l'eau augmente de 2 à 8. Le point de fusion de la clarithromycine est d'environ 225°C.

ÉTUDES CLINIQUES

Des études de biodisponibilité comparatives croisées avec permutation, à répartition aléatoire, d'une dose unique administrée à jeun ou non à jeun, ont été menées auprès d'hommes en bonne santé, dont 21 étaient à jeun et 35 étaient alimentés, pour comparer la biodisponibilité des comprimés Mylan-Clarithromycine (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada) à 500 mg aux comprimés de Biaxin® BID (Laboratoires Abbott, Ltée, Québec, Canada) à 500 mg (1 x 500 mg en comprimé). Les résultats des deux études sont résumés dans les tableaux suivants :

**TABLEAU RÉSUMANT LES RÉSULTATS D'UNE ÉTUDE
DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE CROISÉE,
À RÉPARTITION ALÉATOIRE D'UNE DOSE UNIQUE
ADMINISTRÉE À JEUN
Clarithromycine (1 X 500 mg)
À partir de données mesurées**

Clarithromycine 1 X 500 mg Sujets à jeun, à partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence‡	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90 %)
ASC _{0-T} (ng.h/mL)	12 245 12 928 (35)	12 116 12 886 (36)	101	92 à 110 %
ASC _{0-inf} (ng.h/mL)	12 476 13 168 (35)	12 400 13 171 (36)	100	92 à 110 %
C _{max} (ng/mL)	1 869 1 972 (34)	1 762 1 934 (41)	106	92 à 122 %
T _{max} (h) [§]	1,74 (35)	2,13 (50)	--	--
T _{1/2} (h) [§]	4,13 (19)	4,13 (20)	--	--

* Mylan-Clarithromycine en comprimé de 500 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada).

‡ Biaxin® BID en comprimé de 500 mg (Laboratoires Abbott Ltée, Canada), acheté au Canada.

§ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement.

**TABLEAU RÉSUMANT LES RÉSULTATS D'UNE ÉTUDE
DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE CROISÉE,
À RÉPARTITION ALÉATOIRE D'UNE DOSE UNIQUE
ADMINISTRÉE NON À JEUN
Clarithromycine (1 X 500 mg)
À partir de données mesurées**

Clarithromycine 1 X 500 mg Sujets alimentés, à partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'épreuve*	Référence‡	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90 %)
ASC _{0-T} (ng.h/mL)	14 915,97 15 973,32 (36,5)	14 733,75 15 848,92 (41,7)	101	94 à 109 %
ASC _{0-inf} (ng.h/mL)	15 346,17 16 462,31 (37,0)	15 168,71 16 310,42 (41,2)	101	93 à 109 %
C _{max} (ng/mL)	2 347,55 2 537,66 (38,6)	2 234,19 2 421,26 (42,6)	105	94 à 117 %
T _{max} (h) [§]	2,41 (46,4)	2,56 (49,7)	--	--
T _{1/2} (h) [§]	4,41 (20,5)	4,41 (19,4)	--	--

* Mylan-Clarithromycin en comprimé de 500 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada).

‡ Biaxin® BID en comprimé de 500 mg (Laboratoires Abbott Ltée, Canada), acheté au Canada.

§ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Infections mycobactériennes

Prophylaxie

Tableau 13 Résumé des données démographiques et de la méthodologie de l'étude Prophylaxie contre le complexe <i>M. avium</i>				
N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Participants à l'étude Patients immunodéprimés ayant une numération des lymphocytes T CD ₄ inférieure à 100 cellules/μL	Âge moyen (Tranche)
561	Double insu	500 mg de clarithromycine 2 f.p.j. (environ 10,6 mois)	341	Adulte
		Placebo 2 f.p.j. (8,2 mois)	341	

Légende : 2 f.p.j. = deux fois par jour

Plus de patients inscrits dans le groupe recevant le placebo que dans le groupe recevant de la clarithromycine ont quitté prématurément l'étude (75,6 % et 67,4 %, respectivement). Cependant, si l'on exclu l'arrêt prématuré causé par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) ou la mort, environ le même pourcentage de patients dans chaque groupe (54,8 % dans le groupe recevant de la clarithromycine et 52,5 % dans le groupe recevant le placebo) ont mis fin à leur participation à l'étude pour d'autres raisons.

Tableau 14					
Résumé des résultats relatifs à l'efficacité chez les patients adultes immunodéprimés recevant de la clarithromycine ou le placebo en prophylaxie contre le complexe <i>M. avium</i>					
	Clarithromycine	Placebo	Risque relatif (95 % IC)	Valeur p	Réduction du risque
Bactériémie à MAC					
Nombre de patients qui ont contracté MAC	19/333 (5,7 %)	53/334 (15,9 %)	0,307 (0,177, 0,533)	< 0,001*	- 69,3 %
Survie					
Nombre de patients décédés	106/341 (31,1 %)	136/341 (39,9 %)	0,710 (0,533, 0,934)	0,014*	- 28,2 %
Apparition de signes et symptômes de MAC					
	Nombre de patients qui répondent aux critères/total	Nombre de patients qui répondent aux critères/total			
Perte de poids supérieure à 10 %	5/333 (2 %)	23/322 (7 %)	0,179 (0,067, 0,481)	0,001*	- 82,1 %
Fièvre modérée à grave	2/332 (< 1 %)	10/329 (3 %)	0,191 (0,041, 0,883)	0,034*	- 80,9 %
Sueurs nocturnes modérées à graves	1/325 (< 1 %)	7/327 (2 %)	0,130 (0,016, 1,081)	0,059	- 87,0 %
Sueurs nocturnes ou fièvre de modérées à graves	2/325 (< 1 %)	13/326 (4 %)	0,140 (0,031, 0,632)	0,011*	- 86,0 %
Anémie modérée à grave	0/319 (0 %)		0		
Enzymes hépatiques Grade 3 ou 4	3/325 (< 1 %)	2/318 (< 1 %)	0,739 (0,118, 4,649)	0,747	
Résultats des sous-échelles de qualité de vie (délai avant la première diminution de ≥10 points)					
	Nombre de patients qui répondent aux critères/total	Nombre de patients qui répondent aux critères/total			
Santé générale	180/317 (57 %)	184/318 (58 %)	0,809 (0,645, 1,015)	0,068	
Fonction physique	210/299 (70 %)	236/306 (77 %)	0,781 (0,637, 0,956)	0,017*	- 21,9 %
Fonction du rôle	111/189 (59 %)	131/211 (62 %)	0,922 (0,690, 1,233)	0,585	
Fonction sociale	187/327 (57 %)	197/331 (60 %)	0,823 (0,662, 1,024)	0,08	
Fonction cognitive	174/336 (52 %)	170/339 (50 %)	0,990 (0,790, 1,240)	0,929	
Douleur	201/331 (61 %)	217/336 (65 %)	0,902 (0,731, 1,113)	0,355	
Santé mentale	179/336 (53 %)	184/338 (54 %)	0,842 (0,672, 1,055)	0,134	
Énergie/fatigue	208/328 (63 %)	217/335 (65 %)	0,784 (0,636, 0,966)	0,022*	- 21,6 %
Détresse liée à la santé	170/335 (51 %)	191/335 (57 %)	0,807 (0,647, 1,007)	0,057	
Qualité de vie	199/330 (60 %)	199/333 (60 %)	0,902 (0,727, 1,120)	0,352	

Tableau 14					
Résumé des résultats relatifs à l'efficacité chez les patients adultes immunodéprimés recevant de la clarithromycine ou le placebo en prophylaxie contre le complexe <i>M. avium</i>					
	Clarithromycine	Placebo	Risque relatif (95 % IC)	Valeur <i>p</i>	Réduction du risque
Hospitalisation					
Nombre de patients hospitalisés	166/339 (49 %)	189/330 (57 %)	0,764 (0,610, 0,955)	0,018*	- 23,6 %

Selon le principe d'intention de traiter, l'incidence cumulative à un an de la bactériémie à MAC était de 5,0 % pour les patients répartis de façon aléatoire au groupe recevant de la clarithromycine et de 19,4 % pour les patients du groupe recevant le placebo (voir le **Tableau 15**). Bien que seulement 19 des 341 patients recevant de la clarithromycine aient contracté l'infection à MAC, 11 de ces cas étaient résistants à la clarithromycine. Les patients atteints de la bactériémie à MAC résistante avaient, au début de l'étude, une numération de lymphocytes CD₄ médiane de 10 cellules/mm³ (intervalle variant de 2 à 25 cellules/mm³). L'information sur l'évolution clinique et la réponse au traitement des patients atteints de la bactériémie à MAC résistante est limitée. Les 8 patients qui ont reçu de la clarithromycine et qui ont contracté une bactériémie à MAC sensible à l'antibiotique avaient, au début de l'étude, une numération de lymphocytes CD₄ médiane de 25 cellules/mm³ (intervalle de 10 à 80 cellules/mm³). En comparaison, 53 des 341 patients recevant le placebo ont contracté une infection à MAC; aucun de ces isolats n'était résistant à la clarithromycine. Au début de l'étude dans le groupe recevant le placebo, la numération de lymphocytes CD₄ médiane des patients qui ont contracté l'infection à MAC était de 15 cellules/mm³.

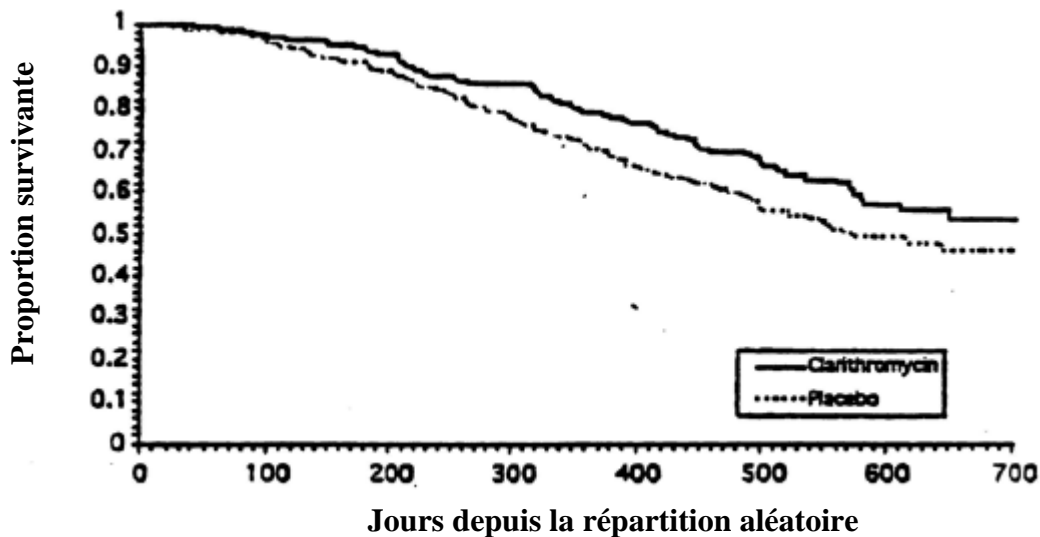


Figure 1 : Survie de tous les patients adultes immunodéprimés répartis de façon aléatoire pour recevoir de la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe *M. avium*

	Incidence cumulative de la bactériémie à MAC*		Mortalité cumulative	
	Clarithromycine	Placebo	Clarithromycine	Placebo
À 6 mois	1,0 %	9,5 %	6,4 %	9,3 %
À 12 mois	5,0 %	19,4 %	20,8 %	29,7 %
À 18 mois	10,1 %	26,8 %	36,8 %	46,8 %
* méthode d'estimation de Kaplan-Meyer.				

Puisque l'analyse à 18 mois comprend des patients qui ne reçoivent plus de traitement prophylactique, l'avantage en matière de survie de la clarithromycine pourrait être sous-estimé.

Traitement des infections mycobactériennes

Les trois études résumées dans le **tableau 16** ont été élaborées pour évaluer les critères d'efficacité suivants :

- Des changements au niveau de la bactériémie à MAC ou des cultures sanguines négatives à *M. avium*.
- Des changements dans les signes et les symptômes cliniques de l'infection à MAC comprenant un ou plusieurs des éléments suivants : fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, diarrhée, splénomégalie et hépatomégalie.

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Participants à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)
500	Répartition aléatoire, double insu	500 mg 2 f.p.j. 1 000 mg 2 f.p.j. 2 000 mg 2 f.p.j.	SIDA selon la définition du CDC et numération de lymphocytes T CD ₄ < 100 cellules/μL (n = 154)	Adulte
577	Ouverte*	500 mg 2 f.p.j. 1 000 mg 2 f.p.j.	SIDA selon la définition du CDC et numération de lymphocytes T CD ₄ < 100 cellules/μL (n = 469)	Adulte
* disponible à titre humanitaire. Légende : 2 f.p.j. = deux fois par jour				

Les résultats de l'étude 500 sont décrits ci-dessous. Les résultats de l'étude 577 étaient similaires à ceux de l'étude 500.

Bactériémie à MAC.

Des diminutions des bactériémies à MAC ou des cultures sanguines négatives ont été observées chez la majorité des patients dans tous les groupes de patients. Les diminutions moyennes des unités formatrices de colonie (UFC) sont présentées dans le tableau ci-dessous. Le tableau contient les résultats d'une étude séparée portant sur un régime posologique composé de quatre médicaments (la ciprofloxacine, l'éthambutol, la rifampicine et la clofazimine). Puisque les populations de patients et la méthodologie des deux études peuvent varier, toute comparaison entre les résultats de l'étude avec la clarithromycine et ceux de l'étude sur le traitement d'association doit être faite avec prudence (voir le **Tableau 17**).

Tableau 17			
Diminutions moyennes en log d'UFC depuis le début de l'étude			
(Après 4 semaines de traitement)			
500 mg 2 f.p.j.	1 000 mg 2 f.p.j.	2 000 mg 2 f.p.j.	Régime posologique composé de quatre médicaments
(N = 35)	(N = 32)	(N = 26)	(N = 24)
1,5	2,3	2,3	1,4
Légende : 2 f.p.j. = 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 1000 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 éprouvaient des sueurs nocturnes avant le traitement, 84 % ont montré une disparition ou une amélioration du symptôme à un moment donné durant les 12 semaines de traitement par la clarithromycine à des doses variant de 500 à 2 000 mg 2 fois par jour. De la

même façon, 77 % des patients ont signalé une disparition ou une amélioration de la fièvre à un moment donné. Les taux de réponse pour les signes cliniques de l'infection à MAC sont présentés au **Tableau 18**.

Tableau 18					
Taux de réponse pour les signes cliniques de l'infection à MAC					
Disparition de la fièvre			Disparition des sueurs nocturnes		
Dose 2 f.p.j. (mg)	% qui devient afebrile	% afebrile \geq 6 semaines	Dose 2 f.p.j. (mg)	% qui présente une amélioration	% qui présente une amélioration de \geq 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 de poids > 3 %			Augmentation de l'hémoglobine > 1 g		
Dose 2 f.p.j. (mg)	% qui prend du poids	% qui prend du poids pendant \geq 6 semaines	Dose 2 f.p.j. (mg)	% qui présente une augmentation	% en augmentation \geq 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 : 2 f.p.j. = deux fois par jour

La durée médiane de la réponse, définie comme une disparition ou une amélioration des signes et des symptômes cliniques, était de 2 à 6 semaines.

Puisque l'étude n'a pas été conçue pour déterminer le bienfait de la monothérapie après 12 semaines, la durée de la réponse peut avoir été sous-estimée chez les patients (de 25 à 33 %) qui ont continué à manifester une réponse clinique après cette période.

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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Généralités

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine et de son principal métabolite, la 14-OH-clarithromycine, après l'administration par voie orale d'une dose unique ou de multiples doses de clarithromycine sont présentés ci-dessous.

Comprimé pelliculé de clarithromycine, USP

La pharmacocinétique de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine a tout d'abord été étudiée suivant l'administration par voie orale d'une dose unique de 250 mg ou de 500 mg ou de multiples doses de 250 mg de clarithromycine en comprimé.

Dose unique

Les concentrations plasmatiques ont été déterminées chez 20 participants après l'administration par voie orale d'une dose unique de 250 mg ou de 500 mg de clarithromycine à jeun. Les C_{\max} étaient de 1,00 et de 1,77 (mg/L) et les T_{\max} étaient de 1,5 et de 2,2 heures, respectivement pour les doses de 250 et de 500 mg (voir le **Tableau 19** et les **Figures 2** et **3**).

Paramètre	Dose de clarithromycine	
	250 mg	500 mg
Nombre de patients évaluable de sexe masculin	20	20
C_{\max} (mg/L)	1,00 \pm 0,34	1,77 \pm 0,65
$C_{\max}/100$ mg ¹	0,40	0,35
T_{\max} (h)	1,5 \pm 0,8	2,2 \pm 0,7
ASC (mg·h/L)	5,47 \pm 1,93 ²	11,66 \pm 3,67 ³
ASC/100 mg ¹	2,19	2,33

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

² ASC_{0-12 h}

³ ASC_{0-14 h}

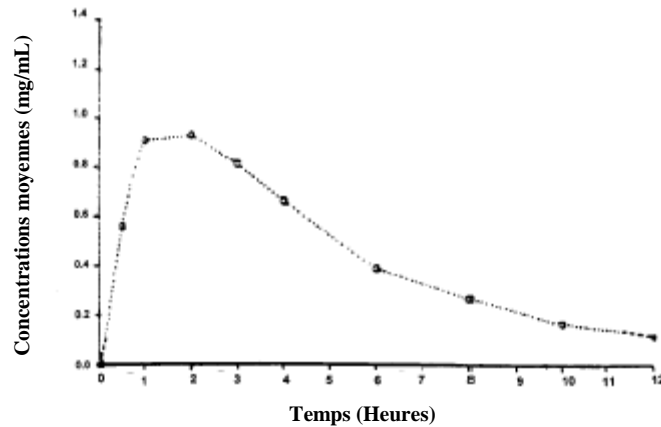


Figure 2 : Concentrations plasmatiques de clarithromycine (mg/mL) par rapport au temps après l'administration par voie orale d'une dose unique de 250 mg de clarithromycine

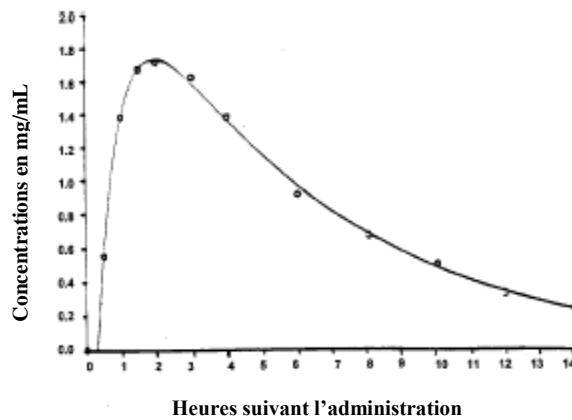


Figure 3 : Concentrations plasmatiques de clarithromycine (mg/mL) par rapport au temps après l'administration par voie orale d'une dose unique de 500 mg de clarithromycine

Doses multiples

Les paramètres pharmacocinétiques estimés représentatifs de la clarithromycine et de son métabolite, la 14-OH-clarithromycine, après l'administration par voie orale d'une dose unique de 250 mg et après la 5^e dose de clarithromycine administrée par voie orale à raison de 250 mg deux fois par jour sont présentés dans le **Tableau 20**.

Paramètres	Dose unique (250 mg)		Multiples doses : après la 5 ^e dose (250 mg 2 f.p.j.)	
	Clari.	14-OH	Clari.	14-OH
C _{max} (mg/L)	0,74 ± 0,24	0,61 ± 0,17	1,00 ± 0,29	0,63 ± 0,19
t _{1/2} (h)	2,7	4,2	3,5	4,7
ASC ₀₋₁₂ (mg·h/L)	4,27 ± 1,52	4,91 ± 1,12	6,34 ± 1,82	4,72 ± 1,29

Légende : Clarithr. = clarithromycine; 14-OH = 14-OH-clarithromycine ; 2 f.p.j. = deux fois par jour

Les paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine et de son métabolite (14-OH) révèlent que la concentration à l'état d'équilibre est atteinte après l'administration de la 5^e dose lorsqu'on utilise de la clarithromycine en comprimé de 250 mg administrée deux fois par jour.

Le profil de la concentration moyenne en fonction du temps de la clarithromycine et de son métabolite, la 14-OH-clarithromycine, est présenté à la **Figure 4**.

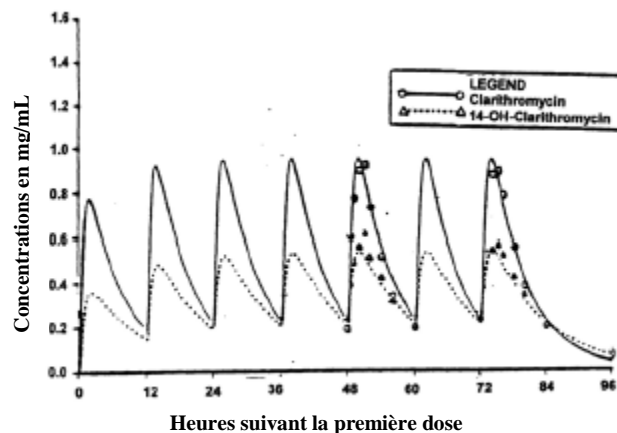


Figure 4 : Concentrations plasmatiques moyennes de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine par rapport au temps après l'administration de sept doses de 250 mg de clarithromycine par voie orale 2 fois par jour

À la dose de 250 mg 2 fois par jour, environ 20 % de la dose administrée par voie orale est éliminée dans l'urine en tant que médicament mère inchangé. L'excrétion urinaire de la clarithromycine inchangée est légèrement supérieure (environ 30 %) dans le cas de la dose de 500 mg administrée 2 fois par jour. La clairance rénale de la clarithromycine est toutefois relativement indépendante de la dose et elle se rapproche du débit de filtration glomérulaire normal. Le principal métabolite trouvé dans l'urine est la 14-OH-clarithromycine et il correspond à 10 à 15 % de la dose, à la posologie de 250 ou de 500 mg 2 fois par jour.

Le reste est éliminé dans les fèces, principalement par l'intermédiaire de la bile. Environ 5 à 10 % du médicament mère est retrouvé dans les fèces. Les métabolites présents dans les fèces sont principalement des produits de la N-déméthylation, de la 14-hydroxylation, ou des deux.

Les concentrations de clarithromycine à l'état d'équilibre chez les patients 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 patients en comparaison avec des personnes en bonne santé.

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

MICROBIOLOGIE

La clarithromycine exerce son action antibactérienne en se fixant sur la sous-unité 50S des ribosomes des bactéries sensibles entraînant l'inhibition de la synthèse des protéines.

La clarithromycine est active *in vitro* contre diverses bactéries aérobies et anaérobies gram positif et gram négatif ainsi que contre la plupart des micro-organismes du complexe MAC. L'activité *in vitro* de la clarithromycine est présentée au **Tableau 21**.

De plus, le métabolite, 14-OH-clarithromycine, possède une activité antimicrobienne significative qui peut s'additionner à l'activité du composé mère. Contre *Haemophilus influenzae*, la 14-OH-clarithromycine est deux fois plus active que le composé mère *in vitro*. Toutefois, pour les isolats du complexe MAC, le métabolite 14-OH était de 4 à 7 fois moins actif que la clarithromycine. La signification clinique de cette activité contre le complexe MAC est inconnue.

L'étendue des CMI de la clarithromycine, de son métabolite, la 14-OH-clarithromycine, et la CMI nécessaire pour inhiber 50 % (CMI₅₀) et 90 % (CMI₉₀) des bactéries sont présentées aux **Tableaux 22 et 23**. La production de bêta-lactamases ne devrait pas avoir d'effet sur l'activité de la clarithromycine.

Une résistance croisée avec l'azithromycine a été établie. Il est important d'envisager le risque de résistance croisée entre la clarithromycine et d'autres macrolides ainsi qu'avec la lincomycine et la clindamycine.

Les résultats d'analyse *in vitro* montrent que les entérobactériacées, les *Pseudomonas* et d'autres bacilles gram négatif ne fermentant 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 grampositifs aérobies	Microorganismes gramnégatifs aérobies	Autres microorganismes	Mycobactéries
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR)	Complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) composé de : <i>Mycobacterium avium</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 21 à 23 plus loin).

Microorganismes gram-positifs aérobies	Microorganismes gram-négatifs aérobies	Microorganismes gram-positifs anaérobies	Microorganismes gram-négatifs anaérobies	<i>Campylobacter</i>
<i>Streptococcus Agalactiae</i> Streptocoques du groupe <i>viridans</i>	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus niger</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>

Tableau 21
Sensibilité* *in vitro* des souches de bactéries gram positif et gram négatif à la clarithromycine

Micro-organismes	Nombre de souches	Pourcentage cumulatif de 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 positif</u>													
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline	25	-	4	4	8	8	12	12	12	12	12	12	100
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline	126	-	20	75	84	86	87	87	87	88	88	88	100
Tous les <i>Staphylococcus aureus</i>	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 staphylocoques négatifs à l'épreuve de la coagulase	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	-	-	-	-	-
Entérocoques	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 streptocoques bêta-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 négatif</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	-	-	-	-	-	-	-

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

Tableau 22
Sensibilité *in vitro* de différentes bactéries à la clarithromycine

<u>Micro-organismes</u>	<u>Nombre de souches</u>	<u>CMI (mg/L) étendue</u>	<u>50 %</u>	<u>90 %</u>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	30	≤ 0,004 à 0,125	≤ 0,004	≤ 0,031
<i>Bordetella pertussis</i>	18	≤ 0,008 à 0,06	≤ 0,008	0,03
<i>Legionella pneumophila</i>	14	0,12 à 0,25	0,12	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	22	2 à 8	4	8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	17	0,03 à 0,25	0,06	0,25
<i>Chlamydia trachomatis</i>	11	0,002 à 0,008	0,004	0,008
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	26	0,0625 à 4	0,125	0,5
<i>Mycobacterium avium</i>	30	4 à 32	8	16
<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	124	< 0,25 à 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 à 0,25	≤ 0,125	0,25
<i>Pasteurella multocida</i>	10	1,0 à 4	1,0	2,0
<i>Bacteriodes melaninogenicus</i>	12	≤ 0,125 à 0,25	≤ 0,125	≤ 0,125
<i>Clostridium perfringens</i>	10	0,25 à 0,5	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)	20	0,06 à 0,25	0,17	0,24
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10	≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	49	0,004 à 0,025	0,016	0,031

Tableau 23
Sensibilité *in vitro* de différentes bactéries à la 14-OH-clarithromycine

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

Épreuves de sensibilité en excluant les mycobactéries

Techniques de dilution

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antibiotiques. Ces valeurs renseignent sur la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Les CMI doivent être déterminées à l'aide d'un procédé standardisé. Les procédés

standards reposent sur une méthode de dilution⁴³ (en bouillon de culture ou sur gélose) ou l'équivalent de concentrations étalonnées d'un inoculum et de concentrations étalonnées de poudre de clarithromycine.

Les résultats de l'antibiogramme standard utilisant un seul disque (disque imprégné de 15 mcg de clarithromycine) et de la méthode de dilution doivent être interprétés selon les critères présentés dans le **Tableau 24**.

Tableau 24 Critères pour l'interprétation des épreuves de sensibilité par antibiogramme à un seul disque et par technique de dilution à l'exception de <i>H. influenzae</i>		
	Diamètre de la zone (mm)	Bonne corrélation avec la CMI (mg/L)
Sensible	≥ 18	≤ 2
Intermédiaire*	14 à 17	4
Résistant	≤ 13	≥ 8
* Révèle que les résultats sont équivoques; par conséquent, des tests de dilution pourraient être indiqués.		
N.B. Les critères et la définition sont conformes à la classification du NCCLS. Documents M2-A6 ⁴⁴ et M100-S8 ⁴⁵ .		

Les résultats de l'antibiogramme standard utilisant un seul disque (disque imprégné de 15 mcg de clarithromycine) pour *H. influenzae* doivent être interprétés selon les critères présentés dans le **Tableau 25**.

Tableau 25 Critères pour l'interprétation des épreuves de sensibilité par antibiogramme à un seul disque et par technique de dilution pour <i>H. influenzae</i>		
	Diamètre de la zone (mm)	Bonne corrélation avec la CMI (mg/L)
Sensible	≥ 13	≤ 8
Intermédiaire*	11 - 12	16
Résistant	≤ 10	≥ 32
* Révèle que les résultats sont équivoques; par conséquent, des tests de dilution pourraient être indiqués.		
N.B. Selon les lignes directrices du NCCLS de 1997 et de 1998 révisées, le diamètre de la zone et les valeurs de CMI reflètent à la fois les activités du composé mère et du métabolite 14-OH.		

Un résultat « sensible » indique que l'agent pathogène est susceptible de répondre au traitement par la clarithromycine.

Une activité « intermédiaire » signifie que le résultat doit être considéré équivoque et que si le micro-organisme n'est pas complètement sensible à d'autres médicaments appropriés du point de vue clinique, le test de sensibilité doit être repris. Cette catégorie laisse supposer que l'usage clinique de la clarithromycine est limité aux infections confinées dans les régions de l'organisme où l'antibiotique atteint des concentrations élevées ou quand des doses élevées du médicament

peuvent être administrées. Cette catégorie fournit également une zone tampon qui empêche des facteurs techniques incontrôlés mineurs d'entraîner des erreurs d'interprétation majeures.

Un rapport de souche « résistante » indique que l'agent pathogène ne sera probablement pas inhibé si les concentrations de l'antibiotique atteignent les valeurs habituelles et qu'un autre traitement doit être choisi.

Techniques de diffusion

Les méthodes quantitatives basées sur la mesure du diamètre de la zone d'inhibition de la croissance fournissent aussi des résultats reproductibles sur la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Le procédé standardisé⁴⁴ demande l'utilisation de concentrations d'inoculum standardisées. Avec ce procédé, on utilise des disques de papier imprégnés de 15 mcg de clarithromycine pour déterminer la sensibilité des micro-organismes à la clarithromycine.

Les rapports de laboratoire sur le test de sensibilité standard avec un disque unique imprégné de 15 mcg de clarithromycine doivent être interprétés en fonction des critères du **Tableau 24**.

Techniques de dilution standardisées

Les méthodes standardisées de détermination de la sensibilité bactérienne nécessitent l'utilisation de micro-organismes témoins pour contrôler les aspects techniques des procédés de laboratoire. La poudre standard de clarithromycine devrait donner les valeurs de CMI suivantes pour *S. aureus* et *H. influenzae* (voir **Tableau 26**).

Tableau 26		
Valeurs de CMI de la poudre standard de clarithromycine		
Micro-organismes		CMI (mcg/mL)
<i>S. aureus</i>	ATCC 29213	0,12 à 0,5
<i>H. influenzae</i>	ATCC 49247	4 à 16

Techniques de diffusion standardisées

Comme les techniques de dilution standardisées, les méthodes avec les disques de diffusion nécessitent l'utilisation de souches témoins pour contrôler les aspects techniques des procédés de laboratoire. Pour la méthode des disques, le disque imprégné de 15 mcg de clarithromycine devrait donner les zones d'inhibition suivantes pour *S. aureus* et *H. influenzae* (voir **Tableau 27**).

Tableau 27		
Diamètre de la zone d'inhibition pour le disque de 15 mcg de clarithromycine		
Micro-organismes		Diamètre de la zone d'inhibition (mm)
<i>S. aureus</i>	ATCC 25923	26 à 32
<i>H. influenzae</i>	ATCC 49247	11 à 17

Activité *in vitro* de la clarithromycine contre les mycobactéries

La clarithromycine a démontré son activité *in vitro* contre les micro-organismes du complexe MAC isolés chez les patients atteints ou non du SIDA. Bien que des sondes génétiques puissent être utilisées pour différencier les espèces *M. avium* et *M. intracellulare*, beaucoup d'études rapportent uniquement les résultats des isolats de MAC.

Diverses méthodologies *in vitro* utilisant des bouillons ou des géloses à différents pH, avec ou sans acide oléique-albumine-dextrose-catalase (OADC), ont été utilisées pour déterminer les valeurs de CMI de la clarithromycine contre les espèces de mycobactéries. En général, les valeurs CMI diminuent plus de 16 fois à mesure que le pH du bouillon de culture Middlebrook 7H12 passe de 5,0 à 7,4. Au pH 7,4, les valeurs de CMI déterminées à l'aide de la gélose de Mueller-Hinton étaient de 4 à 8 fois plus élevées que celles observées avec le milieu de culture Middlebrook 7H12. L'utilisation d'OADC dans ces essais modifie davantage les valeurs de CMI.

L'activité de la clarithromycine contre 80 isolats de MAC provenant de patients atteints du SIDA et contre 211 isolats de MAC provenant de patients qui n'étaient pas atteints du SIDA a été évaluée par la méthode de microdilution dans le bouillon de culture Middlebrook 7H9. Les résultats des valeurs de CMI étaient inférieurs ou égaux à 4,0 mcg/mL dans 81 et 89 % des isolats de MAC obtenus chez des patients sidéens et non sidéens, respectivement. Chez les patients qui n'étaient pas atteints du SIDA, 12 % des isolats avaient une valeur de CMI $\leq 0,5$ mcg/mL. L'activité de la clarithromycine a été évaluée contre des complexes MAC phagocytés par des lignées cellulaires de macrophages provenant de l'humain et de la souris ainsi que dans le modèle animal de la souris beige.

L'activité de la clarithromycine a été évaluée contre les micro-organismes du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Dans une méthode utilisant la technique de dilution sur gélose avec le milieu de culture Middlebrook 7H10, 3 isolats cliniques sur 30 avaient une CMI de 2,5 mcg/mL. La clarithromycine a inhibé tous les isolats à une concentration supérieure à 10,0 mcg/mL.

Épreuves de sensibilité du complexe *Mycobacterium avium*

Les techniques de dilution et de diffusion par disques pour les épreuves de sensibilité permettant de déterminer la CMI de la clarithromycine contre les bactéries gram positif et gram négatif ne doivent pas être utilisées pour déterminer la CMI contre les mycobactéries. Les méthodes d'évaluation de la sensibilité *in vitro* et les produits diagnostics actuellement disponibles pour déterminer les valeurs de la CMI contre les mycobactéries du complexe MAC n'ont pas été standardisées ni validées. Les valeurs de CMI de la clarithromycine varient selon la méthode d'évaluation de la sensibilité employée, la composition et le pH du milieu de culture et l'utilisation de suppléments nutritifs. Les valeurs limites pour déterminer si les isolats cliniques de *M. avium* ou de *M. intracellulare* sont sensibles ou résistants à la clarithromycine n'ont pas été établies.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Comprimé pelliculé de clarithromycine, USP

La toxicité aiguë de la clarithromycine administrée par diverses voies a été étudiée chez la souris et le rat. La dose létale médiane par voie orale varie de 2,7 à plus de 5,0 g/kg. La toxicité aiguë ne différait pas nettement entre les sexes (voir **Tableau 28**).

Tableau 28			
Toxicité aiguë, valeurs de DL₅₀ de la clarithromycine			
Espèces	Sexe	Voie	Valeur de DL₅₀ (g/kg)
Souris	M	orale	2,74
	F	orale	2,7
	M	s.c.	> 5,0
	F	s.c.	> 5,0
	M	i.p.	1,03
	F	i.p.	0,85
	M	i.v.	0,17
	F	i.v.	0,2
Rat	M	orale	3,47
	F	orale	2,7
	M	s.c.	> 5,0
	F	s.c.	> 5,0
	M	i.p.	6,69
	F	i.p.	7,58

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

Les principaux signes de toxicité comprenaient une diminution des activités, du comportement, du gain de poids, du rythme respiratoire et une sédation. L'effet émétique de la clarithromycine a empêché la détermination de la dose létale chez le chien.

La toxicité aiguë par voie orale de la clarithromycine a été déterminée chez des souris et des rats très jeunes. La dose létale médiane (1,2 g/kg) était environ le double de celle observée chez les rongeurs plus âgés.

Toxicité subaiguë

Comprimé pelliculé de clarithromycine, USP

Des études portant sur l'administration par voie orale de clarithromycine ont été réalisées chez le rat, le chien et le singe. La durée de l'administration variait de 14 à 42 jours.

Rat

Une étude menée chez le rat (sur des doses allant jusqu'à 800 mg/kg/jour administrées par voie orale) n'a pas permis de mettre en évidence des effets indésirables chez les rats exposés à des doses de 50 mg/kg/jour pendant 4 semaines. Les signes cliniques observés aux doses toxiques étaient une diminution de la mobilité, une horripilation, une hypothermie et des taches d'urine au niveau du périnée. Des modifications des paramètres biochimiques sont survenues aux doses de 200 et de 800 mg/kg/jour indiquant la présence d'une hépatotoxicité confirmée par les résultats histopathologiques montrant une nécrose des hépatocytes.

D'autres observations histopathologiques aux deux doses supérieures comprenaient un œdème de l'épithélium tubulaire corticorénal et une atrophie au niveau du système lymphatique et de l'appareil génital. Le même profil de toxicité a été observé chez les rats immatures après l'administration quotidienne par voie orale de doses de clarithromycine allant jusqu'à 150 mg/kg/jour pendant 6 semaines. À la dose de 150 mg/kg/jour, une augmentation de la masse relative du foie et des reins a été observée.

Chien

Des chiens ont reçu de la clarithromycine par voie orale à des doses de 0, 6,25, 25, 100 ou 400 mg/kg/jour pendant 28 jours. Les chiens ont sporadiquement présenté des vomissements. Aucun autre effet indésirable n'a été observé chez les chiens exposés à la dose de 6,25 mg/kg/jour. Les signes cliniques aux doses supérieures comprenaient des selles molles, des larmoiements et une conjonctivite.

Une légère anorexie a été notée chez les chiens recevant 100 mg/kg/jour ou plus. Les chiens recevant la dose de 400 mg/kg/jour ont présenté une diminution de la numération des globules rouges, de l'hématocrite, de la concentration d'hémoglobine, de la sérumalbumine ainsi que du pH moyen et de la densité de l'urine. Des augmentations ont été observées quant aux concentrations de transaminase sérique, de phosphatase alcaline et de bilirubine totale.

La présence de bilirubine a été décelée dans l'urine. Les autres modifications pathologiques survenues à la dose de 400 mg/kg/jour comprenaient l'hyperplasie biliaire, l'atrophie des glandes gastriques, l'atrophie de l'épithélium des tubules rénaux, l'œdème de l'iris, du corps ciliaire et de la choroïde, la prolifération de capillaires dans la cornée, la suppression de la spermatogenèse et la dégénérescence de la médullaire surrénale.

Singe

Chaque jour pendant un mois, des singes ont reçu des doses de 0, 25, 100 ou 400 mg/kg/jour par voie orale. Parmi les 10 animaux recevant les doses de 400 mg/kg/jour, 2 sont morts. Une modification de la salivation a été notée à toutes les doses. Aucun autre effet indésirable n'a été observé chez les animaux recevant la dose de 25 mg/kg/jour.

Les signes cliniques observés aux doses supérieures et, plus souvent, à la dose de 400 mg/kg/jour étaient les vomissements, les yeux enfoncés, la déshydratation, l'émaciation, la diminution de la température rectale, la perte de poids, la diminution de la consommation de nourriture, l'opacification de la cornée et la diminution de la pression intraoculaire. Chez certains animaux recevant la dose de 400 mg/kg/jour, des selles jaunes ont été observées à quelques occasions. À l'instar des autres espèces, le foie a été la cible principale aux doses toxiques tel qu'observé par l'élévation précoce de la concentration sérique de glucose, d'azote uréique sanguin, de créatinine, d'ALT, d'AST, de LDH, d'amylase et (ou) de triglycérides, par le déséquilibre électrolytique et la diminution des taux de protéines, de cholestérol, de phospholipides et l'augmentation de la leucine aminopeptidase (LAP).

Les principales modifications histopathologiques ont été observées principalement chez les singes recevant les doses élevées, mais certains de ces changements ont été notés chez des singes recevant les doses moyennes. Les modifications comprenaient la nécrose et la vacuolisation des hépatocytes, la vacuolisation des tubes du cortex rénal, l'absence de spermatogenèse, l'involution du thymus et la nécrose de cellules isolées de l'estomac. Chez l'humain, 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

Comprimé pelliculé de clarithromycine, USP

Des rats (20/sexe/groupe) ont reçu des doses quotidiennes de 0, 15, 37,5, 75 ou 150 mg/kg/jour administrées par voie orale pendant trois mois. Huit animaux sont morts, mais aucune de ces morts n'était considérée comme étant liée au traitement. Les signes cliniques comprenaient la salivation, la déshydratation et l'hyperactivité et leur manifestation était liée à la dose. Le seul effet toxique observé était une variation du gain de poids corporel. Aucune variation importante sur le plan toxicologique n'a été constatée dans les résultats des épreuves hématologiques et biochimiques ni dans ceux de l'analyse d'urine.

Au cours de l'examen post-mortem, une augmentation du poids relatif moyen du foie et des reins a été observée à la dose la plus élevée. Aucune variation microscopique n'a été décelée dans les reins, mais on a constaté une augmentation des hépatocytes multinucléés liée au sexe et à la dose. Chez les femelles, les effets ont été observés uniquement à une dose de 150 mg/kg/jour mais, chez les mâles, ils ont été observés à une dose aussi faible que 37,5 mg/kg/jour.

Une étude d'une durée de six mois a été menée sur des rats (de 20 à 27/sexe/groupe) auxquels on a administré, par voie orale, des doses de 0, 1 à 6, 8, 40 ou 200 mg/kg/jour. Sept rats mâles et

femelles du groupe témoin et les rats des groupes recevant 40 et 200 mg/kg/jour ont eu droit à une période de rétablissement de 63 jours sans administration d'aucune dose. Aucune mort n'est survenue. Le poids corporel et la consommation d'aliments diminuaient à doses élevées pendant la phase d'administration des doses mais ils redevenaient normaux pendant la phase de rétablissement.

L'apport hydrique et le volume urinaire augmentaient chez les mâles et les femelles des groupes recevant 40 et 200 mg/kg/ jour. Les variations hématologiques liées à la dose comprenaient une diminution des érythrocytes et de l'hématocrite accompagnée d'une augmentation du volume globulaire moyen, de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ainsi que de numérations relatives des éosinophiles. Les variations biochimiques étaient principalement limitées au groupe recevant une dose élevée et elles comprenaient une augmentation des phosphatases alcalines et une diminution des phospholipides, une diminution du cholestérol total et des triglycérides ainsi qu'une élévation du taux d'AST et d'ALT chez les mâles seulement et une diminution de l'albumine chez les femelles seulement.

Une augmentation du poids de certains organes, comme le cæcum, les glandes surrénales, le foie et la rate, a été observée. Les examens histopathologiques montraient une augmentation des hépatocytes multinucléés liée au médicament et réversible à la phase de rétablissement associée à une nécrose focale minimale du foie chez les deux sexes aux deux doses les plus élevées. On n'a observé aucune pathologie significative du cæcum, des glandes surrénales ou de la rate pouvant expliquer l'augmentation du poids de ces organes. Après le rétablissement, seul le groupe recevant 200 mg/kg/jour présentait une augmentation des hépatocytes multinucléés.

Des chiens (7/sexe/groupe) ont reçu des doses quotidiennes de 0, 10, 30 ou 100 mg/kg/jour de clarithromycine administrées par voie orale pendant trois mois. Ceux recevant une dose de 30 mg/kg ou plus étaient pris de vomissements. L'un des mâles recevant une dose élevée a été tué *in extremis* le 69^e jour. Des lésions liées au médicament ont été observées dans le foie, la vésicule biliaire, le thymus et l'estomac.

Les variations hématologiques et biochimiques aux doses élevées comprenaient une diminution des globules rouges et de l'hématocrite, une augmentation des taux d'ALT, de phosphatases alcalines et de γ -glutamyl transférase et une diminution des protéines et de l'albumine totales. Aucune variation importante du poids des organes n'a été notée, mais des altérations microscopiques liées au traitement ont été observées dans le foie et l'estomac des chiens ayant reçu des doses faibles et élevées, ainsi que des modifications de la vésicule biliaire, de la rate et du thymus chez les animaux traités par des doses élevées.

Une étude d'une durée de six mois a également été menée sur des chiens (de 4 à 5/sexe/groupe) auxquels on a administré, par voie orale, des doses de 0, 0,8, 4, 20 ou 100 mg/kg/jour. Un mâle et une femelle des groupes recevant 0 et 100 mg/kg/jour ont eu droit à une période de rétablissement de un mois sans administration d'aucune dose. Un mâle recevant une dose élevée est mort le 174^e jour. Cette mort était considérée comme résultant directement de l'administration de clarithromycine. L'examen histopathologique a révélé une lésion parenchymale hépatique, ce qui a permis de déterminer la cause de l'ictère clinique. Pendant la

phase d'administration des doses, seuls les chiens recevant les deux doses les plus élevées manifestaient des signes cliniques comprenant des vomissements et des signes oculaires. La consommation d'aliments et l'apport hydrique diminuaient avec l'administration des doses de 20 et de 100 mg/kg/jour.

Les variations hématologiques à la dose de 100 mg/kg indiquaient une anémie subclinique. Les altérations biochimiques à cette même dose étaient associées à une lésion hépatique. Les changements oculaires n'étaient apparents qu'à la dose la plus élevée.

Une augmentation du poids des poumons, du foie, de la rate, des glandes surrénales et des reins a été observée à la dose de 100 mg/kg/jour. L'examen histopathologique de ces organes montrait une dégénération du parenchyme hépatique et des effets toxiques sur les glandes surrénales. Le poids du thymus diminuait à la dose de 100 mg/kg/jour. À la fin de la période de rétablissement, tous les résultats avaient régressé ou diminué.

De façon similaire, on a administré de la clarithromycine à des singes (de 5 à 6/sexe/groupe) à raison de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg/jour pendant six mois. Un mâle et une femelle des groupes recevant 0 et 100 mg/kg/jour ont eu droit à une période de rétablissement de un mois. Une femelle recevant une dose élevée est morte à la 25^e semaine. L'inhalation de vomissures a été déterminée comme étant la cause de la mort. Les signes cliniques étaient limités à des vomissements et à une salivation liés à la dose. Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur la consommation d'aliments ni sur les résultats de l'ophtalmoscopie et des épreuves hématologiques. Une seule femelle recevant une dose élevée manifestait une perte de poids. Des variations mineures de la chimie sérique ont été observées à la dose de 100 mg/kg, particulièrement dans les protéines plasmatiques. L'analyse d'urine révélait une diminution du pH et de la densité de l'urine à la 13^e semaine seulement. Le poids du foie, des glandes surrénales et des reins augmentait à des doses élevées, mais les effets pathologiques observés se limitaient à des modifications hépatiques minimales consistant en une raréfaction des hépatocytes centrolobulaires dans le cytoplasme. Pendant la période de rétablissement, tous les changements étaient inversés.

Carcinogénèse

Aucune étude de longue durée n'a été menée chez l'animal pour évaluer le pouvoir cancérogène de la clarithromycine.

Mutagenèse

Les tests de mutagenèse *in vitro* suivants ont été menés sur la clarithromycine, soit le test *Salmonella*-microsomes de mammifères, le test de fréquence de mutation génique sur bactérie, le test d'aberrations chromosomiques *in vitro*, le test de synthèse de l'ADN sur hépatocytes de rat, le test sur lignées cellulaires de lymphome de souris, le test de létalité dominante chez la souris et le test du micronoyau chez la souris.

Les résultats de tous les tests étaient négatifs, sauf ceux du test d'aberrations chromosomiques *in vitro* qui se sont révélés faiblement positifs dans un cas et négatifs dans un autre. En outre, un

test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) qui a été effectué sur les métabolites de la clarithromycine a donné des résultats négatifs.

Reproduction et tératologie

Les études sur la fertilité et la reproduction ont montré que des doses quotidiennes de 150 à 160 mg/kg/jour administrées à des rats des deux sexes ne provoquaient aucun effet indésirable sur le cycle œstral, la fertilité, la parturition ou le nombre et la viabilité de la progéniture. Les taux plasmatiques chez le rat après l'administration d'une dose de 150 mg/kg/jour étaient le double des taux sériques observés chez l'humain.

Dans les études où une dose de 150 mg/kg/jour était administrée à des singes, les taux plasmatiques mesurés étaient trois fois supérieurs aux taux sériques observés chez l'humain. Il a été démontré que l'administration par voie orale d'une dose de clarithromycine supérieure à 150 mg/kg/jour entraînait une perte embryonnaire chez la guenon. Cet effet a été attribué à une toxicité maternelle marquée du médicament lorsque celui-ci est administré à une dose élevée.

Chez la lapine, une perte fœtale *in utero* survenait à une dose de 33 mg/m² administrée par voie intraveineuse, soit 17 fois moins que la dose maximale quotidienne par voie orale recommandée chez l'humain, qui est de 618 mg/m².

Études spéciales

Toxicité rénale aiguë

Aucune néphrotoxicité de la clarithromycine n'a été démontrée chez le rat à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour.

Hépatotoxicité

Dans le cadre d'études d'hépatotoxicité *in vitro* et *in vivo* comparant la clarithromycine à l'érythromycine, il a été démontré que la clarithromycine n'était pas plus cytotoxique que le stéarate d'érythromycine et bien moins toxique que l'estolate d'érythromycine. Aucune induction des enzymes hépatiques n'a été observée à des doses inférieures à 500 mg/kg/jour. Chez le singe macaque, le modèle métabolique se rapprochant le plus de l'humain, une élévation des taux d'ALT et de lactico-déshydrogénase a été observée à une dose de 200 mg/kg/jour.

Chez le chien, une élévation du taux d'ALT a été observée à une dose de 100 mg/kg/jour et, chez le rat Wistar, une élévation similaire du taux d'enzyme a été observée à une dose de 200 mg/kg/jour. Des lésions morphologiques liées à une exposition prolongée à la clarithromycine (jusqu'à six mois) étaient compatibles avec des changements réversibles observés au cours d'études menées chez le rat, le chien et le singe. De telles doses sont plusieurs fois supérieures à la marge thérapeutique chez l'humain, qui est de 8 à 10 mg/kg/jour.

Toxicité oculaire

Les lésions oculaires semblent limitées aux chiens et aux singes recevant des doses mortelles, lesquelles dépassent de plusieurs multiples la dose thérapeutique chez l'humain. Les études utilisant de la clarithromycine radiomarquée indiquent que le médicament ne se dépose pas sélectivement dans l'œil et que l'élimination du médicament présent dans le tissu oculaire s'effectue de la même façon que dans les autres tissus. Des opacités cornéennes apparaissent à la suite de changements étendus qui se produisent dans le tissu extraoculaire et qui peuvent être décelés par de nombreuses méthodes diagnostiques. Une diminution de la pression intraoculaire précède l'opacité cornéenne d'une manière relativement prédictive. Des opacités transitoires et une résolution au moins partielle ont été notées au cours d'études sur des animaux, mais la plupart des animaux ont succombé à d'autres dysfonctionnements organiques peu après l'observation de ces opacités.

Les animaux qui recevaient des doses se rapprochant de la dose thérapeutique ne présentaient aucun changement oculaire. Aucun effet ophtalmologique n'a été observé chez les lapins traités par des doses de 40 et de 160 mg/kg/jour pendant 28 jours.

Ototoxicité

Aucun effet sur le réflexe du pavillon de l'oreille n'a été observé chez le cobaye à une dose de 400 mg/kg/jour mais les cellules des poils internes et externes ont disparu, ce qui indique une lésion toxique. Aucune lésion n'a été signalée à une dose de 200 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

1. Barry AL, Thornsberry C, Jones RN. *In vitro* activity of a new macrolide, A-56268, compared with that of Roxithromycin, Erythromycin, and Clindamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:343-345.
2. Benson C, Segreti J, Kessler H, Hines D, Goodman L, Kaplan R, Trenholme. Comparative *in vitro* activity of A-56268, (TE-031) against gram-positive and gram-negative bacteria and *Chlamydia trachomatis*. *Eur J Clin Microbiol* 1987:173-178.
3. Benson CA, Segreti J, Beaudette FE, Hines DW, Goodman LJ, Kaplan RL, Trenholme GM. *In vitro* activity of A-56268 (TE-031) a new macrolide compared with that of erythromycin and clindamycin against selected gram-positive and gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:328-330.
4. Bergeron MG, Bernier M, L'Ecuyer J. *In vitro* activity of clarithromycin and its 14-hydroxy-metabolite against 203 strains of *Haemophilus influenzae*. *Infection* 1992;20(3):164-167.
5. Biehle J, Cavalieri SJ. *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium kansasii* to clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(9):2039-2041.
6. Brown BA, Wallace RJ, Onyi GO, DeRosas V, Wallace RJ III. Activities of four macrolides, including clarithromycin against *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, and *Mycobacterium chelonae*-like organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(1):180-184.
7. Cassell GH, Drnec J, Waites KB, Pate MS, Duffy LB, Watson HL, McIntosh JC. Efficacy of clarithromycin against *Mycoplasma pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(Suppl A):47-59.
8. Dabernat H, Delmas C, Seguy M, Fourtillan JB, Girault J, Lareng MB. The activity of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite against *Haemophilus influenzae*, determined by *in vitro* and serum bactericidal tests. *J Antimicrob Chemother* 1991;27:19-30.
9. Eliopoulos GM, Reizner E, Ferraro MJ, Moellering RC. Comparative *in vitro* activity of A-56268 (TE-031), a new macrolide antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 1988;21:671-675.
10. Fernandes PB, Bailer R, Swanson R, Hanson CW, McDonald E, Ramer N, Hardy D, Shipkowitz N, Bower RR, Gade E. *In vitro* and *in vivo* evaluation of A-56268 (TE-031) a new macrolide. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:865-873.
11. Fernandes PB, Hardy D, Bailer R, McDonald E, Pintar J, Ramer N, Swanson R, Gade E. Susceptibility testing of macrolides antibiotics against *Haemophilus influenzae* and correlation of *in vitro* results with *in vivo* efficacy in a mouse septicemia model. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1243-1250.

12. Floyd-Reising S, Hindler JA, Young LS. *In vitro* activity of A-56268 (TE-031), a new macrolide antibiotic, compared with that of erythromycin and other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:640-642.
13. Guay DRP, Craft JC. Overview of the pharmacology of clarithromycin suspension in children and a comparison with that in adults. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(12): S106-111.
14. Hamilton-Miller JMT. *In vitro* activities of 14-, 15-, and 16-membered macrolides against Gram-positive cocci. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:141-147.
15. Hanson CW, Bailer R, Gade E, Rode RA, Fernandes PB. Regression analysis, proposed interpretative zone size standards and quality control guidelines for a new macrolide antimicrobial agent, A-56268 (TE-031). *J Clin Microbiol* 1987;25:1079-1082.
16. Hardy DJ, Guay DRP, Jones RN. Clarithromycin, a Unique Macrolide. A Pharmacokinetic, Microbiological, and Clinical Overview. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15:39-53.
17. Hardy DJ, Hensey DM, Beyer JM, Vojtko C, McDonald EJ, Fernandes PB. Comparative *in vitro* activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32(11): 1710-1719.
18. Kemper CA, et al. Treatment of *Mycobacterium avium* Complex bacteremia in AIDS with a four-drug oral regimen. *Ann Intern Med* 1992;116:466-472.
19. Labenz J, O'Morain C. Eradication. *Current Opinion in Gastroenterol.* 1995;11 (suppl. 1):47-51.
20. Liebers DM, Baltch AL, Smith RP, Hammer MC, Conroy JV, Shayegani M. Comparative *in vitro* activities of A-56268 (TE-031) and erythromycin against 306 clinical isolates. *J Antimicrob Agents Chemother* 1988;21:565-570.
21. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically – 4^e édition. Approved Standard NCCLS Document M7-A4, vol. 17, n^o 2, NCCLS, Wayne, Penn., janvier 1997.
22. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests – 6^e édition. Approved Standard NCCLS Document M2-A6, vol. 17, n^o 1, NCCLS, Wayne, Penn., janvier 1997.
23. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eight Informational Supplement, Approved Standard NCCLS Document M100-S8, vol. 18, n^o 1, NCCLS, Wayne, Penn., janvier 1998.
24. Piscitelli SC, Danziger LH, Rodvold KA. Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics. *Clin Pharm* 1992;11:137-152.

25. Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for *Mycobacterium avium* Complex. Recommendations on Prophylaxis and Therapy for Disseminated *Mycobacterium avium* Complex Disease in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *New England J Med* 1993;329:898-904.
26. Segreti J, Kessler HA, Kapell KS, Trenholme GM. *In vitro* activity of A-56268 (TE-031) and four other antimicrobial agents against *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:100-101.
27. Wexler HM, Finegold SM. Comparative *in vitro* activity of the new macrolide A-56268 against anaerobic bacteria. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:492-494.
28. Williams JD, Sefton AM. Comparison of macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl. C):11-26.
29. Monographie de produit. Biaxin® BID en comprimés de 250 mg et de 500 mg (avec Biaxin® XL et Biaxin®). BGP Pharma ULC. Numéro de contrôle : 218738. Date de révision : Le 25 octobre, 2018.

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

**Pr MYLAN-CLARITHROMYCIN
Comprimés de clarithromycine, USP, pelliculés**

Lisez attentivement ce dépliant avant de commencer à utiliser MYLAN-CLARITHROMYCIN et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme le dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur le médicament. Discutez de votre trouble médical avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements sur MYLAN-CLARITHROMYCIN.

Mises en garde et précautions importantes

- **MYLAN-CLARITHROMYCIN ne doit pas être employé pendant la grossesse, surtout pas au cours des 3 premiers mois. Votre médecin pourrait vous prescrire MYLAN-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 MYLAN-CLARITHROMYCIN.**
- **Prendre MYLAN-CLARITHROMYCIN avec certains autres médicaments peut entraîner de graves problèmes en matière d'innocuité. Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.**

À quoi sert MYLAN-CLARITHROMYCIN?

- MYLAN-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.
- MYLAN-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 germes qui causent ce type d'infection.

Les agents antibactériens comme MYLAN-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 MYLAN-CLARITHROMYCIN exactement comme il vous a été prescrit. Le mauvais usage ou la surutilisation de MYLAN-CLARITHROMYCIN pourrait entraîner la prolifération de bactéries qui ne seront pas éliminées par MYLAN-CLARITHROMYCIN (résistance). Ceci signifie que MYLAN-CLARITHROMYCIN pourrait ne pas fonctionner pour vous la prochaine fois. Ne partagez pas votre médicament.

Comment fonctionne MYLAN-CLARITHROMYCIN?

MYLAN-CLARITHROMYCIN est un antibiotique qui tue les bactéries dans votre corps.

Quels sont les ingrédients de MYLAN-CLARITHROMYCIN?

Ingrédient médicamenteux : clarithromycine.

Ingrédients non médicamenteux : Dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose sodique, laque d'aluminium D&C jaune n° 10, cellulose hydroxypropyl, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, amidon pré-gélatinisé, propylène glycol, acide stéarique, dioxyde de titane et vanilline.

Les formes posologiques de MYLAN-CLARITHROMYCIN sont les suivantes :

Comprimés à 250 mg et 500 mg.

N'utilisez pas MYLAN-CLARITHROMYCIN dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à la clarithromycine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de MYLAN-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 ticagrélor (pour traiter les maladies cardiovasculaires); le saquinavir (pour traiter le VIH); le midazolam oral (pour traiter les troubles du sommeil ou l'agitation); le pimozide (pour traiter la schizophrénie); la colchicine (pour traiter la goutte); la dompéridone (pour les troubles gastro-intestinaux).
 - Le pimozide, l'ergotamine, la dihydroergotamine et la colchicine peuvent interagir avec clarithromycine, provoquant possiblement des battements de cœur irréguliers. Certains cas ont été fatals.
- Vous avez présenté des problèmes de foie après avoir pris MYLAN-CLARITHROMYCIN par le passé.
- Vous êtes atteint d'insuffisance hépatique grave et d'insuffisance rénale.
- Vous avez des antécédents de troubles cardiaques ou d'irrégularité du rythme cardiaque comme arythmie, prolongation de l'intervalle QT ou torsades de pointes.
- Vous présentez une hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang).

Pour prévenir les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser le produit, adressez-

vous à votre professionnel de la santé avant d'utiliser MYLAN-CLARITHROMYCIN. Mentionnez toute condition ou tout problème de santé, dont ce qui suit.

- Vous avez actuellement des problèmes de santé ou vous en avez eu dans le passé.
- Vous avez actuellement une diarrhée grave ou si vous en présentez une sous peu, car elle peut être un signe d'une maladie plus grave.
- Vous présentez une maladie des reins.
- Vous avez une maladie du foie.
- Vous prenez des médicaments appelés digoxine (pour traiter l'insuffisance cardiaque); atorvastatine ou pravastatine (pour abaisser le taux de cholestérol); ou midazolam (un sédatif).
- Vous prenez un médicament appelé quétiapine (pour traiter la schizophrénie et la dépression bipolaire). Des 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. Clarithromycine 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 que vous devez connaître :

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

- Vous êtes atteint d'une maladie cardiaque, 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 MYLAN-CLARITHROMYCIN, ne conduisez pas et n'opérez pas de machines.

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

Les médicaments suivants peuvent interagir avec MYLAN-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 MYLAN-CLARITHROMYCIN :

- Prenez-le exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.
- Votre médecin vous dira quelle quantité de MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-CLARITHROMYCIN est de 250 à 500 mg toutes les 12 heures pendant 7 à 14 jours.

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

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

Surdosage :

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

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité de MYLAN-CLARITHROMYCIN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un

hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous 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 MYLAN-CLARITHROMYCIN?

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

Les effets secondaires peuvent comprendre :

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
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>		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
(inflammation des intestins) : grave diarrhée (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, douleur abdominale ou sensibilité au toucher.			
Irrégularité du rythme cardiaque			✓
Myasthénie grave : faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mâcher et à avaler, troubles respiratoires.			✓
Hépatite (inflammation du foie) : douleur abdominale, nausée, vomissement, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée.			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui ne figure pas sur la liste précitée ou qui s'aggrave au point de vous nuire lorsque vous vaquez à vos activités quotidiennes, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

<p>Déclaration des effets secondaires</p> <p>Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou • en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345 <p><i>REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.</i></p>

Entreposage :

Gardez MYLAN-CLARITHROMYCIN et tous les autres médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez dans des contenants bien fermés à température ambiante (15°C à 30 °C). Conservez à l'abri de la lumière. N'utilisez pas le produit après la date de péremption.

Si vous voulez de plus amples renseignements à propos de MYLAN-CLARITHROMYCIN:

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); le site Web du fabricant (www.mylan.ca), ou en appelant le 1-844-596-9526

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Dernière révision : le 04 juin, 2019



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca