

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT  
DESTINÉS AUX PATIENTS

### Pr **ACT CLARITHROMYCIN XL**

Clarithromycine en comprimés à libération prolongée, USP

500 mg

**Antibiotique**

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto, Ontario, Canada  
M1B 2K9

Date de révision :  
28 février 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 236277

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	29
SURDOSAGE.....	31
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	31
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	35
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	35
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>36</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	36
ESSAIS CLINIQUES .....	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	43
MICROBIOLOGIE.....	46
TOXICOLOGIE .....	53
RÉFÉRENCES .....	60
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS.....</b>	<b>63</b>

## Pr ACT CLARITHROMYCIN XL

Clarithromycine en comprimés à libération prolongée, USP

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée / 500 mg	Sucre compressé, monostéarate de glycéryle et phosphate de sodium monobasique (anhydre). La pellicule des comprimés renferme : D&C jaune n° 10 (jaune de quinoléine) sur substrat d'aluminium, FD&C jaune n° 6 (jaune soleil FCF) sur substrat d'aluminium, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

##### **Infections des voies respiratoires supérieures**

Sinusite maxillaire aiguë à *H. influenzae*, à *M. catarrhalis* ou à *S. pneumoniae*.

##### **Infections des voies respiratoires inférieures**

Surinfection bactérienne aiguë de bronchite chronique à *Haemophilus parainfluenzae* (*H. parainfluenzae*), à *H. influenzae*, à *M. catarrhalis*, à *S. aureus* ou à *S. pneumoniae*.

Pneumonie extra-hospitalière à *H. influenzae*, à *H. parainfluenzae*, à *M. catarrhalis*, à *S. pneumoniae*, à *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) ou à *M. pneumoniae*. **Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Susceptibilité/résistance.**

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

tels renseignements, le choix empirique du traitement peut reposer sur les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux.

*L'efficacité et l'innocuité d'ACT CLARITHROMYCIN XL n'ont pas été établies dans le traitement d'autres infections pour lesquelles d'autres formes posologiques de la clarithromycine ont été approuvées.*

### **Pédiatrie (6 mois à 12 ans) :**

Les recommandations posologiques chez les enfants sont établies en fonction du poids corporel. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 3.**

### **Gériatrie (> 65 ans) :**

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

## **CONTRE-INDICATIONS**

ACT CLARITHROMYCIN XL (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la clarithromycine, à l'érythromycine, à d'autres macrolides ou encore à l'un des ingrédients du produit. Voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.**
- chez les patients qui ont des antécédents d'ictère cholestatique ou de 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, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques et Posologie recommandée et ajustement posologique.**
- chez les patients qui ont des antécédents de prolongation de l'intervalle QT (prolongation congénitale ou acquise [documentée] de l'intervalle QT) ou d'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 de pharmacovigilance, on a fait état que la clarithromycine et/ou l'érythromycine, administrées en même temps que l'astémizole, le cisapride, le pimozide ou la terfénadine ont provoqué des arythmies (prolongation de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointes) fort probablement attribuables à l'inhibition du métabolisme hépatique de ces médicaments par l'érythromycine et la clarithromycine. Des décès ont été signalés. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2.**

- en association avec le saquinavir, en raison d'un risque d'arythmie cardiaque pouvant mettre la vie en danger.
- en association avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) qui sont fortement métabolisés par la CYP3A4 (lovastatine ou simvastatine) en raison d'un risque accru de myopathie, dont la rhabdomyolyse. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2.**
- en association avec des alcaloïdes de l'ergot (p. ex. l'ergotamine ou la dihydroergotamine) en raison d'un risque d'intoxication par l'ergot. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2.**
- en administration concomitante avec le midazolam **oral**. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2.**
- en association avec la colchicine en raison du risque de toxicité à la colchicine pouvant mettre la vie du patient en danger ou provoquer son décès. Ce risque peut être encore accru par la prise concomitante de médicaments métabolisés par la glycoprotéine P ou de puissants inhibiteurs de la CYP3A. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2.**
- en association avec le ticagrélor ou la ranolazine\*.

\* non commercialisée au Canada

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions 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 glycoprotéines P (Pgp) peut entraîner des problèmes d'innocuité significatifs. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu**.

### **Généralités**

Il faut faire preuve de prudence en administrant la clarithromycine à un patient qui a présenté une forme quelconque d'allergie médicamenteuse, surtout s'il s'agit d'un médicament de structure similaire. En cas de réaction allergique à la clarithromycine, on doit interrompre l'administration du médicament. En présence de réactions d'hypersensibilité graves, il peut être nécessaire d'administrer de l'épinéphrine, des antihistaminiques ou des corticostéroïdes. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Réactions d'hypersensibilité**.

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

### **Myasthénie grave**

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

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

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

#### **Neuroleptiques atypiques (quétiapine)**

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

#### **Hypoglycémiantes oraux et insuline**

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

#### Anticoagulants oraux

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

#### Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

L'administration concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée. Voir **CONTRE-INDICATIONS**. Des précautions s'imposent lorsque l'on prescrit la clarithromycine à des patients traités par d'autres statines. Des cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients prenant de la clarithromycine et des statines en concomitance. Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de myopathie. Dans les cas où l'emploi concomitant de clarithromycine et d'une statine ne peut être évité, il est recommandé de prescrire la dose la plus faible possible de statine. L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme de la CYP3A (p. ex. la fluvastatine) peut être envisagée. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2.**

#### Triazolobenzodiazépines et benzodiazépines associées

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

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

#### Inhibiteurs des canaux calciques

La prudence est de mise lorsqu'on administre de la clarithromycine en concomitance avec des inhibiteurs des canaux calciques métabolisés par la CYP3A4 (p. ex. vérapamil, amlodipine, diltiazem) en raison du risque d'hypotension. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 2.**

On a observé des cas d'hypotension, de bradyarythmie et d'acidose lactique chez des patients

recevant en concomitance du vérapamil, qui appartient à la classe des inhibiteurs des canaux calciques. Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicament-médicament**, Tableau 2.

### Autres médicaments

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

### Carcinogénèse et mutagenèse

On n'a pas effectué d'étude 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*, test de synthèse de l'ADN dans les hépatocytes du rat, recherche de lymphomes chez la souris, expérience du gène létal dominant chez la souris, test du micronoyau 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.

### Système 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 INDÉSIRABLES**. 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) et documentée de l'intervalle QT ou des antécédents d'arythmie ventriculaire, y compris les torsades de pointes. Elle est également contre-indiquée en présence d'hypokaliémie, vu le risque de prolongation de l'intervalle QT et de torsades de



pointes. La prise concomitante de clarithromycine et d'astémizole, de cisapride, de dompéridone, de pimozide, de terféndine ou de saquinavir est aussi contre-indiquée. Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

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

### **Système endocrinien/métabolisme**

ACT CLARITHROMYCIN XL (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) contient du sucre.

Le contenu en saccharose doit être pris en considération lorsque le produit est prescrit à un diabétique. Voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

### **Appareil digestif**

#### **Maladie associée à *Clostridium difficile***

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

Le traitement par des agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* produit des toxines A et B, qui contribuent à la survenue de la MACD. Cette dernière peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes et être réfractaire au traitement antimicrobien.

En cas de diagnostic de MACD présumé ou confirmé, il faut instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers de MACD répondent 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 IDÉSIRABLES**.

### **Fonction 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 présentant à la fois une insuffisance hépatique (légère ou modérée) et une insuffisance rénale, il peut convenir de réduire la dose de clarithromycine ou de prolonger l'intervalle entre les prises. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Posologie recommandée et ajustement posologique**.

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

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

### **Système immunitaire**

#### **Réactions d'hypersensibilité**

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

### **Fonction rénale**

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

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

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

### **Susceptibilité/résistance**

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

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

#### *Émergence de bactéries résistantes au médicament*

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

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

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

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

Quatre études réalisées sur des souris ont montré une incidence variable de fissures palatines après l'administration par voie orale de doses de 1 000 mg/kg/jour au cours des jours 6 à 15 de la gestation. On a aussi observé des fissures palatines à la dose de 500 mg/kg/jour. À la dose de 1 000 mg/kg/jour, les concentrations plasmatiques étaient 17 fois supérieures aux concentrations sériques chez l'humain. Chez le singe, une dose de 70 mg/kg/jour administrée par voie orale a entraîné un retard de la croissance fœtale à des concentrations plasmatiques deux fois supérieures aux concentrations sériques chez l'humain.

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

#### **Femmes qui allaitent**

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

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

### **Enfants (6 mois à 12 ans)**

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

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

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

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés chez les adultes qui ont reçu de la clarithromycine en comprimés à libération prolongée ont été la diarrhée, l'altération du goût et les nausées.

### **Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais*

*cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

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

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

#### **Effets indésirables moins courants du médicament durant les études cliniques (< 1 %)**

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

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

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

La liste suivante est celle des effets indésirables signalés pendant la pharmacovigilance et pendant les études cliniques postcommercialisation pour toutes les présentations de la clarithromycine.

<b>Tableau 1</b>	
<b>Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation</b>	
<b>Système organique</b>	<b>Effet indésirable</b>
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie
Troubles cardiaques <sup>1</sup>	Fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, extrasystoles, palpitations, torsades de pointes, fibrillation ventriculaire,

**Tableau 1**  
**Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation**

<b>Système organique</b>	<b>Effet indésirable</b>
	tachycardie ventriculaire
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Surdité, troubles de l'ouïe, perte de l'ouïe <sup>2</sup> , acouphène, vertiges
Troubles gastro-intestinaux	Douleurs abdominales, constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, éructations, œsophagite, flatulences, gastrite, glossite, pancréatite, stomatite, coloration anormale de la langue, coloration anormale des dents, vomissements
Troubles généraux et atteintes au point d'administration	Asthénie
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique <sup>3</sup> , hépatite, hépatite cholestatique, ictère (cholestatique et hépatocellulaire)
Troubles du système immunitaire	Ed�me de Quincke (�d�me angioneurotique), réaction anaphylactique, réaction anaphylacto�ide, anaphylaxie, hypersensibilité, myasthénie grave
Infections et infestations	Candidose, cellulite, colite pseudo-membraneuse, infection vaginale
Investigations	Anomalie du rapport albumine/globuline, augmentation des taux d'alanine aminotransférase, augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, élévation de la créatinine sérique, élévation de l'azote uréique du sang, augmentation du rapport international normalisé (RIN) <sup>4</sup> , augmentation des taux d'enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique, prolongation du temps de prothrombine <sup>4</sup> , anomalie de la couleur de l'urine <sup>5</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, diminution de l'appétit
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	Raideur musculosquelettique, myalgie, myopathie, rhabdomyolyse <sup>6</sup>
Troubles du système nerveux	Agueusie, altération de l'odorat, anosmie, convulsions, étourdissements, dysgueusie, dyskinésie, céphalée, perte de conscience, paresthésie, parosmie, tremblements, somnolence
Troubles psychiatriques	R�ves anormaux, anxiété, confusion, dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucination, insomnie, manie, psychose
Troubles rénaux et urinaires	Néphrite interstitielle, insuffisance rénale
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Asthme, embolie pulmonaire
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Cas de réactions cutanées graves [p.ex. pustulose exanth�mateuse aiguë généralisée (PEAG)] Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) Acné Dermatite bulleuse

**Tableau 1**  
**Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation**

<b>Système organique</b>	<b>Effet indésirable</b>
	Purpura Henocho-Schonlein Prurit Éruption cutanée Hyperhidrose Urticaire
Troubles vasculaires	Hémorragie <sup>4</sup> , vasodilatation

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> On a signalé des cas de perte de l'ouïe, habituellement réversible après l'abandon du traitement, chez des patients recevant de la clarithromycine.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Lorsque la clarithromycine est administrée en concomitance avec de la warfarine.

<sup>5</sup> Symptôme d'insuffisance hépatique.

<sup>6</sup> 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 de pharmacovigilance, on a fait état de toxicité à la colchicine lors de l'emploi concomitant de clarithromycine et de colchicine, particulièrement chez les personnes âgées et notamment en présence d'insuffisance rénale. Des décès ont été signalés chez certains patients. Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

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

- La clarithromycine est contre-indiquée en association avec l'astémizole, le cisapride, la dompéridone, la colchicine, le pimozide, la terfénadine, 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 P<sub>450</sub> (CYP3A) et le transporteur de flux sortant, les glycoprotéines P (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 des concentrations sériques ou une présence prolongée dans le sérum 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 2**).

## **Effets d'autres médicaments sur la clarithromycine**

La clarithromycine est un substrat de la CYP3A. L'administration concomitante de puissants inducteurs du système enzymatique du cytochrome P<sub>450</sub> peut accélérer le métabolisme de la clarithromycine et par le fait même diminuer l'exposition à la clarithromycine tout en augmentant l'exposition à son métabolite, la 14-OH-clarithromycine, ce qui pourrait entraver l'effet thérapeutique escompté. De plus, il peut être nécessaire de surveiller les concentrations plasmatiques de l'inducteur de la CYP3A, qui pourraient être accrues en raison de l'inhibition de la CYP3A par la clarithromycine (voir également l'information de produit pertinente relative à l'inducteur de la CYP3A4 administré). L'administration concomitante 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 P<sub>450</sub> autres que la CYP3A. Des mécanismes additionnels, tels que des effets sur l'absorption, peuvent également être responsables de l'interaction entre des médicaments, y compris la zidovudine et la clarithromycine.

## Interactions médicament-médicament

Une liste des interactions médicamenteuses qui ont été signalées entre la clarithromycine (ou autres macrolides), d'une part, et d'autres médicaments ou d'autres catégories de médicaments, d'autre part, est présentée au **tableau 2**. Les médicaments énumérés dans ce tableau sont classés d'après des études de cas, des études cliniques ou des interactions potentielles en raison du mécanisme d'interaction attendu.

<b>Tableau 2</b> <b>Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine</b>			
<b>Médicament concomitant</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Description de l'interaction d'un point de vue clinique</b>
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 <b>CONTRE-INDICATIONS</b> .  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 2**  
**Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine**

Atazanavir	ÉC	<p>↑ des concentrations de clarithromycine</p> <p>↑ de l'ASC de l'atazanavir</p>	<p>La clarithromycine et l'atazanavir sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A, et il existe des preuves d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et d'atazanavir (400 mg une fois par jour) a fait doubler l'exposition à la clarithromycine et diminuer de 70 % l'exposition à la 14-OH-clarithromycine, avec une augmentation de 28 % de l'ASC de l'atazanavir.</p> <p>Étant donné la large fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, il ne devrait pas être nécessaire de réduire la dose chez les patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients qui ont une fonction rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL/min), il faut réduire la dose de clarithromycine de 50 %. Chez ceux dont la clairance de la créatinine est &lt; 30 mL/min, il faut la réduire de 75 %, en utilisant une présentation appropriée de clarithromycine. Il ne faut pas administrer en concomitance des doses de clarithromycine supérieures à 1 000 mg par jour et des inhibiteurs de la protéase.</p>
<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 de neuroleptiques. Pour les autres neuroleptiques atypiques (aripirazole 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.

<b>Tableau 2</b> <b>Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine</b>			
Carbamazépine	É	↑ des concentrations de carbamazépine	On a signalé que l'administration de clarithromycine à des patients qui reçoivent de la carbamazépine a provoqué la hausse des concentrations de cette dernière. Il faudrait surveiller les concentrations sanguines de la carbamazépine.
Cisapride*/pimozide	É	↑ des concentrations de cisapride  ↑ des concentrations de pimozide	Des patients recevant la clarithromycine et le cisapride en association ont présenté des concentrations élevées de cisapride, ce qui peut entraîner les symptômes suivants : prolongation de l'intervalle QT et arythmies, comme la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et les torsades de pointes. Des effets semblables ont été signalés chez des patients recevant la clarithromycine et le pimozide en association. Voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b> .
Colchicine	É	Toxicité potentielle à la colchicine	La colchicine est un substrat de la CYP3A et du transporteur de flux sortant, 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 <b>CONTRE-INDICATIONS</b> .
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 dose 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 2**  
**Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine**

Digoxine	É	↑ des concentrations de digoxine	<p>On pense que la digoxine est un substrat du transporteur de flux sortant, les Pgp, et on sait que la clarithromycine inhibe les Pgp. Lorsqu'on administre en concomitance la clarithromycine et la 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 postcommercialisation, 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 QTc sur les électrocardiogrammes lorsqu'on administre la clarithromycine en concomitance avec ces médicaments.</p> <p>Les taux sériques de ces médicaments doivent être surveillés pendant un traitement par la clarithromycine.</p> <p>Dans des rapports de pharmacovigilance, 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>

**Tableau 2**  
**Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine**

<u>Dompéridone</u>	E. P.	↑ des concentrations de dompéridone, entraînant une prolongation de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques	Des concentrations élevées de dompéridone ont été signalées chez des patients recevant un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la dompéridone en concomitance. Cela peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, y compris une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes. Ainsi, l'administration concomitante de dompéridone et de médicaments prolongeant l'intervalle QT et/ou de puissants inhibiteurs du CYP3A4, comme la clarithromycine, est contre-indiquée. Voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b> .
<u>Alcaloïdes de l'ergot</u> Ergotamine et dihydroergotamine	É	Réactions ischémiques potentielles Toxicité potentielle par l'ergot	Des rapports de pharmacovigilance 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 ceux du système nerveux central. L'administration concomitante de clarithromycine et d'alcaloïdes de l'ergot est contre-indiquée. Voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b> .
Étravirine	ÉC	↓ des concentrations de clarithromycine ↑ des concentrations de 14-OH-clarithromycine	L'exposition à la clarithromycine était réduite par l'étravirine; cependant, les concentrations du métabolite actif, la 14-OH-clarithromycine, étaient accrues. Comme la 14-OH-clarithromycine est moins active contre le complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), l'activité globale contre cet agent pathogène peut être altérée; on devrait donc envisager des solutions de rechange à la clarithromycine pour traiter les infections à MAC.
Fluconazole	ÉC	↑ de la C <sub>min</sub> et de l'ASC de la clarithromycine	L'administration concomitante de fluconazole à 200 mg par jour et de clarithromycine à 500 mg deux fois par jour à 21 volontaires sains a fait augmenter la C <sub>min</sub> et l'ASC moyennes de la clarithromycine à l'état d'équilibre de 33 % et de 18 %, respectivement.  L'administration concomitante de fluconazole n'a pas influé de façon significative sur les concentrations de 14-OH-clarithromycine à l'état d'équilibre. Aucun ajustement de la dose de clarithromycine n'est nécessaire.

**Tableau 2**  
**Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine**

<p><u>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</u> Lovastatine et simvastatine</p>          <p>Atorvastatine et rosuvastatine</p>	<p>É</p>          <p>É</p>	<p>Rares cas de rhabdomyolyse</p>          <p>↑ des concentrations de clarithromycine ↑ des concentrations d'itraconazole</p>          <p>Légers changements des concentrations de lansoprazole et de 14-OH-clarithromycine</p>	<p>L'administration concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée (voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b>), car ces statines sont fortement métabolisées par la CYP3A4 et l'administration concomitante de clarithromycine fait augmenter leur concentration plasmatique ce qui a pour effet d'accroître le risque de myopathie, dont la rhabdomyolyse. Des cas de rhabdomyolyse ont été signalés 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 <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.</b></p> <p>On a également signalé de rares cas de rhabdomyolyse chez des patients prenant de l'atorvastatine ou de la rosuvastatine en concomitance avec la clarithromycine. L'utilisation concomitante d'atorvastatine et de clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à l'atorvastatine.</p> <p>Des précautions s'imposent lorsque l'on prescrit la clarithromycine à des patients traités par une statine. Dans les cas où l'emploi concomitant de clarithromycine et d'une statine ne peut être évité, il est recommandé de prescrire la dose la plus faible possible de statine. L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme de la CYP3A4 (p. ex. la fluvastatine) peut être envisagée. Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de myopathie.</p>
<p>Itraconazole</p>	<p>ÉC, P</p>		<p>La clarithromycine et l'itraconazole sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A, ce qui entraîne une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole, tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. Il faut surveiller étroitement les patients prenant de l'itraconazole et de la clarithromycine en concomitance afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet pharmacologique accru ou prolongé.</p>
<p>Lansoprazole/ oméprazole</p>	<p>ÉC</p>		<p>D'après une étude, l'administration concomitante de clarithromycine et de lansoprazole a entraîné de légers changements des concentrations sériques de lansoprazole et de 14-OH-clarithromycine. Cependant, on considère que ces données ne commandent pas la modification de la dose.</p>

**Tableau 2**  
**Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine**

		<p>↑ de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>0-24</sub> de l'oméprazole</p> <p>↑ des concentrations de clarithromycine</p>	<p>On a donné de la clarithromycine à 500 mg trois fois par jour en association avec l'oméprazole à 40 mg une fois par jour à des sujets en bonne santé. Les concentrations plasmatiques de l'oméprazole à l'état d'équilibre ont augmenté (ainsi la C<sub>max</sub>, l'ASC<sub>0-24</sub> et la T<sub>½</sub> ont augmenté de 30 %, de 89 % et de 34 %, respectivement) par suite de l'administration concomitante avec la clarithromycine. Le pH gastrique moyen sur 24 heures était de 5,2 lorsque l'oméprazole était administré seul et de 5,7 lorsque ce médicament était administré avec la clarithromycine.</p> <p>L'administration d'oméprazole fait augmenter, quoique dans une moindre mesure, les concentrations sériques de clarithromycine. L'administration d'oméprazole fait également augmenter les concentrations de clarithromycine dans les tissus et le mucus.</p>
<u>Anticoagulants oraux</u> Warfarine et acénocoumarol	É	↑ de l'effet anticoagulant	<p>Des rapports indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et d'anticoagulants oraux augmente l'effet anticoagulant de ces derniers.</p> <p>On doit donc surveiller étroitement les paramètres de la coagulation. Il peut en outre être nécessaire de modifier la dose des anticoagulants.</p> <p>On a également signalé que la clarithromycine augmente l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol. 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 <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation de la clarithromycine avec d'autres médicaments, Anticoagulants oraux.</b></p>
<u>Hypoglycémifiants oraux</u> Insuline	É P	Hypoglycémie	<p>L'administration concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémifiants oraux (comme les sulfonylurées) et/ou d'insuline peut entraîner une importante hypoglycémie. Avec certains hypoglycémifiants comme le natéglinide, la pioglitazone, le répaglinide et la rosiglitazone, l'inhibition de l'isoenzyme 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.</p>

**Tableau 2**  
**Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine**

<p><u>Inhibiteurs de la phosphodiesterase</u> (p. ex. sildénafil, tadalafil, vardénafil)</p>	<p>P</p>	<p>↑ de l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiesterase</p>	<p>Le sildénafil, le 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.</p>
<p>Rifabutine</p>	<p>É</p>	<p>↓ des concentrations de clarithromycine ↑ des concentrations de rifabutine</p>	<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. 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 la surface sous la courbe concentrations plasmatiques-temps de la rifabutine et une augmentation de 236 % de la surface sous la courbe concentrations plasmatiques-temps du métabolite actif de la rifabutine. L'augmentation des concentrations de rifabutine et/ou de son métabolite ont contribué à la survenue d'une uvéite (l'incidence de l'uvéite était de 14 % chez les patients pesant plus de 65 kg, de 45 % chez les patients pesant entre 55 et 65 kg et de 64 % chez les patients pesant moins de 55 kg).</p>



**Tableau 2  
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine**

Ritonavir et indinavir	ÉC	<p>↑ de la C<sub>max</sub>, de la C<sub>min</sub>, et de l'ASC de la clarithromycine</p>           <p>↑ de l'ASC de l'indinavir ↑ 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<sub>max</sub> de la clarithromycine a augmenté de 31 %, la C<sub>min</sub> de 182 % et l'ASC de 77 %. On a également noté une inhibition presque complète de la formation du métabolite 14-[R]-hydroxy-clarithromycine. Étant donné la large fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, il ne devrait pas être nécessaire de réduire la dose chez les patients ayant une fonction rénale normale. Toutefois, chez ceux qui présentent une insuffisance rénale, il faut envisager d'adapter la dose 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 &lt; 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>
------------------------	----	---	--

**Tableau 2**  
**Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine**

Saquinavir	ÉC	<p>↑ de l'ASC et de la C<sub>max</sub> du saquinavir          ↑ de l'ASC de la clarithromycine</p>	<p>La clarithromycine et le saquinavir sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A et il existe des preuves d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle.</p> <p>L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (capsules de gélatine molle, 1 200 mg trois fois par jour) pour 7 jours à 12 volontaires sains a fait augmenter l'ASC et la C<sub>max</sub> du saquinavir à l'état d'équilibre, qui étaient 177 % (108-269%) et 187 % (105-300%) plus élevées qu'avec l'administration de saquinavir seulement. L'ASC et la C<sub>max</sub> de la clarithromycine étaient approximativement 40 % plus élevées qu'avec l'administration de clarithromycine seulement (clarithromycine : ↑ de l'ASC de 45 % [17-81 %] et ↑ de la C<sub>max</sub> de 39 % [10-76 %]; 14-OH-clarithromycine : ↓ de l'ASC de 24 % [5-40 %] et ↓ de la C<sub>max</sub> de 34 % [14-50 %]).</p> <p>Un allongement de l'intervalle QTc a été signalé chez des patients prenant du saquinavir en même temps que du ritonavir, ainsi que chez des patients prenant de la clarithromycine. L'administration concomitante de saquinavir et de clarithromycine est contre-indiquée (voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b>).</p>
Tacrolimus	P	<p>↑ potentielle des concentrations de tacrolimus</p>	<p>L'administration concomitante de tacrolimus et de clarithromycine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus et présenter un risque accru de toxicité.</p>
Théophylline	P	<p>↑ potentielle des concentrations de théophylline</p>	<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>

**Tableau 2**  
**Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine**

Toltérodine	P	↑ des concentrations sériques de toltérodine	La principale voie métabolique de la toltérodine passe par l'isoforme 2D6 du cytochrome P <sub>450</sub> (CYP2D6). Cependant, dans un sous-ensemble de la population dépourvu de CYP2D6, la voie métabolique identifiée passe par la CYP3A. Dans ce sous-ensemble de la population, l'inhibition de la CYP3A entraîne des concentrations sériques significativement plus élevées de toltérodine. Une diminution de la dose de toltérodine peut être nécessaire en présence d'inhibiteurs de la CYP3A, comme la clarithromycine, dans la population dont l'activité de l'isoforme 2D6 est faible.
<p><u>Triazolobenzodiazépines</u> (p. ex. triazolam et alprazolam)</p> <p><u>Autres benzodiazépines semblables</u> (p. ex. midazolam)</p>	ÉC, É, P	↑ de l'ASC du midazolam	<p>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 par voie orale et de clarithromycine est contre-indiquée. Voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b>. Si le midazolam est administré par voie intraveineuse en concomitance avec la clarithromycine, on doit surveiller étroitement le patient afin de pouvoir modifier la dose de midazolam. Aucune étude n'a encore porté sur les interactions entre le midazolam administré par voie oromucuse et la clarithromycine.</p> <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 de pharmacovigilance 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>

**Tableau 2**  
**Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine**

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 didéoxynosine. Aucune étude similaire n'a été menée sur les interactions de la clarithromycine à libération prolongée avec la zidovudine.
<u>Autres médicaments métabolisés par la CYP3A</u> (p. ex. alfentanil, bromocriptine, cilostazol, méthylprednisolone et vinblastine)	É, P	↑ potentielle des concentrations sériques	Des interactions entre l'érythromycine et/ou la clarithromycine et un certain nombre d'autres médicaments métabolisés par la CYP3A, comme l'alfentanil, la bromocriptine, le cilostazol, l'ibrutinib, la méthylprednisolone ou la vinblastine ont été signalées.  Les concentrations sériques des médicaments métabolisés par la CYP3A doivent être surveillées étroitement chez les patients qui reçoivent en concomitance de l'érythromycine ou de la clarithromycine.
<u>Autres médicaments métabolisés par des isoformes du cytochrome P<sub>450</sub> autres que la CYP3A</u> (p. ex. hexobarbital, phénytoïne et valproate)	É, P	Modification potentielle des concentrations sériques	Des interactions entre l'érythromycine et/ou la clarithromycine et des médicaments métabolisés par d'autres isoformes du cytochrome P <sub>450</sub> (c.-à-d., autres que la CYP3A), comme l'hexobarbital, la phénytoïne et le valproate ont été signalées.  Les concentrations sériques de ces médicaments doivent être surveillées étroitement chez les patients qui reçoivent en concomitance de l'érythromycine ou de la clarithromycine

<b>Tableau 2</b> <b>Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine</b>			
<u>Autres médicaments</u> <u>inducteurs du</u> <u>cytochrome P<sub>450</sub></u> (p. ex. éfavirenz, névirapine, rifampine, rifabutine, rifampicine, phénobarbital, rifapentine)	ÉC, P	↓ des concentrations de clarithromycine	De puissants inducteurs du métabolisme du cytochrome P <sub>450</sub> comme l'éfavirenz, la névirapine, la rifampine, la rifabutine, la rifampicine, le phénobarbital et la rifapentine* peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine et diminuer ainsi les concentrations plasmatiques de cette dernière, tout en augmentant celles de la 14-OH-clarithromycine, métabolite qui est également microbiologiquement actif.  Comme les activités microbiologiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine diffèrent selon les bactéries, l'effet thérapeutique escompté pourrait être compromis par l'administration en concomitance de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques.

Légende : É = Étude de cas; ÉC = Étude clinique; P = Potentielle

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

\* non commercialisés au Canada.

### **Interactions médicament-aliment**

ACT CLARITHROMYCIN XL (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) doit être administré avec de la nourriture.

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

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

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

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

### **Effets du médicament sur le style 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**

ACT CLARITHROMYCIN XL (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) doit être administré avec de la nourriture.

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

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

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### **Infections respiratoires de l'adulte**

La posologie d'ACT CLARITHROMYCIN XL chez l'adulte est de 2 comprimés à 500 mg (1 000 mg) toutes les 24 heures pendant 5, 7 ou 14 jours. La clarithromycine en comprimés à libération prolongée doit être administrée avec de la nourriture. Les comprimés à libération prolongée de clarithromycine doivent être avalés entiers. Il ne faut pas les croquer, les briser en morceaux ou les écraser. Le **tableau 3** présente les lignes directrices en matière de posologie.

<b>Tableau 3</b>		
<b>Guide posologique chez l'adulte</b>		
<b>Infection</b>	<b>Posologie (une fois par jour)</b>	<b>Durée (jours)</b>
Sinusite maxillaire aiguë	1 000 mg	14
Surinfection bactérienne aiguë de bronchite chronique	1 000 mg	5 ou 7
Pneumonie extra-hospitalière	1 000 mg	7

#### **Insuffisance rénale**

D'après une étude réalisée avec clarithromycine en comprimés, les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) sont exposés davantage à la clarithromycine que les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 mL/min). La  $C_{max}$  de la clarithromycine était environ 3,3 fois plus élevée et l'ASC était environ 4,2 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave. La posologie quotidienne maximale de clarithromycine chez les patients présentant une insuffisance rénale grave est de 500 mg. L'innocuité et l'efficacité d'une dose de 500 mg de clarithromycine n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

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

rénale modérée. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de la clarithromycine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée.

### **Insuffisance hépatique**

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

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

### **Dose oubliée**

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

### **Administration**

ACT CLARITHROMYCIN XL (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) doit être administré avec de la nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers; il ne faut pas les briser en morceaux, les écraser ou les croquer.

## **SURDOSAGE**

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

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

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

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

### **Généralités**

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

### **Pharmacocinétique**

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

<b>Tableau 4</b>			
<b>Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de clarithromycine en comprimés à libération prolongée</b>			
	$C_{\max}$ (mg/L)	$T_{\max}$ (h)	$ASC_{0-T}$ (mg•h/L)
<b>2 × 500 mg une fois par jour</b> Moyenne (à jeun)	2,21	5,5	33,72
<b>2 × 500 mg une fois par jour</b> Moyenne (non à jeun)	3,77	5,6	48,09

### **Absorption**

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

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

La **figure 1** donne les profils plasmatiques concentration-temps de la clarithromycine à l'état d'équilibre pour ACT CLARITHROMYCIN XL (2 × 500 mg une fois par jour) par rapport à clarithromycine en comprimés (500 mg deux fois par jour).



### Profils plasmatiques concentration-temps de la clarithromycine à l'état d'équilibre

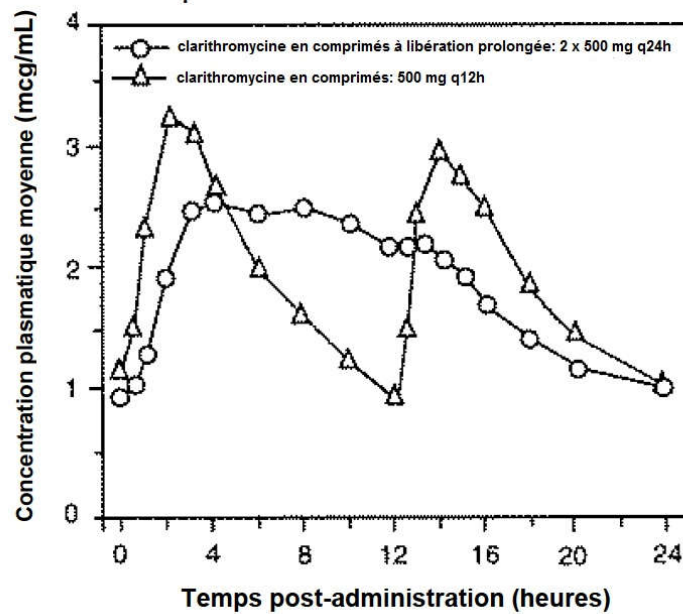


Figure 1 : Profils plasmatiques concentration-temps de la clarithromycine à l'état d'équilibre de la clarithromycine en comprimés à libération prolongée (2 x 500 mg une fois par jour) par rapport à la clarithromycine en comprimés (500 mg deux fois par jour)

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

#### Distribution

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

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

\* Données *in vitro*

Légende : b.i.d. = deux fois par jour

### **Métabolisme**

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

### **Excrétion**

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

### **Populations particulières et états pathologiques**

#### **Enfants**

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

#### **Personnes âgées**

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

#### **Insuffisance hépatique**

Les concentrations de clarithromycine à l'état d'équilibre chez les sujets présentant une

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

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver ACT CLARITHROMYCIN XL entre 15 °C et 30 °C dans un contenant fermé hermétiquement. Craint la lumière.

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

### **Formes posologiques**

Les comprimés ACT CLARITHROMYCIN XL à 500 mg sont des comprimés pelliculés orange et ovales dont l'une des faces porte les inscriptions en creux «  » et « 777 ».

### **Composition**

Chaque comprimé ACT CLARITHROMYCIN XL contient 500 mg de clarithromycine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : sucre compressé, monostéarate de glycéryle et phosphate de sodium monobasique (anhydre). La pellicule des comprimés renferme : D&C jaune n° 10 (jaune de quinoléine) sur substrat d'aluminium, FD&C jaune n° 6 (jaune soleil FCF) sur substrat d'aluminium, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

### **Conditionnement**

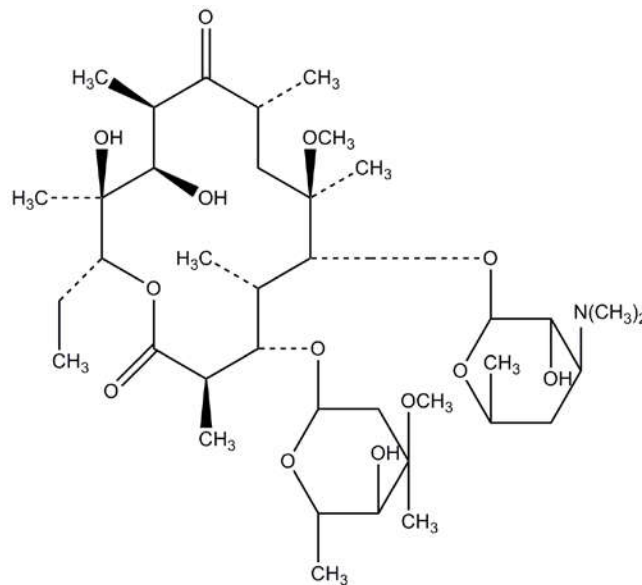
Les comprimés ACT CLARITHROMYCIN XL à 500 mg sont offerts en flacons de PEHD (polyéthylène de haute densité) de 60 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Clarithromycine
Nom chimique :	(3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 9 <i>R</i> , 11 <i>R</i> , 12 <i>R</i> , 13 <i>S</i> , 14 <i>R</i> )-4-[(2,6-didésoxy-3- <i>C</i> -méthyl-3- <i>O</i> -méthyl- $\alpha$ - <i>L</i> -ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-éthyl-12,13-dihydroxy-7-méthoxy-3,5,7,9,11,13-hexaméthyl-6-{[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)- $\beta$ - <i>D</i> -xylo-hexopyranosyl]oxy} oxacyclotétradécane-2,10-dione.
Formule moléculaire :	C <sub>38</sub> H <sub>69</sub> NO <sub>13</sub>
Masse moléculaire :	747,95 g/mol
Formule développée :	



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

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude croisée avec inversion de traitement, à répartition aléatoire, à double insu et comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été effectuée auprès de 46 sujets humains d'âge adulte, en santé et à jeun afin de comparer, pour une dose orale unique, la biodisponibilité d'ACT CLARITHROMYCIN XL à 500 mg (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) avec la biodisponibilité de Biaxin<sup>®</sup> XL à 500 mg (clarithromycine en comprimés à libération prolongée), fabriqué par les Laboratoires Abbott Itée (Canada).

De même, une étude croisée avec inversion de traitement, à répartition aléatoire, à double insu et comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été effectuée auprès de 49 sujets humains d'âge adulte, en santé et non à jeun afin de comparer, pour une dose orale unique, la biodisponibilité d'ACT CLARITHROMYCIN XL à 500 mg (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) avec la biodisponibilité de Biaxin<sup>®</sup> XL à 500 mg (clarithromycine en comprimés à libération prolongée), fabriqué par les Laboratoires Abbott Itée (Canada).

### **Données comparatives sur la biodisponibilité d'ACT CLARITHROMYCIN XL à 500 mg (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) et de Biaxin<sup>®</sup> XL à 500 mg chez des sujets à jeun**

<b>Clarithromycine</b> (1 × 500 mg) De données mesurées <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>
---

Paramètre	Produit testé*	Médicament de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (h.ng/mL)	14 553,0 16 351,6 (45,1)	16 605,6 18 357,6 (43,9)	87,6	81,3 - 94,5
ASC <sub>I</sub> (h.ng/mL)	15 284,0‡ 17 750,8 (47,2)	17 790,1‡ 19 985,6 (43,2)	85,9	79,0 - 93,4
C <sub>max</sub> (ng/mL)	919,4 983,3 (36,8)	1 102,9 1 157,2 (31,6)	83,4	77,2 - 90,0
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	11,0 (2,0 - 24,0)	6,25 (2,0 - 16,0)		
T <sub>½</sub> <sup>c</sup> (h)	6,0 (23,4)‡	6,3 (34,5)‡		

\* ACT CLARITHROMYCIN XL comprimés à libération prolongée, 500 mg, Actavis Pharma Company

† BIAXIN<sup>®</sup> XL, 500 mg, (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) fabriqué par les Laboratoires Abbott Itée (Canada), acheté au Canada.

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

c Représentée sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

‡ n = 30

‡ n = 39

**Données comparatives sur la biodisponibilité d'ACT CLARITHROMYCIN XL à 500 mg (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) et de Biaxin® XL à 500 mg chez des sujets non à jeun**

<p><b>Clarithromycine</b> (1 × 500 mg) De données mesurées <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b></p>
--

<b>Paramètre</b>	<b>Produit testé*</b>	<b>Médicament de référence†</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %</b>
ASC <sub>T</sub> (h.ng/mL)	18 802,7 20 431,6 (42,3)	18 945,4 21 028,2 (42,9)	99,3	91,2 - 108,0
ASC <sub>I</sub> (h.ng/mL)	20 075,9‡ 21 631,9 (39,9)	20 756,5¥ 22 841,4 (38,1)	96,7	89,6 - 104,4
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 834,4 1 978,6 (38,9)	1 624,7 1 801,8 (42,3)	112,9	102,7 - 124,1
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	5,5 (2,5 - 10,0)	6,0 (2,0-16,0)		
T <sub>½</sub> <sup>ε</sup> (h)	6,2 (20,3)‡	6,4 (20,4)¥		

\* ACT CLARITHROMYCIN XL comprimés à libération prolongée, 500 mg, Actavis Pharma Company

† BIAXIN® XL, 500 mg, (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) fabriqué par les Laboratoires Abbott ltée (Canada), acheté au Canada.

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

ε Représentée sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

‡ n = 47

¥ n = 49

## Études d'innocuité et d'efficacité

### Pneumonie

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

Les taux de guérison clinique et bactériologique ainsi que l'intervalle de confiance correspondant pour les sujets évaluables sur les plans clinique et bactériologique dans le cadre de deux études se trouvent au **tableau 7**.

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

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)
Étude pivot : M99-077	Phase III, double insu, répartition aléatoire, groupes parallèles, multicentrique	Clarithromycine en comprimés à libération prolongée : 2 × 500 mg q.d. Lévofoxacine en comprimés : 2 × 250 mg q.d.	299	Clarithromycine : 49 (de 19 à 89 ans)  Lévofoxacine : 51,2 (de 18 à 91 ans)
		orale		
		7 jours		
Étude ne constituant pas une étude pivot : M98-927	Phase III, double insu, répartition aléatoire, groupes parallèles, multicentrique	Clarithromycine en comprimés à libération immédiate : 1 × 250 mg b.i.d. Clarithromycine en comprimés à libération prolongée : 2 × 500 mg q.d. Mésylate de trovafloxacine en comprimés (mis en capsules) : 1 × 200 mg q.d.	176	Clarithromycine à libération prolongée : 47,6 (de 19 à 81 ans) Clarithromycine à libération immédiate : 49,1 (de 18 à 76 ans) Trovafloxacine : 47,3 (de 19 à 80 ans)
		orale		
		7 jours		

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

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

<sup>a</sup> Intervalle de confiance binomial exact.

<sup>b</sup> L'évaluation s'est fait 7 jours après le traitement dans l'étude pivot et de 7 à 28 jours après le traitement dans l'étude qui ne constituait pas une étude pivot, à moins que le sujet n'ait présenté un échec clinique.

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

<sup>d</sup> L'intervalle de confiance binomial est fondé sur une approximation normale.

- <sup>e</sup> Comparativement à la lévofloxacine.  
<sup>f</sup> Comparativement au mésylate de trovafloxacine.  
<sup>\*</sup> Sujets évaluable sur les plans clinique et bactériologique dans les études sur la pneumonie extra-hospitalière.

## **Surinfection bactérienne aiguë de bronchite chronique**

### **Traitement de cinq jours**

On a mené une étude comparative à double insu pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la clarithromycine à libération prolongée à 1 0et/ou00 mg une fois par jour pendant cinq jours dans le traitement de la surinfection bactérienne aiguë de bronchite chronique (SBBC; voir **Tableau 8**).

<b>Tableau 8</b>				
<b>Résumé des données démographiques et organisation de l'étude</b>				
<b>Efficacité de la clarithromycine à libération prolongée dans le traitement de la SBBC – Traitement de 5 jours</b>				
<b>N° de l'étude</b>	<b>Plan de l'étude</b>	<b>Posologie, voie d'administration et durée</b>	<b>Sujets de l'étude (n = nombre)</b>	<b>Âge moyen (plage)</b>
472	Phase III, double insu, répartition aléatoire, groupes parallèles, multicentrique	Clarithromycine à libération prolongée : 2 × 500 mg q.d. pendant 5 jours  Clarithromycine à libération immédiate : 500 mg b.i.d. pendant 7 jours  orale	Patients atteints de SBBC (n = 485)	Clarithromycine à libération prolongée 62,1 (18 – 93)  Clarithromycine à libération immédiate 61,6 (34 – 88)

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

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

Les taux de guérison bactériologique ainsi que l'intervalle de confiance correspondant pour les sujets évaluable sur les plans clinique et bactériologique figurent au **tableau 9**.

<b>Tableau 9</b>		
<b>Taux de guérison bactériologique à la visite de vérification de la guérison*</b>		
	Clarithromycine à libération prolongée n (%)	Clarithromycine à libération immédiate n (%)
Taux de guérison bactériologique <sup>b</sup>	82/94 (87 %)	91/102 (89 %)
IC à 95 % <sup>a</sup>	[78,8 – 93,2]	[81,5 – 94,5]
Comparaison des taux de guérison		
Valeur de $p^c$	p = 0,825	
IC à 95 % pour la différence dans le taux de guérison <sup>d</sup>	[-11,6 – 7,6]	

<sup>a</sup> Intervalle de confiance binomial exact



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

Les taux de guérison clinique pour tous les sujets évaluables sur les plans clinique et bactériologique traités par la clarithromycine à libération prolongée dans le cadre de l'étude pivot sur la SBBC figurent au **tableau 10**.

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

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

Les taux de récurrence à long terme (3 mois) de la SBBC après un traitement de 5 jours par la clarithromycine à libération prolongée n'ont pas été étudiés dans l'étude pivot.

### Traitement de 7 jours

On a mené une étude clinique comparative à double insu pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux comprimés à 500 mg de clarithromycine une fois par jour pendant 7 jours dans le traitement de la SBBC (voir **Tableau 11**).

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

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

Les principaux paramètres d'efficacité évalués dans l'étude 756 étaient le taux de guérison bactériologique, le taux d'éradication des agents pathogènes cibles et le taux de guérison

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

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

\* Un sujet pour lequel la réponse bactériologique était indéterminée n'a pas été inclus dans le calcul du taux.

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

<sup>b</sup> Intervalle de confiance binomial exact.

<sup>c</sup> L'intervalle de confiance binomial est fondé sur une approximation normale.

<sup>d</sup> L'évaluation bactériologique s'est faite à l'évaluation 3 (de 7 à 23 jours après le traitement), à moins que le sujet n'ait présenté un échec bactériologique avant l'évaluation 3.

Les taux d'éradication globaux et les intervalles de confiance correspondants, ainsi que les taux d'éradication des agents pathogènes cibles, pour les sujets évaluable sur les plans clinique et bactériologique, figurent au **tableau 13**.

<b>Tableau 13</b>			
<b>Taux d'éradication des agents pathogènes cibles à la visite de vérification de la guérison – Étude 756</b>			
	Clarithromycine à libération prolongée n (%) [IC à 95 %] <sup>b</sup>	Clarithromycine à libération immédiate n (%) [IC à 95 %] <sup>b</sup>	Valeur de $p^a$ [IC à 95 %] <sup>c</sup>
Taux d'éradication global des agents pathogènes <sup>d</sup>	100/116 (86 %) [78,6 – 91,9]	86/98 (88 %) [79,6 – 93,5]	0,840 [-10,6 – 7,5]
Taux d'éradication <sup>d</sup>			0,840 [-10,6 – 7,5]
<i>H. influenzae</i>	22/28 (79 %)	17/22 (77 %)	
<i>M. catarrhalis</i>	22/25* (88 %)	25/26* (96 %)	
<i>S. pneumoniae</i>	22/25 (88 %)	9/11 (82 %)	
<i>H. parainfluenzae</i>	24/26 (92 %)	25/28 (89 %)	
<i>S. aureus</i>	10/12 (83 %)	10/11 (91 %)	

\* Un sujet pour lequel la réponse bactériologique était indéterminée n'a pas été inclus dans le calcul du taux.

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

<sup>b</sup> Intervalle de confiance binomial exact.

<sup>c</sup> L'intervalle de confiance binomial est fondé sur une approximation normale.

<sup>d</sup> L'évaluation bactériologique s'est faite à l'évaluation 3 (de 7 à 23 jours après le traitement), à moins que le sujet n'ait présenté un échec bactériologique avant l'évaluation 3.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacocinétique

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

#### **Clarithromycine en comprimés à libération immédiate**

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

#### Dose unique

On a déterminé les taux plasmatiques chez 20 sujets après l'administration orale d'une dose unique de 250 mg ou de 500 mg de clarithromycine, les sujets étant à jeun. Les valeurs obtenues pour la  $C_{max}$  étaient de 1,00 et de 1,77 mg/L, et pour le  $T_{max}$ , de 1,5 et de 2,2 heures, respectivement (voir **Tableau 14**, **Figure 2** et **Figure 3**).

Paramètres	Dose de clarithromycine	
	250 mg	500 mg
Nombre de patients masculins évaluables	20	20
$C_{max}$ (mg/L)	1,00 $\pm$ 0,34	1,77 $\pm$ 0,65
$C_{max}/100$ mg <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	11,66 $\pm$ 3,67 <sup>3</sup>
ASC/100 mg <sup>1</sup>	2,19	2,33

<sup>1</sup>  $C_{max}/100$  mg =  $C_{max} \times 100$  mg/dose; ASC/100 mg = ASC  $\times$  100 mg/dose

<sup>2</sup> ASC<sub>0-12 h</sub>

<sup>3</sup> ASC<sub>0-14 h</sub>

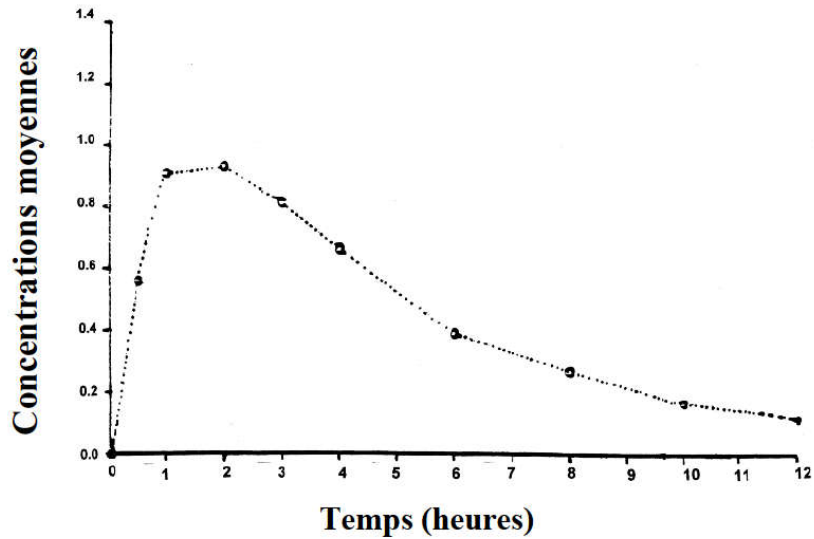


Figure 2 : Concentrations plasmatiques de clarithromycine (mg/L) en fonction du temps après l'administration orale d'une dose unique de 250 mg de clarithromycine

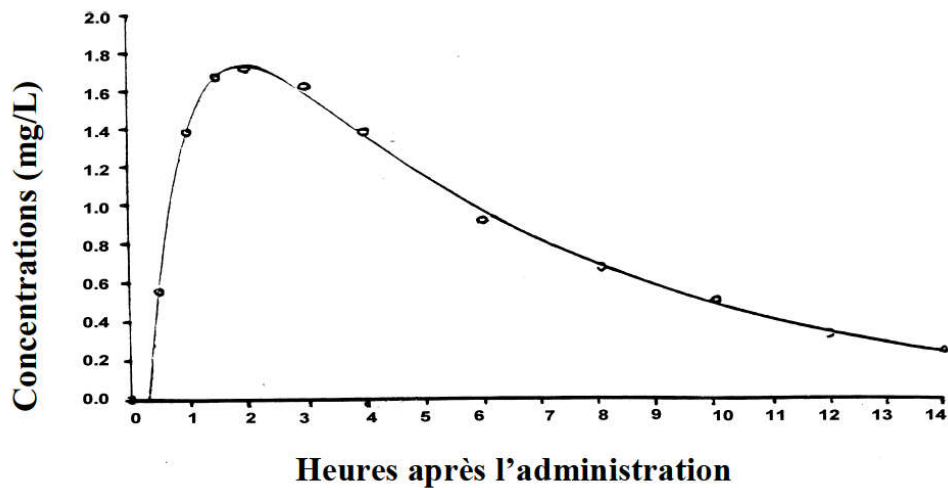


Figure 3 : Concentrations plasmatiques de clarithromycine (mg/L) en fonction du temps après l'administration orale d'une dose unique de 500 mg de clarithromycine

### Doses multiples

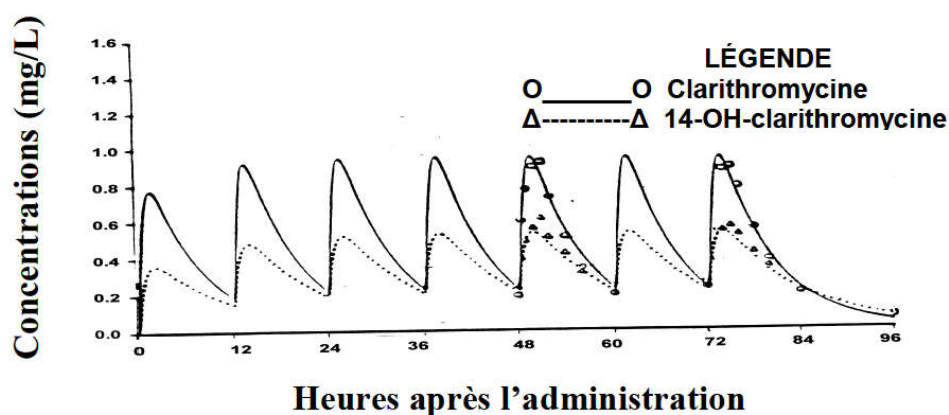
Le **tableau 15** illustre les paramètres pharmacocinétiques estimatifs représentatifs de la clarithromycine et de son métabolite, la 14-OH-clarithromycine, après une dose unique de 250 mg administrée par voie orale et après la cinquième dose de clarithromycine administrée par la même voie à raison de 250 mg deux fois par jour.

Tableau 15 Paramètres pharmacocinétiques estimatifs représentatifs de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine à la suite de la prise d'une dose unique et de doses multiples				
Variables	Dose unique (250 mg)		Doses multiples après la 5 <sup>e</sup> dose (250 mg b.i.d.)	
	Clarithromycine	14-OH	Clarithromycine	14-OH
C <sub>max</sub> (mg/L)	0,74 ± 0,24	0,61 ± 0,17	1,00 ± 0,29	0,63 ± 0,19
T <sub>½</sub> (h)	2,7	4,2	3,5	4,7
ASC <sub>0-12 h</sub> (mg•h/L)	4,27 ± 1,52	4,91 ± 1,12	6,34 ± 1,82	4,72 ± 1,29

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

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

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



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

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

La majeure partie du reste de la dose est éliminée dans les fèces, surtout par la bile. De 5 à 10 % environ de la molécule mère passent dans les fèces. Les métabolites qui s'y trouvent sont surtout des produits de la N-déméthylation, de la 14-hydroxylation ou de ces deux voies combinées.

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

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la clarithromycine étaient également modifiées chez les sujets présentant une insuffisance rénale. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique**.

## **MICROBIOLOGIE**

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

La clarithromycine est active *in vitro* contre divers microorganismes Gram positif et Gram négatif aérobies et anaérobies. Le résumé de l'activité *in vitro* de ce médicament se trouve au **tableau 16**.

En outre, la 14-OH-clarithromycine, qui est un métabolite de la clarithromycine, possède une activité antimicrobienne importante qui peut s'ajouter à celle de la molécule mère. La 14-OH-clarithromycine est deux fois plus active *in vitro* que la molécule mère contre *Haemophilus influenzae*.

La gamme des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine ainsi que les CMI nécessaires pour inhiber 50 % (CMI<sub>50</sub>) et 90 % (CMI<sub>90</sub>) des bactéries se trouvent aux **tableaux 17** et **18**. La production de  $\beta$ -lactamases ne devrait pas avoir d'effet sur l'activité de la clarithromycine.

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

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

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

<b>Aerobic Gram-Positive microorganisms</b>	<b>Aerobic Gram-negative microorganisms</b>	<b>Other microorganisms</b>	<b>Mycobacteria</b>
<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 16 à 18 plus loin).

<b>Aerobic Gram-positive microorganisms</b>	<b>Aerobic Gram-negative microorganisms</b>	<b>Anaerobic Gram-positive microorganisms</b>	<b>Anaerobic Gram-negative microorganisms</b>	<b>Campylobacter</b>
<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus du groupe 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 16														
Sensibilité* <i>in vitro</i> des souches de bactéries Gram positif et Gram négatif à la clarithromycine														
Microorganismes	Nombre de souches	Pourcentage cumulatif des souches inhibées à la CMI (mg/L)												
		0,031	0,062	0,125	0,250	0,500	1,00	2,00	4,00	8,00	16,0	32,0	64,0	
<b>Gram positif</b>														
<i>Staphylococcus aureus</i> (souches résistantes à la méthicilline)	25	-	4	4	8	8	12	12	12	12	12	12	12	100
<i>Staphylococcus aureus</i> (souches sensibles à la méthicilline)	126	-	20	75	84	86	87	87	87	88	88	88	88	100
<i>Staphylococcus aureus</i> (toutes les souches)	151	-	17	63	72	73	74	74	74	75	75	75	75	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	59	-	18	37	42	44	45	47	50	50	54	54	54	100
Autres souches de <i>Staphylococcus</i> à coagulase négative	27	-	14	44	44	48	48	48	55	55	59	59	59	100
<i>Streptococcus pyogenes</i> (groupe A)	48	89	91	93	97	97	97	100	-	-	-	-	-	-
<i>Enterococcus</i>	97	1	4	8	25	59	61	63	63	64	64	68	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	93	100
Autres souches de <i>Streptococcus</i> β-hémolytiques	19	78	78	78	84	84	84	89	89	94	94	94	94	100
Espèces du genre <i>Corynebacterium</i>	11	27	45	54	63	63	63	81	81	90	100	-	-	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	7	28	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-



Tableau 16 Sensibilité* <i>in vitro</i> des souches de bactéries Gram positif et Gram négatif à la clarithromycine														
Microorganismes	Nombre de souches	Pourcentage cumulatif des souches inhibées à la CMI (mg/L)												
		0,031	0,062	0,125	0,250	0,500	1,00	2,00	4,00	8,00	16,0	32,0	64,0	
<b>Gram négatif</b>														
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	39	23	35	64	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	56	3	3	3	7	16	37	80	100	-	-	-	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	6	-	33	50	83	100	-	-	-	-	-	-	-	-
Espèces du genre <i>Campylobacter</i>	30	-	10	10	43	80	93	100	-	-	-	-	-	-

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

**Tableau 17**  
**Sensibilité *in vitro* de différentes bactéries à la clarithromycine**

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

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

**Tableau 18**  
**Sensibilité *in vitro* de différentes bactéries à la 14-OH-clarithromycine**

Microorganismes	Nombre de souches	Gamme	CMI (mg/L)	
			50 %	90 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	15	0,015 - 0,03	0,015	0,03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13	≤ 0,004 - 0,015	0,008	0,015
<i>Streptococcus agalactiae</i>	15	0,03 - 0,06	0,06	0,06
<i>Listeria monocytogenes</i>	14	0,25 - 0,5	0,5	0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	17	0,03 - 0,12	0,06	0,12
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	15	0,06 - 1	0,25	0,5
<i>Campylobacter jejuni</i>	12	0,25 - 2	0,5	2
<i>Legionella pneumophila</i>	14	0,12 - 0,5	0,25	0,5

Tableau 18 Sensibilité <i>in vitro</i> de différentes bactéries à la 14-OH-clarithromycine				
Microorganismes	Nombre de souches	Gamme	CMI (mg/L)	
			50 %	90 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	22	1 - 4	2	4
<i>Bordetella pertussis</i>	18	≤ 0,008 - 0,06	0,015	0,06
<i>Bacteroides fragilis</i>	10	0,5 - > 128	1	1
<i>Clostridium perfringens</i>	10	0,5 - 0,5	0,5	0,5
<i>Propionibacterium acnes</i>	12	0,03 - > 128	0,03	0,06

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

#### Épreuves de dilution

On a recours à des méthodes quantitatives pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) d'un antimicrobien. Ces CMI permettent de connaître de façon approximative la sensibilité d'une bactérie à un antimicrobien. Il convient de déterminer les CMI à l'aide d'une méthode normalisée. Les méthodes normalisées se fondent sur la méthode par dilution<sup>18</sup> (bouillon de culture ou gélose) ou sur une méthode équivalente utilisant un inoculum et de la clarithromycine en poudre à des concentrations normalisées.

On doit interpréter les résultats de l'antibiogramme standard (effectué à l'aide d'un disque de 15 µg de clarithromycine) et des épreuves de dilution conformément aux critères du **tableau 19**.

Tableau 19 Critères d'interprétation de l'antibiogramme standard et des épreuves de dilution, à l'exception de <i>H. influenzae</i> et de <i>H. pylori</i>		
	Diamètre de la zone (mm)	Corrélation avec la CMI appropriée (mg/L)
Sensible	≥ 18	≤ 2
Limite*	14 à 17	4
Résistant	≤ 13	≥ 8

\* Indique que les résultats de l'antibiogramme sont équivoques; par conséquent, il peut être indiqué de procéder à l'épreuve de dilution.

Nota : Ces critères et la définition respectent les normes du NCCLS. Documents M2-A6<sup>19</sup> et M100-S8<sup>20</sup>.

On doit interpréter les résultats de l'antibiogramme standard (effectué à l'aide d'un disque de 15 µg de clarithromycine) contre *H. influenzae* conformément aux critères du **tableau 20**.

Tableau 20 Critères d'interprétation de l'antibiogramme standard et des épreuves de dilution contre <i>H. influenzae</i>		
	Diamètre de la zone (mm)	Corrélation avec la CMI appropriée (mg/L)
Sensible	≥ 13	≤ 8
Limite*	11 à 12	16

Tableau 20 Critères d'interprétation de l'antibiogramme standard et des épreuves de dilution contre <i>H. influenzae</i>		
	Diamètre de la zone (mm)	Corrélation avec la CMI appropriée (mg/L)
Résistant	≤ 10	≥ 32

\* Indique que les résultats de l'antibiogramme sont équivoques; par conséquent, il peut être indiqué de procéder à l'épreuve de dilution.

Nota : D'après les lignes directrices révisées (1997 et 1998) du NCCLS, le diamètre de la zone et la CMI reflètent l'activité de la molécule mère et du métabolite 14-OH.

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

Si la cote est « limite », on doit considérer que le résultat est équivoque; si le microorganisme n'est pas très sensible à d'autres médicaments que l'on peut administrer en clinique, l'on doit reprendre l'épreuve de sensibilité. Lorsque l'on obtient cette cote, on peut utiliser la clarithromycine en clinique lorsque l'infection touche un organe ou un tissu où cet antibiotique se concentre ou dans les cas où de fortes doses peuvent être administrées. Cette catégorie constitue une zone tampon qui empêche que des facteurs techniques sans importance, s'ils ne sont pas bien contrôlés, n'entraînent des écarts importants dans l'interprétation des résultats.

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

### Épreuves de diffusion

Les méthodes quantitatives qui demandent la mesure du diamètre de la zone d'inhibition permettent également de connaître de façon approximative et reproductible la sensibilité d'une bactérie à un antimicrobien. Une telle méthode normalisée<sup>19</sup> demande l'utilisation d'un inoculum à concentrations normalisées. On utilise alors des disques de papier imprégnés de clarithromycine à 15 µg pour évaluer la sensibilité du microorganisme à la clarithromycine.

Il convient d'interpréter les résultats de l'antibiogramme standard (effectué à l'aide d'un disque de 15 µg de clarithromycine) conformément aux critères du **tableau 19**.

### Épreuves de dilution normalisées

Les épreuves normalisées exigent l'utilisation de microorganismes témoins cultivés en laboratoire en vue du contrôle des aspects techniques de la procédure. La poudre de clarithromycine standard doit donner les valeurs de CMI apparaissant au **tableau 21** pour *S. aureus* et *H. influenzae*.

Tableau 21 CMI de la poudre de clarithromycine standard		
Microorganismes		CMI (µg/mL)
<i>S. aureus</i>	ATCC 29213	0,12 à 0,5
<i>H. influenzae</i>	ATCC 49247	4 à 16

### Épreuves de diffusion normalisées

À l'instar des épreuves de dilution normalisées, les épreuves de diffusion exigent l'utilisation de microorganismes témoins cultivés en laboratoire en vue du contrôle des aspects techniques de la procédure. Au cours de ces épreuves, le diamètre de la zone sur le disque de clarithromycine de 15 µg devrait être tel que décrit au **tableau 22** pour *S. aureus* et *H. influenzae*.

Tableau 22			
Diamètre de la zone pour les disques de clarithromycine de 15 µg			
Microorganismes		Diamètre de la zone (mm)	
<i>S. aureus</i>	ATCC 25923	26 à 32	
<i>H. influenzae</i>	ATCC 49247	11 à 17	

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

#### Clarithromycine en comprimés à libération immédiate

On a étudié la toxicité aiguë de la clarithromycine administrée par différentes voies chez la souris et le rat. La dose létale médiane par voie orale variait entre 2,7 et > 5,0 g/kg. On n'a pas observé de différence marquée entre les sexes pour ce qui est de la toxicité aiguë (**Tableau 23**).

Tableau 23			
DL <sub>50</sub> aiguës après l'administration de clarithromycine			
Espèce	Sexe	Voie	DL <sub>50</sub> (g/kg)
Souris	M	p.o.	2,74
	F	p.o.	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	p.o.	3,47
	F	p.o.	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 d'intoxication sont les suivants : ralentissement des activités, du comportement, du gain pondéral et de la fréquence respiratoire ainsi que sédation. L'action émétique de la clarithromycine a empêché l'établissement de la dose létale chez le chien.

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

## **Toxicité subaiguë**

### **Clarithromycine en comprimés à libération immédiate**

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

#### **Rat**

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

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

#### **Chien**

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

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

On a détecté la bilirubine dans l'urine. Il y avait d'autres changements anatomopathologiques à la dose de 400 mg/kg/jour : hypertrophie de la vésicule biliaire, atrophie des glandes gastriques,

atrophie de l'épithélium des néphrons, œdème de l'iris, du corps ciliaire et de la choroïde, prolifération des capillaires dans la cornée, suppression de la spermatogenèse et dégénérescence de la médullosurrénale.

### Singe

Des singes ont reçu, toujours par voie orale, des doses de 0, de 25, de 100 ou de 400 mg/kg/jour pendant un mois. Deux des 10 animaux qui ont reçu la dose la plus élevée sont décédés. On a noté un ptyalisme à toutes les doses. On n'a observé aucun autre effet secondaire chez les animaux ayant reçu 25 mg/kg/jour.

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

Les principales modifications histopathologiques ont été observées surtout aux doses les plus élevées, mais on a quand même noté des changements semblables aux doses moyennes chez certains singes. Ces modifications comprenaient la nécrose et la vacuolisation des hépatocytes, la vacuolisation des néphrons corticaux, l'absence de spermatogenèse, la régression du thymus et la nécrose unicellulaire de l'estomac. Chez l'homme, la dose recommandée est de 500 à 1 000 mg/jour ou de 7,1 à 14,3 mg/kg/jour (pour une personne de 70 kg ou 155 lb).

### **Toxicité chronique**

#### **Clarithromycine en comprimés à libération immédiate**

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

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

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

À 40 et à 200 mg/kg/jour, la consommation d'eau et le volume d'urine ont augmenté chez les mâles et les femelles. Parmi les changements hématologiques liés à la dose, on a remarqué une réduction de la numération érythrocytaire et de l'hématocrite ainsi qu'une hausse du volume globulaire moyen, de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine et de la concentration moyenne en hémoglobine des hématies ainsi que de la numération relative des éosinophiles. Les modifications biochimiques étaient surtout limitées aux sujets recevant la dose la plus élevée et consistaient en une augmentation de l'ALP et en une baisse des phospholipides; une diminution du cholestérol total et des triglycérides ainsi qu'une augmentation de l'AST (SGOT) et de l'ALT (SGPT) ont été notées chez les mâles seulement, tandis qu'une baisse de l'albumine a été observée chez les femelles seulement.

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

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

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

En outre, on a effectué une étude de six mois portant sur l'administration orale chez des chiens (quatre ou cinq/sexe/groupe) aux doses de 0; de 0,8; de 4; de 20 ou de 100 mg/kg/jour. Aux doses de 0 et de 100 mg/kg/jour, on a laissé un chien et une chienne prendre une période de récupération de un mois sans leur administrer de clarithromycine. Un chien mâle du groupe à la dose maximale est décédé au jour 174. On considère que ce décès est le résultat direct de l'administration de la clarithromycine. Les examens histopathologiques ont révélé des lésions du



parenchyme hépatique et ont ainsi permis de connaître la cause d'un ictère clinique. Les signes cliniques observés durant la phase d'administration de l'étude étaient limités aux deux doses les plus élevées et comprenaient les vomissements et les signes oculaires. La consommation de nourriture et d'eau avait baissé chez les chiens qui recevaient 20 et 100 mg/kg/jour.

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

Une augmentation du poids des poumons, du foie, de la rate, des glandes surrénales et des reins s'observait dans le groupe ayant pris 100 mg/kg/jour. Les examens histopathologiques de ces organes ont montré la dégénérescence du parenchyme hépatique ainsi que des effets toxiques sur les glandes surrénales. Il y avait une baisse du poids du thymus chez les animaux ayant reçu 100 mg/kg/jour. À la fin de la période de récupération, toutes les altérations avaient régressé ou s'étaient atténuées.

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

### **Carcinogénicité**

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

### **Mutagénicité**

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

Tous les essais ont donné des résultats négatifs sauf la recherche des aberrations

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

### **Reproduction et tératologie**

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

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

Chez le lapin, la perte *in utero* de fœtus s'est produite quand on a administré 33 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse, dose qui est 17 fois moindre que la dose orale quotidienne maximale proposée chez l'être humain, soit 618 mg/m<sup>2</sup>.

### **Études spéciales**

#### **Néphrotoxicité aiguë**

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

#### **Hépatotoxicité**

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

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

#### **Toxicité oculaire**

Les lésions oculaires semblent limitées aux chiens et aux singes qui ont reçu des doses létales, c'est-à-dire des doses très supérieures à la dose thérapeutique chez l'être humain. Des études effectuées à l'aide de clarithromycine portant un marqueur radioactif permettent de constater que

l'œil ne reçoit pas sélectivement des dépôts du médicament et que la clairance du médicament dans le tissu oculaire est la même que dans les autres tissus. Une opacification de la cornée survient après des modifications étendues du tissu extraoculaire, changements que l'on peut déceler par de nombreuses méthodes de diagnostic. La baisse de la pression intraoculaire précède de façon relativement prévisible cette opacification. Dans les études chez les animaux, on a noté certaines preuves que l'opacité était transitoire et qu'au moins une régression partielle de cette opacité pouvait se manifester, mais la plupart des animaux ont succombé au dysfonctionnement d'un autre organe peu après l'apparition de l'opacité.

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

### **Ototoxicité**

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

## RÉFÉRENCES

1. Barry AL, Thornsberry C, Jones RN. *In vitro* activity of a new macrolide, A-56268, compared with that of Roxithromycin, Erythromycin, and Clindamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:343-345.
2. 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 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 pneumonia*. *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 influenza* 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. 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.
  14. Hardy DJ, Guay DRP, Jones RN. Clarithromycin, a Unique Macrolide. Pharmacokinetic, Microbiological, and Clinical Overview. Diagn Microbiol Infect Dis 1992;15:39-53.
  15. 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.
  16. Labenz J, O'Morain C. Eradication. Current Opinion in Gastroenterol. 1995;11 (suppl. 1):47-51.
  17. 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.
  18. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - Fourth Edition. Approved Standard NCCLS Document M7-A4, Vol. 17, No. 2, NCCLS, Wayne, PA, January, 1997.
  19. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - Sixth Edition. Approved Standard NCCLS Document M2-A6, Vol. 17, No. 1, NCCLS, Wayne, PA, January, 1997.
  20. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eight Informational Supplement, Approved Standard NCCLS Document M100-S8, Vol. 18, No. 1, NCCLS, Wayne, PA, January, 1998.
  21. Piscitelli SC, Danziger LH, Rodvold KA. Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics. Clin Pharm 1992;11:137-152.
  22. 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.

23. Williams JD, Sefton AM. Comparison of macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl. C):11-26.
24. Monographie de <sup>Pr</sup>BIAXIN<sup>®</sup> XL (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) à 500 mg, BGP Pharma ULC, Etobicoke, ON. (n<sup>o</sup> de contrôle : 218738, date de révision : 25 octobre 2018).

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

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS**

**PrACT CLARITHROMYCIN XL  
Clarithromycine en comprimés à libération prolongée, USP**

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

**Mises en garde et précautions importantes**

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

**À quoi ACT CLARITHROMYCIN XL sert-il?**

ACT CLARITHROMYCIN XL est utilisé dans le traitement de certaines infections, comme la pneumonie, la bronchite et les infections des sinus, qui sont causées par des bactéries.

L'efficacité et l'innocuité d'ACT CLARITHROMYCIN XL dans le traitement des infections pour lesquelles d'autres formes pharmaceutiques de clarithromycine sont approuvées n'ont pas été établies.

Les agents antibactériens comme ACT CLARITHROMYCIN XL 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 ACT CLARITHROMYCIN XL exactement comme il vous a été prescrit. Le mauvais usage ou la surutilisation d'ACT CLARITHROMYCIN XL pourrait entraîner la prolifération de bactéries qui ne seront pas éliminées par ACT CLARITHROMYCIN XL (résistance). Ceci signifie que

ACT CLARITHROMYCIN XL pourrait ne pas fonctionner pour vous la prochaine fois. Ne partagez pas votre médicament.

**Comment ACT CLARITHROMYCIN XL agit-il?**

ACT CLARITHROMYCIN XL est un antibiotique qui tue les bactéries qui infectent votre organisme.

**Quels sont les ingrédients d'ACT CLARITHROMYCIN XL?**

Ingrédient médicamenteux : clarithromycine.

Ingrédients non médicinaux : Sucre compressé, monostéarate de glycéryle et phosphate de sodium monobasique (anhydre). La pellicule des comprimés renferme : D&C jaune n° 10 (jaune de quinoléine) sur substrat d'aluminium, FD&C jaune n° 6 (jaune soleil FCF) sur substrat d'aluminium, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

**Forme pharmaceutique d'ACT CLARITHROMYCIN XL :**

Comprimés à libération prolongée dosés à 500 mg.

**Ne prenez pas ACT CLARITHROMYCIN XL dans les cas suivants :**

- Vous êtes allergique à la clarithromycine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition d'ACT CLARITHROMYCIN XL.
- Vous êtes allergique à un autre médicament appelé érythromycine ou à tout autre médicament appartenant à une classe d'antibiotiques appelés macrolides (comme l'azithromycine ou la télithromycine).
- Vous prenez un des médicaments suivants :
  - L'ergotamine, la dihydroergotamine (pour traiter la migraine); la lovastatine, la simvastatine (pour abaisser le taux de cholestérol); le 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 ACT CLARITHROMYCIN XL, provoquant possiblement des battements de cœur irréguliers. Certains cas ont été fatals.
- Vous avez présenté des problèmes de foie après avoir pris ACT CLARITHROMYCIN XL par le passé.
- Vous êtes atteint d'insuffisance hépatique grave et d'insuffisance rénale.
- Vous avez des antécédents de troubles cardiaques ou d'irrégularité du rythme cardiaque comme arythmie, prolongation de l'intervalle QT ou torsades de pointes.
- Vous présentez une hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang).



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

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

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

### **Autres mises en garde importantes à connaître**

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

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

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

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines :**

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

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

### **Les médicaments suivants peuvent interagir avec ACT CLARITHROMYCIN XL :**

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

#### **Comment ACT CLARITHROMYCIN XL se prend-il?**

- Prenez ACT CLARITHROMYCIN XL avec de la nourriture.
- Avalez le comprimés ACT CLARITHROMYCIN XL entiers avec un verre d'eau.
- Il ne faut pas les briser en morceaux, les écraser ou les croquer.

#### **Dose habituelle :**

La posologie habituelle chez l'adulte est de 2 comprimés à 500 mg (1 000 mg) toutes les 24 heures pendant 5, 7 ou 14 jours.

#### **Surdosage :**

Les symptômes d'une surdose d'ACT CLARITHROMYCIN XL sont : douleur abdominale, vomissements, nausée et diarrhée.

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

#### **Dose oubliée :**

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

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

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

Les effets secondaires peuvent comprendre :

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

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

<b>Effets secondaires graves : fréquence et procédures à suivre</b>				
Symptôme/effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Peu fréquent</b>	Réactions allergiques : démangeaisons, urticaire, éruption cutanée, mal de gorge, fièvre, enflure, difficulté à respirer, sensation ébrieuse / étourdissements, enflure de la langue ou la gorge, rougeurs de la peau qui est chaude au toucher ou respiration sifflante.			√
	Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation des intestins) : grave diarrhée (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, douleur		√	

	abdominale ou sensibilité au toucher.			
	Irrégularité du rythme cardiaque			√
	Myasthénie grave : faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mâcher et à avaler, troubles respiratoires.			√
	Hépatite (inflammation du foie) : douleur abdominale, nausée, vomissement, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée.			√

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

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

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

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

#### **Entreposage :**

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

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

**Pour de plus amples renseignements au sujet d'ACT CLARITHROMYCIN XL :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), en téléphonant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

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

Dernière révision : 28 février 2020