

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrBIAXIN BID®

Clarithromycine en comprimés

Comprimés enrobés, 250 mg et 500 mg, par voie orale

USP

PrBIAXIN®

clarithromycine pour suspension buvable

Suspension, 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL après reconstitution, par voie orale

USP

Antibiotique

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

BGP Pharma ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date d'approbation initiale :
le 22 décembre 2014

Date de révision :
le 25 octobre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 253289

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	10/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; 7.1.1 Femmes enceintes; 7.1.2 Allaitement	10/2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	7
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.3 Reconstitution	10
4.4 Administration	11
4.5 Dose oubliée	11
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	13
Populations particulières	19
7.1.1 Femmes enceintes	19
7.1.2 Allaitement	19
7.1.3 Enfants	20
7.1.4 Personnes âgées	20
8 EFFETS INDÉSIRABLES	20

8.1	Aperçu des effets indésirables	20
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	20
8.2.1	Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	26
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques.....	28
8.3.1	Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants.....	29
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	29
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	31
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	33
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	33
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	33
9.3	Interactions médicament-comportement.....	35
9.4	Interactions médicament-médicament.....	35
9.5	Interactions médicament-aliment.....	46
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	47
9.7	Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire.....	47
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	47
10.1	Mode d'action	47
10.2	Pharmacodynamique	47
10.3	Pharmacocinétique.....	47
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	60
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	61
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	62
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	62
14	ESSAIS CLINIQUES	62
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	62
14.2	Résultats de l'étude.....	63
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	73
15	MICROBIOLOGIE	78
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	86
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	98

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BIAXIN BID® (clarithromycine en comprimés USP, enrobés)

BIAXIN BID® peut être indiqué pour traiter les infections légères ou modérées causées par des souches sensibles des microorganismes responsables des infections dont la liste figure ci-dessous :

- Infections des voies respiratoires supérieures
 - Pharyngite et amygdalite à *Streptococcus pyogenes* (streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A).
 - Sinusite maxillaire aiguë à *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), à *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) et à *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (*M. [Branhamella] catarrhalis*)
- Infections des voies respiratoires inférieures
 - Surinfection bactérienne de bronchite chronique à *S. pneumoniae*, à *H. influenzae* (y compris les souches productrices de bêtalactamases) et à *M. (Branhamella) catarrhalis* (y compris les souches productrices de bêtalactamases).
 - Pneumonie à *S. pneumoniae* et à *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*). Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Susceptibilité/résistance.
- Infections sans complications de la peau et des annexes cutanées
 - Infections sans complications de la peau et des annexes cutanées, à *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) et à *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). [Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Susceptibilité/résistance.](#)
- Infections mycobactériennes
 - BIAXIN BID® est indiqué dans la prophylaxie des infections disséminées à MAC (complexe *Mycobacterium avium*) chez les patients atteints d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) à un stade avancé, ainsi que dans le traitement des infections mycobactériennes disséminées à *Mycobacterium avium* (*M. avium*) et à *Mycobacterium intracellulare* (*M. intracellulare*). [Voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Infections mycobactérienne.](#)
- Éradication de *Helicobacter pylori*
 - BIAXIN BID® en association avec un traitement permettant d'inhiber la sécrétion acide (oméprazole) et d'un autre antibiotique (amoxicilline), est indiqué pour l'éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), en vue de réduire le risque de récurrence de l'ulcère duodéal chez les patients présentant un ulcère duodéal évolutif et chez lesquels la présence de *H. pylori* a été objectivée. [Voir 14 ÉTUDES CLINIQUES, Éradication de *H. pylori*, Trithérapie : BIAXIN BID®/oméprazole/amoxicilline.](#)

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

BIAXIN® (clarithromycine pour suspension buvable USP)

BIAXIN® est indiqué pour le traitement des infections causées par des souches sensibles, dans les cas suivants :

- Infections des voies respiratoires supérieures
 - Pharyngite à *S. pyogenes* (streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A).
 - Otite moyenne aiguë à *H. influenzae*, à *M. catarrhalis* ou à *S. pneumoniae*. [ÉTUDES CLINIQUES, Otite moyenne.](#)
- Infections des voies respiratoires inférieures
 - Pneumonie extrahospitalière légère ou modérée à *S. pneumoniae*, à *C. pneumoniae* ou à *M. pneumoniae*. [Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Susceptibilité/résistance.](#)
- Infections sans complications de la peau et des annexes cutanées
 - Infections sans complications de la peau et des annexes cutanées (soit impétigo et cellulite) à *S. aureus* ou à *S. pyogenes*. [Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Susceptibilité/résistance.](#)
- Infections mycobactériennes
 - Infections mycobactériennes disséminées à *M. avium* et à *M. intracellulare*.
 - Afin de réduire l'apparition de bactéries résistant au médicament et de préserver l'efficacité de BIAXIN BID®, de BIAXIN® et d'autres agents antibactériens, BIAXIN BID® et BIAXIN® 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.

1.1 Enfants

Enfants (6 mois à 12 ans) : Les recommandations posologiques chez les enfants sont établies en fonction du poids corporel. Voir [Populations particulières, 7.1.3 Enfants](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 2.](#)

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (>65 ans) : Il faut envisager d'ajuster la posologie chez les patients âgés qui présentent une insuffisance rénale grave. [Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées.](#)

2 CONTRE-INDICATIONS

- BIAXIN BID® et BIAXIN® sont contre-indiqués :
 - chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la clarithromycine, à

- l'érythromycine, à d'autres macrolides ou encore à l'un des ingrédients du produit, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. [Voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.](#)
- chez les patients qui ont des antécédents d'ictère cholestatique / dysfonctionnement hépatique associé à l'utilisation antérieure de clarithromycine.
 - chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave associée à une insuffisance rénale. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#).
 - chez les patients qui présentent des troubles électrolytiques (une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, en raison du risque de prolongation de l'intervalle QT et de torsades de pointes).
 - en association avec l'astémizole, le cisapride, la dompéridone, le pimozide ou la terfénadine.

Dans des rapports postcommercialisation, on a fait état que la clarithromycine et (ou) l'érythromycine, administrées en même temps que l'astémizole, le cisapride, le pimozide ou la terfénadine ont provoqué des arythmies (prolongation de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointes) fort probablement attribuables à l'inhibition du métabolisme hépatique de ces médicaments par l'érythromycine et la clarithromycine. Des décès ont été signalés. [Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 14.](#)

- en association avec le saquinavir, en raison d'un risque d'arythmie cardiaque pouvant mettre la vie en danger.
- en association avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) qui sont fortement métabolisés par la CYP3A (lovastatine ou simvastatine) en raison d'un risque accru de myopathie, dont la rhabdomyolyse. [Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 14.](#)
- 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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 14.](#)
- en administration concomitante avec le midazolam oral. [Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 14.](#)
- en administration concomitante avec le lomitapide. [Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.](#)
- 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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 14.](#)

- en association avec le ticagrélor ou la ranolazine*.

* non commercialisée au Canada.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes.](#)
- L'administration concomitante de clarithromycine et de médicaments métabolisés par la CYP3A et (ou) transportés par les P-glycoprotéines (Pgp) peut entraîner des problèmes d'innocuité significatifs. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.](#)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- BIAXIN BID® et BIAXIN® peuvent être administrés avec ou sans nourriture.
- Chez les patients souffrant à la fois d'insuffisance hépatique (légère à modérée) et d'insuffisance rénale ou en présence d'une insuffisance rénale grave, il peut convenir de réduire la dose de clarithromycine ou de prolonger l'intervalle entre les prises. [Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique.](#)
- La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients atteints à la fois d'insuffisance hépatique grave et d'insuffisance rénale. [Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.](#)
- Chez les enfants présentant une insuffisance rénale et dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min/1,73 m², la posologie de BIAXIN® doit être réduite de moitié, soit jusqu'à un maximum de 250 mg une fois par jour ou 250 mg deux fois par jour dans le cas d'infections plus graves. On ne doit pas poursuivre le traitement au-delà de 14 jours chez ces patients.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

BIAXIN BID®

- Infections respiratoires ou cutanées de l'adulte
 - La posologie de BIAXIN BID® chez l'adulte est de 250 à 500 mg toutes les 12 heures (Tableau 1) pendant 7 à 14 jours. En cas d'infections causées par des microorganismes moins sensibles, on doit utiliser la posologie supérieure.

Tableau 1 – Guide posologique chez l’adulte

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

- Pour traiter les infections à streptocoques du groupe A, on doit poursuivre le traitement pendant 10 jours. Le médicament de choix habituel dans le traitement des infections à streptocoques et la prévention du rhumatisme articulaire aigu est la pénicilline administrée par voie intramusculaire ou orale.
- La clarithromycine réussit habituellement à éradiquer *S. pyogenes* du nasopharynx. Toutefois, on ne dispose actuellement d’aucune donnée sur l’efficacité de la clarithromycine dans la prévention du rhumatisme articulaire aigu.
- Insuffisance rénale
 - Chez les patients présentant une grave insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la posologie de BIAXIN BID® doit être réduite de moitié, soit 250 mg une fois par jour ou 250 mg deux fois par jour dans le cas d’infections plus graves. On ne doit pas poursuivre le traitement au-delà de 14 jours chez ces patients. L’innocuité et l’efficacité d’une dose de 500 mg de clarithromycine n’ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.
- Insuffisance hépatique
 - Chez les patients souffrant à la fois d’insuffisance hépatique (légère à modérée) et d’insuffisance rénale, il peut convenir de réduire la dose de clarithromycine ou de prolonger l’intervalle entre les prises. Dans les cas d’insuffisance hépatique sans insuffisance rénale, il n’est pas nécessaire d’ajuster la posologie de la clarithromycine.
 - La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients atteints à la fois d’insuffisance hépatique grave et d’insuffisance rénale. [Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.](#)
- Éradication de *Helicobacter pylori*
 - Trithérapie : BIAXIN BID®/oméprazole/amoxicilline : Le schéma thérapeutique suivant est recommandé : clarithromycine à 500 mg deux fois par jour en association avec l’oméprazole à 20 mg une fois par jour et l’amoxicilline à 1 000 mg deux fois par jour pendant 10 jours. [Voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Éradication de *Helicobacter pylori*, Trithérapie : BIAXIN BID®/oméprazole/amoxicilline.](#)

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

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

- Infections mycobactériennes de l'adulte
 - Prophylaxie : La posologie recommandée de BIAXIN BID® dans la prophylaxie des infections disséminées à MAC (complexe *Mycobacterium avium*) est de 500 mg deux fois par jour.
 - La clarithromycine est recommandée à titre de médicament principal pour le traitement des infections disséminées à complexe *Mycobacterium avium*. La clarithromycine doit être administrée en association avec d'autres antimycobactériens dont l'activité contre le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) a été observée *in vitro*, y compris l'éthambutol et la rifampine. Bien que l'on ne dispose pas de résultats d'études cliniques comparatives sur les associations médicamenteuses qui incluent la clarithromycine, le *U.S. Public Health Service Task Force* a émis ces recommandations sur le traitement des infections à MAC.

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

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

BIAXIN®

- La posologie quotidienne recommandée de BIAXIN® est de 15 mg/kg/jour en deux prises fractionnées toutes les 12 heures, sans dépasser 1 000 mg/jour. La durée habituelle du traitement est de 5 à 10 jours, selon le microorganisme responsable et la gravité de l'infection. Le traitement de la pharyngite à streptocoques doit durer 10 jours.
- est de 15 mg/kg/jour en deux prises fractionnées toutes les 12 heures, sans dépasser 1 000 mg/jour. La durée habituelle du traitement est de 5 à 10 jours, selon le microorganisme responsable et la gravité de l'infection. Le traitement de la pharyngite à streptocoques doit durer 10 jours.
- Le Tableau 2 présente des suggestions en matière de détermination de la posologie.

Tableau 2 – BIAXIN® en suspension buvable - Guide posologique chez l'enfant calculée en fonction du poids en kg

	125 mg/5 mL	250 mg/5 mL
Poids*	Posologie (mL) deux fois par jour	Posologie (mL) deux fois par jour
de 8 à 11 kg (de 1 à 2 ans)**	2,5	1,25
de 12 à 19 kg (de 2 à 4 ans)	5	2,5
de 20 à 29 kg (de 4 à 8 ans)	7,5	3,75
de 30 à 40 kg (de 8 à 12 ans)	10	5
* Chez les enfants pesant < 8 kg, établir la dose selon le poids (environ 7,5 mg/kg deux fois par jour) ** Âge approximatif.		

- Infections mycobactériennes de l'enfant
 - La clarithromycine est recommandée à titre de médicament principal pour le traitement des infections disséminées à complexe *Mycobacterium avium*. La clarithromycine doit être administrée en association avec d'autres antimycobactériens dont l'activité contre le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) a été observée *in vitro*, y compris l'éthambutol et la rifampine. Bien que l'on ne dispose pas de résultats d'études cliniques comparatives sur les associations médicamenteuses qui incluent la clarithromycine, le *U.S. Public Health Service Task Force* a émis ces recommandations sur le traitement des infections à MAC.
 - La posologie recommandée de clarithromycine chez l'enfant est de 7,5 mg/kg deux fois par jour jusqu'à un maximum de 500 mg deux fois par jour. Les recommandations posologiques chez l'enfant sont présentées au Tableau 2 c-dessus.
 - La posologie recommandée de clarithromycine chez l'enfant est de 7,5 mg/kg deux fois par jour jusqu'à un maximum de 500 mg deux fois par jour. Les recommandations posologiques chez l'enfant sont présentées au.

4.3 Reconstitution

Solutions buvables :

- Directives pour la reconstitution : 125 mg/5 mL
 - Flacon de 150 mL : Ajouter 79 mL d'eau au flacon et agiter. Donne 150 mL de suspension reconstituée.
 - Flacon de 105 mL : Ajouter 55 mL d'eau au flacon et agiter. Donne 105 mL de suspension reconstituée.
 - Flacon de 55 mL : Ajouter 29 mL d'eau au flacon et agiter. Donne 55 mL de suspension reconstituée.
- Directives pour la reconstitution : 250 mg/5 mL
 - Flacon de 150 mL : Ajouter 77 mL d'eau au flacon et agiter. Donne 150 mL de suspension reconstituée.
 - Flacon de 105 mL : Ajouter 54 mL d'eau au flacon et agiter. Donne 105 mL de suspension reconstituée.
 - Flacon de 55 mL : Ajouter 28 mL d'eau au flacon et agiter. Donne 55 mL de suspension reconstituée.

Agiter jusqu'à ce que toutes les particules soient en suspension. Ne pas agiter de façon vigoureuse ni trop longtemps. Agiter avant chaque nouvelle utilisation pour remettre la solution en suspension. Après reconstitution, conserver le produit entre 15 °C et 30 °C et utiliser dans les 14 jours suivants. Ne pas réfrigérer. Tout produit reconstitué qui n'a pas été utilisé après 14 jours doit être jeté. Rincer la seringue graduée se trouvant dans la boîte entre les utilisations. Ne pas la laisser après usage dans le flacon. Ne pas conserver la suspension reconstituée dans la seringue. [Voir 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.](#)

4.4 Administration

BIAXIN BID® peut être administré avec ou sans nourriture.

BIAXIN® peut être administré avec ou sans nourriture.

4.5 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.

5 SURDOSAGE

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

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

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique /concentration /composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	comprimés enrobés / 250 mg	polymères cellulosiques, croscarmellose de sodium, D&C jaune n° 10, stéarate de magnésium, povidone, amidon prégélifié, propylène-glycol, dioxyde de silice, acide sorbique, monooléate de sorbitane, acide stéarique, talc, dioxyde de titane et vanilline.
Orale	comprimés enrobés, 500 mg	polymères cellulosiques, croscarmellose de sodium, D&C jaune n° 10, stéarate de magnésium, povidone, amidon prégélifié, propylène-glycol, dioxyde de silice, acide sorbique, monooléate de sorbitane, acide stéarique, talc, dioxyde de titane et vanilline.
Orale	comprimés enrobés, 500 mg (nouvelle composition)	polymères cellulosiques, croscarmellose de sodium, D&C jaune n° 10, stéarate de magnésium, povidone, amidon prégélifié, propylène-glycol, acide sorbique, monooléate de sorbitane, acide stéarique, talc, dioxyde de titane et vanilline.

Orale	Suspension buvable, 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL	<p><i>Préparation de granules de à clarithromycine avec</i> : Carbopol et povidone (K90), enrobés de polymère HP-55 (phtalate d'hydroxypropyl méthylcellulose).</p> <p><i>Granules enrobées mélangées avec</i> : saveur artificielle et naturelle de fruits, huile de ricin, acide citrique, maltodextrine, sorbate de potassium, dioxyde de silice, saccharose ou sucre, dioxyde de titane et gomme de xanthane.</p>
-------	--	---

BIAXIN BID®

Les comprimés BIAXIN BID® à 250 mg sont jaunes, enrobés et ovales, avec un « M » imprimé d'un côté; ils sont offerts en flacons de polyéthylène de haute densité renfermant 100 comprimés.

Les comprimés BIAXIN BID® à 500 mg sont jaune pâle, enrobés et ovales, avec un « M » imprimé d'un côté, et offerts en flacons de polyéthylène de haute densité renfermant 100 comprimés.

BIAXIN BID® ne contient pas de tartrazine.

BIAXIN BID® nouvelle composition

Les comprimés BIAXIN BID® à 500 mg sont jaune pâle, enrobés, ovales et gravés.

BIAXIN BID® ne contient pas de tartrazine.

BIAXIN®

La suspension buvable BIAXIN® à 125 mg/5 mL est offerte sous forme de granulés blancs à blanc cassé, en flacons de polyéthylène de haute densité de 55 mL, de 105 mL et de 150 mL.

La suspension buvable BIAXIN® à 250 mg/5 mL est offerte sous forme de granulés blancs à blanc cassé, en flacons de polyéthylène de haute densité de 105 mL.

On doit ajouter de l'eau pour reconstituer la suspension avant l'utilisation.

Le produit reconstitué est une suspension opaque dont la couleur varie de blanc à blanc cassé. Les flacons sont suffisamment grands pour permettre d'agiter le produit et sont emballés avec une seringue graduée.

Les suspensions buvables BIAXIN® à 125 mg/5 mL et à 250 mg/5 mL consistent en une granulation de clarithromycine, de carbopol et de povidone (K90) enrobée d'un polymère HP-55 (phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose). Les granulés ainsi enrobés sont mélangés aux ingrédients inactifs ([voir Tableau – Formes posologiques, concentration, composition et emballage](#)).

Les suspensions buvables BIAXIN® à 125 mg/5 mL et à 250 mg/5 mL renferment moins de 550 mg/mL de saccharose.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez [voir 3 L'ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Réactions d'hypersensibilité.](#)

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

Patients infectés par le VIH

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

Myasthénie grave

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

Utilisation de la clarithromycine avec d'autres médicaments

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

Neuroleptiques atypiques (quétiapine)

En raison de l'inhibition de la CYP3A par la clarithromycine, l'administration en concomitance de clarithromycine et de quétiapine se traduit par des concentrations accrues de quétiapine. Des réactions indésirables graves et pouvant mettre la vie en danger liées à la quétiapine, incluant le syndrome malin des neuroleptiques, ont été rapportées. La clarithromycine ne doit pas être utilisée en association avec la quétiapine à moins de nécessité sur le plan clinique. [Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#). Une surveillance ou des réductions de la dose peuvent être requises.

Hypoglycémiantes oraux / insuline

L'administration concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiantes oraux (comme les sulfonylurées) et (ou) d'insuline peut entraîner une importante hypoglycémie. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. [Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 14.](#)

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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 14.](#)

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre de la clarithromycine avec des anticoagulants oraux à action directe, comme le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, surtout chez les patients qui sont très à risque de présenter des saignements. [Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament.](#)

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

L'administration concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée. [Voir 2 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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 14.](#)

Triazolobenzodiazépines et benzodiazépines associées

La prudence est de mise lorsqu'on administre de la clarithromycine en concomitance avec des triazolobenzodiazépines (comme le triazolam et l'alprazolam), ou avec d'autres benzodiazépines (comme le midazolam administré par voie intraveineuse) en raison d'un risque grave d'effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex., somnolence et confusion). [Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 14.](#)

L'administration concomitante du midazolam oral est contre-indiquée. [Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.](#)

Inhibiteurs calciques

La prudence est de mise lorsqu'on administre de la clarithromycine en concomitance avec des inhibiteurs calciques métabolisés par la CYP3A4 (p. ex., vérapamil, amlodipine, diltiazem) en raison du risque d'hypotension. [Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 14.](#)

On a observé des cas d'hypotension, de bradyarythmie et d'acidose lactique chez des patients recevant en concomitance du vérapamil, qui appartient à la classe des inhibiteurs calciques. [Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 14.](#)

Autres médicaments

Pour d'autres interactions médicament-médicament potentielles ou établies et leurs mécanismes, [voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament.](#)

Carcinogénèse et mutagenèse

[Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.](#)

Appareil cardiovasculaire

Événements cardiovasculaires

Durant le traitement par des macrolides, y compris la clarithromycine, il peut survenir une prolongation de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT qui entraîne un risque d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes. [Voir 8 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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#). Il ne faut pas administrer de la clarithromycine aux patients qui présentent un trouble électrolytique comme une hypomagnésémie ou une hypokaliémie. [Voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#).

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients qui présentent une prolongation congénitale ou acquise (documentée) de l'intervalle QT ou des antécédents d'arythmie ventriculaire, y compris de torsades de pointes. Elle est également contre-indiquée en présence d'hypokaliémie, vu le risque de prolongation de l'intervalle QT et de torsades de pointes. La prise concomitante de clarithromycine et d'astémizole, de cisapride, de dompéridone, de pimozide, de terfénaire ou de saquinavir est aussi contre-indiquée. [Voir 2 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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de la clarithromycine sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Les patients doivent tenir compte de la possibilité d'étourdissements, de vertiges, de confusion et de désorientation pouvant survenir avec le médicament avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Endocrinien et métabolisme

BIAXIN® contient du saccharose. Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase ne devraient pas prendre ce médicament.

Il faut donc tenir compte du contenu en saccharose lorsqu'on prescrit ce médicament à des patients diabétiques. [Voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

Gastro-intestinal

Maladie associée à *Clostridium difficile*

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

Le traitement par des agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et permettre la

prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* produit des toxines A et B, qui contribuent à la survenue de la MACD. Cette dernière peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes et être réfractaire au traitement antimicrobien.

En cas de diagnostic de MACD présumé ou confirmé, il faut instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers de MACD cèdent généralement à l'arrêt des agents antibactériens non dirigés contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, il faut envisager d'administrer des liquides et des électrolytes, des suppléments de protéines et un traitement par un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Si les symptômes cliniques l'indiquent, une évaluation chirurgicale doit être effectuée car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves. [Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES.](#)

Hépatique/Biliaire/Pancréatique

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

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie et les reins. Chez les patients souffrant à la fois d'insuffisance hépatique (légère à modérée) et d'insuffisance rénale, il peut convenir de réduire la dose de clarithromycine ou de prolonger l'intervalle entre les prises. [Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique.](#)

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients atteints à la fois d'insuffisance hépatique grave et d'insuffisance rénale. [Voir 2 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.

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 DRESS (éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques), ont été signalées. Il faut cesser immédiatement le traitement par la clarithromycine et commencer d'urgence un traitement approprié.

Rénal

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

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie et les reins. Chez les patients souffrant à la fois d'insuffisance hépatique (légère à modérée) et d'insuffisance rénale ou en présence d'une insuffisance rénale grave, il peut convenir de réduire la dose de clarithromycine ou de prolonger l'intervalle entre les prises. [Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique.](#)

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients atteints à la fois d'insuffisance hépatique grave

et d'insuffisance rénale. [Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.](#)

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

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- Fertilité

[Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE; Toxicologie pour la reproduction et le développement.](#) Veuillez [voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#). [Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes.](#)

- Risque tératogène

Veuillez [voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#). [Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes.](#)

Sensibilité/résistance

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

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

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

Émergence de bactéries résistantes au médicament

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

Résistance aux antibiotiques et éradication de *Helicobacter pylori*

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

Trithérapie avec l'oméprazole

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

Populations particulières

7.1.1 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. Selon les résultats variables obtenus lors des études sur les animaux et l'expérience chez les humains, on ne peut écarter la possibilité d'effets indésirables sur le développement embryofœtal. Certaines études observationnelles évaluant l'exposition à la clarithromycine pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse ont signalé un risque accru de fausses couches comparativement à la non-utilisation d'antibiotiques ou à l'utilisation d'un autre antibiotique pendant cette même période. Les résultats provenant d'études épidémiologiques disponibles sur le risque de malformations congénitales majeures avec l'utilisation de macrolides, y compris la clarithromycine, pendant la grossesse sont conflictuels. Par conséquent, l'utilisation pendant la grossesse n'est pas conseillée à moins d'avoir judicieusement pesé les bienfaits par rapport aux risques. Voir [ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTS »](#).

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 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement.](#)

7.1.2 Allaitement

L'innocuité de la clarithromycine pendant l'allaitement n'a pas été établie. La clarithromycine est excrétée en petites quantités dans le lait maternel. On a estimé qu'un nourrisson qui est nourri exclusivement par l'allaitement recevrait environ 1,7 % de la dose de clarithromycine, ajustée selon le poids 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.

7.1.3 Enfants

Enfants (6 mois à 12 ans) : L'utilisation de BIAXIN BID® chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.

L'utilisation de BIAXIN® chez les enfants de moins de six mois n'a pas été étudiée. Dans la pneumonie, l'utilisation de la clarithromycine en granulés chez les enfants de moins de trois ans n'a pas été étudiée.

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

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

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

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

BIAXIN BID®:

Patients présentant des infections respiratoires ou cutanées

Le tableau 3 fournit une liste des effets secondaires signalés au cours des études cliniques ou dans le cadre de la pharmacovigilance postcommercialisation. Les effets secondaires signalés dans le cadre de la pharmacovigilance postcommercialisation peuvent inclure des patients traités pour diverses infections et ne sont pas limités aux patients présentant des infections respiratoires ou cutanées.

Tableau 3 Réactions indésirables / effets secondaires du médicament chez des patients présentant des infections respiratoires ou cutanées ou d'autres infections traitées par BIAXIN BID®

Classe de système d'organes	Réaction indésirable / effet secondaire
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Éosinophilie Anémie Leucopénie Thrombocythémie Thrombocytopénie
Troubles cardiovasculaires*	Prolongation de l'intervalle QT Tachycardie ventriculaire Torsades de pointes
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges Acouphènes Troubles auditifs Surdité****
Troubles oculaires	Troubles de la vue Conjonctivite
Troubles gastro-intestinaux	Constipation Flatulence Xérostomie (sécheresse de la bouche) Glossite Stomatite Troubles gastro-intestinaux Coloration anormale de la langue Coloration anormale des dents Pancréatite
Troubles généraux et atteintes au point d'administration	Asthénie Douleurs Douleurs thoraciques
Troubles hépatobiliaires	Hépatomégalie Dysfonctionnement hépatique Hépatite Hépatite cholestatique Jaunisse (cholestatique et hépatocellulaire) Insuffisance hépatique***

Classe de système d'organes	Réaction indésirable / effet secondaire
Troubles du système immunitaire	Anaphylaxie <i>Myasthenia gravis</i>
Infections et infestations	Infection Colite pseudomembraneuse Candidose Rhinite Pharyngite Candidose vaginale Infection vaginale
Investigations	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie Hypoglycémie**
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	Douleurs au dos Myalgie
Troubles du système nerveux	Étourdissements Somnolence Convulsion Parosmie Dysgueusie Agueusie
Troubles psychiatriques	Nervosité Anxiété Insomnie Cauchemars Dépression Confusion Désorientation Dépersonnalisation Hallucinations Psychose
Troubles rénaux et urinaires	Hématurie Néphrite interstitielle
Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires	Dysménorrhée
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux Dyspnée Asthme
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Cas de réactions cutanées graves [p.ex. pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)] Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique Éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) Prurit Éruption cutanée Hypersudation

Classe de système d'organes	Réaction indésirable / effet secondaire
	Urticaire
<p>* 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.</p> <p>** On a signalé des cas d'hypoglycémie, dont certains sont survenus chez des patients qui prenaient en même temps des hypoglycémifiants oraux ou de l'insuline.</p> <p>*** 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.</p> <p>**** On a signalé des cas de perte de l'ouïe, habituellement réversible après l'abandon du traitement, chez des patients recevant de la clarithromycine.</p>	

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

Patients présentant des infections mycobactériennes

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

Prophylaxie

Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu menée auprès de sidéens, 18 % des patients recevant la clarithromycine à 500 mg deux fois par jour ont dû se retirer en raison d'effets secondaires, par comparaison à 17 % des patients recevant le placebo. Parmi les principaux effets secondaires motivant le retrait de l'étude dans le groupe clarithromycine, on compte : céphalées, nausées, vomissements, dépression et altération du goût. Les effets secondaires signalés le plus souvent et dont l'incidence est de 2 % ou plus, à l'exception des effets résultant de l'atteinte concomitante, sont donnés au tableau 4. Parmi ces effets, l'altération du goût est le seul à avoir une incidence significativement plus élevée dans le groupe recevant la clarithromycine que dans le groupe témoin.

Tableau 4 Pourcentage des effets secondaires* chez des patients adultes immunodéprimés recevant la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe *M. avium*

Classe de système d'organes†	Effet secondaire	Clarithromycine (n=339) %	Placebo (n = 339) %
Troubles gastro-intestinaux	Douleurs abdominales	5,0 %	3,5 %
	Nausées	11,2 %	7,1 %
	Diarrhée	7,7 %	4,1 %
	Vomissements	5,9 %	3,2 %
	Dyspepsie	3,8 %	2,7 %
	Flatulence	2,4 %	0,9 %
Troubles du système nerveux	Dysgueusie	8,0 %	0,3 %
	Céphalées	2,7 %	0,9 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruptions cutanées	3,2 %	3,5 %
* Comprend les effets possiblement ou probablement liés au médicament à l'étude et exclut les effets résultant d'atteintes concomitantes.			
† Effets secondaires dont l'incidence est ≥ 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.			

Traitement des patients présentant des infections mycobactériennes

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

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

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

Tableau 5 Pourcentage des effets secondaires* chez des patients adultes immunodéprimés traités par la clarithromycine pour une infection mycobactérienne - Données présentées en fonction de la dose quotidienne totale au moment où l'effet est survenu

Classes de système d'organes	Effet secondaire	1000 mg (n=463)	2000 mg (n=516)	4000 mg (n=87)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Troubles de l'ouïe **	3 %	2 %	5 %
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	11 %	16 %	40 %
	Vomissements	7 %	9 %	24 %

Classes de système d'organes	Effet secondaire	1000 mg (n=463)	2000 mg (n=516)	4000 mg (n=87)
	Douleurs abdominales	5 %	7 %	20 %
	Diarrhée	4 %	6 %	17 %
	Flatulence	1 %	2 %	7 %
	Constipation	1 %	< 1 %	5 %
	Xérostomie	< 1 %	0 %	5 %
Investigations	Élévation de l'aspartate aminotransférase	2 %	2 %	11 %
	Élévation de l'alanine aminotransférase	1 %	1 %	9 %
Troubles du système nerveux	Dysgueusie	6 %	7 %	29 %
	Céphalées	2 %	2 %	7 %
Troubles psychiatriques	Insomnie	< 1 %	< 1 %	6 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée	< 1 %	< 1 %	7 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption cutanée	4 %	3 %	2 %
* Effets secondaires que l'on juge liés à l'étude de manière certaine, probable, possible ou éloignée.				
** Comprennent la surdité, les troubles auditifs, la surdité partielle transitoire et (ou) les acouphènes.				
n = Nombre de cas signalés				

Un nombre limité d'enfants sidéens ont reçu la clarithromycine en suspension pour le traitement d'infections mycobactériennes. Les effets secondaires signalés le plus souvent, à l'exception des effets résultant de l'atteinte concomitante, sont donnés au tableau 6, en fonction de la dose quotidienne totale de clarithromycine que recevait le patient.

Tableau 6 Nombre d'enfants sidéens traités par la clarithromycine pour une infection mycobactérienne qui ont présenté des effets secondaires - Données présentées en fonction de la dose quotidienne totale au moment où l'effet est survenu

Classe de système d'organes	Effet secondaire	< 15 mg/kg/jour (n=19)	15 à < 25 mg/kg/jour (n=13)	≥ 25 mg/kg/jour (n=12)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes	2	0	0
	Surdité	1	1	0
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements	1	0	0
	Nausées	1	0	0
	Douleurs abdominales	1	0	0
	Pancréatite	1	0	0
Investigations	Augmentation du taux d'amylase	0	0	1
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption purpurique	1	0	0

Patients présentant une infection à *Helicobacter pylori*

Trithérapie : clarithromycine/oméprazole/amoxicilline

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

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

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

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

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

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

BIAXIN® :

Le tableau d'innocuité de BIAXIN® est semblable à celui des comprimés à 250 mg chez l'adulte.

Comme c'est le cas d'autres macrolides, BIAXIN® a, en de rares occasions, 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 de très rares 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.

Des réactions allergiques, s'échelonnant de l'urticaire et des éruptions cutanées légères à l'anaphylaxie et au syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, se sont produites à la suite de l'administration de clarithromycine par voie orale.

On a également signalé, en de rares occasions, des cas de pancréatite et de convulsions.

Cinq cent soixante et onze (571) patients sur un groupe de 1 829, soit 31 %, qui ont reçu la clarithromycine pour suspension buvable ont signalé au moins un effet secondaire, dont la liste apparaît au tableau 8.

Tableau 8 - Effets secondaires signalés au cours des études chez les enfants

Classe de système d'organes	Nombre (%) de patients n = 1 829
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	14 (< 1 %)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	25 (1 %)
Troubles oculaires	22 (1 %)
Troubles gastro-intestinaux	355 (19 %)
Troubles généraux et atteintes au point d'administration	56 (3 %)
Infections et infestations	172 (9 %)
Lésion, empoisonnement et complications	19 (1 %)
Investigations	29 (2 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	9 (< 1 %)
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	2 (< 1 %)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes)	1 (< 1 %)
Troubles du système nerveux	41 (2 %)
Troubles psychiatriques	12 (0,7 %)
Troubles rénaux et urinaires	5 (< 1 %)
Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires	2 (< 1 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	61 (3 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	66 (4 %)
Troubles vasculaires	2 (< 1 %)
TOTAL *	571 (31 %)

Classe de système d'organes	Nombre (%) de patients n = 1 829
* Les patients qui présentaient plus d'un type d'effets secondaires dans un même système organique ne sont comptés qu'une seule fois dans le total de cette catégorie. Les patients qui présentaient des effets secondaires dans plus d'une catégorie ne sont comptés qu'une seule fois dans le total global.	

La majorité des patients ont signalé des effets secondaires dans les systèmes organiques suivants : troubles gastro-intestinaux (19 %) et infections et infestations (9 %).

Les effets secondaires le plus souvent signalés dans la catégorie « troubles gastro-intestinaux » sont la diarrhée (7 %), les vomissements (7 %), les douleurs abdominales (3 %), la dyspepsie (3 %) et les nausées (1 %).

D'autres effets secondaires comprennent l'infection (3 %), la rhinite (2,2 %), les éruptions cutanées (2,2 %) l'intensification de la toux (2,1 %) la fièvre (2,2 %), les céphalées (1,6 %), la conjonctivite (1,1 %), la dysgueusie (3 %) et l'élévation transitoire de l'AST (0,9 %).

Selon les chercheurs, les effets secondaires étaient pour la plupart légers ou modérés : sur 1 829 patients, 375 (21 %) ont présenté des effets légers, 175 (10 %) des effets modérés et 20 (1 %) des effets graves.

Dans le cadre des deux études américaines portant sur la clarithromycine contre l'association antibiotique/inhibiteur de bêtalactamases dans l'otite moyenne aiguë, l'incidence des effets secondaires chez tous les patients traités, principalement la diarrhée (15 % vs 38 %) et l'érythème fessier du nourrisson (3 % vs 11 %) chez les jeunes enfants, était cliniquement ou statistiquement inférieure dans le groupe clarithromycine par rapport au groupe témoin.

Au cours d'une autre étude américaine sur l'otite moyenne comparant la clarithromycine à la céphalosporine, l'incidence des effets secondaires chez tous les patients traités, principalement la diarrhée et les vomissements, n'était pas différente pour l'un ou l'autre des produits, que ce soit sur le plan clinique ou statistique.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

BIAXIN BID®:

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	éosinophilie et neutropénie
Troubles gastro-intestinaux :	distension abdominale
Troubles généraux et atteintes au point d'administration :	douleur thoracique, frissons, fatigue, grippe et malaise
Troubles hépatobiliaires :	cholestase, élévation de la gammaglutamyltransférase et hépatite
Investigations :	élévation de la phosphatase alcaline sérique et élévation du lactate déshydrogénase sérique

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants

BIAXIN®:

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	thrombocythémie
Troubles généraux et atteintes au point d'administration :	pyrexie
Infections et infestations:	infection
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	spasmes musculaires
Troubles psychiatriques :	nervosité
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	éruptions cutanées maculopapuleuses

D'autres effets secondaires ont également été observés chez des populations différentes de patients et dans le cadre de la pharmacovigilance postcommercialisation. [Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Tableau 3.](#)

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

BIAXIN BID® :

Patients présentant des infections respiratoires ou cutanées

Les valeurs de laboratoire anormales pouvant avoir une signification clinique et signalées au cours des études cliniques ou dans le cadre de la pharmacovigilance postcommercialisation sont présentées au tableau 9.

Tableau 9 - Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang chez des patients présentant des infections respiratoires ou cutanées et traités par BIAXIN BID®

Classe de système d'organes	Valeurs de laboratoire	Fréquence
Investigations	Élévation de l'alanine aminotransférase	Rare (moins de 1 %)
	Élévation de l'aspartate aminotransférase	
	Élévation de la gammaglutamyltransférase	
	Élévation de la phosphatase alcaline sérique	
	Élévation du lactate déshydrogénase sérique	
	Élévation de la bilirubine sérique	
	Élévation de la créatinine sérique	
	Réduction de la numération leucocytaire	
	Prolongation du temps de prothrombine	1 %
Élévation de l'azote uréique du sang	4 %	

Patients présentant des infections mycobactériennes

Chez les patients immunodéprimés recevant la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre *M. avium*, les résultats des épreuves de laboratoire qui se trouvaient en dehors des valeurs extrêmes pour l'épreuve en question ont été analysés (Tableau 10).

Tableau 10 - Pourcentage des patients(*) immunodéprimés recevant la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe *M. avium* chez qui les résultats des épreuves de laboratoire étaient en dehors des valeurs extrêmes

Classe de système d'organes	Valeurs de laboratoire	Clarithromycine 500 mg b.i.d.		Placebo	
Investigations	Réduction du taux d'hémoglobine < 8 g/dL	4/118	3 %	5/103	5 %
	Réduction du nombre de plaquettes < 50 x 10 ⁹ /L	11/249	4 %	12/250	5 %
	Réduction de la numération leucocytaire < 1 x 10 ⁹ /L	2/103	4 %	0/95	0 %
	Élévation de l'aspartate aminotransférase > 5 x LSN	7/196	4 %	5/208	2 %
	Élévation de l'alanine aminotransférase > 5 x LSN	6/217	3 %	4/232	2 %
	Élévation de la phosphatase alcaline sérique > 5 x LSN	5/220	2 %	5/218	2 %
* Ne comprend que les patients chez qui les valeurs de départ se situaient dans la plage normale ou à la limite supérieure (variables hématologiques) et dans la plage normale ou à la limite inférieure (variables biochimiques). Légende : b.i.d. = deux fois par jour; LSN = Limite supérieure de la normale					

Traitement des patients présentant des infections mycobactériennes

Chez les patients immunodéprimés traités par la clarithromycine pour une infection mycobactérienne, on a analysé les résultats des épreuves de laboratoire qui se trouvaient en dehors des valeurs très anormales (soit les limites supérieure ou inférieure extrêmes) pour l'épreuve en question (Tableau 11 et Tableau 12).

Tableau 11 - Pourcentage des adultes immunodéprimés traités par la clarithromycine pour une infection mycobactérienne qui ont présenté, en cours de traitement, des valeurs de laboratoire très anormales - Données présentées en fonction de la dose quotidienne totale

Classe de système d'organes	Valeurs de laboratoire	Résultat très anormal	1000 mg	2000 mg	4000 mg
Investigations	Élévation de l'aspartate aminotransférase	> 5 x LSN	3 %	2 %	4 %
	Élévation de l'alanine aminotransférase	> 5 x LSN	2 %	2 %	7 %
	Réduction du nombre de plaquettes	< 50 x 10 ⁹ /L	2 %	2 %	4 %
	Réduction de la numération leucocytaire	< 1 x 10 ⁹ /L	0 %	2 %	0 %

Classe de système d'organes	Valeurs de laboratoire	Résultat très anormal	1000 mg	2000 mg	4000 mg
	Élévation de l'azote uréique du sang	> 50 mg/dL	<1 %	<1 %	4 %

Légende : LSN = Limite supérieure de la normale

Tableau 12 Nombre d'enfants sidéens traités par la clarithromycine pour une infection mycobactérienne qui ont présenté, en cours de traitement, des valeurs de laboratoire très anormales - Données présentées en fonction de la dose quotidienne totale

Classe de système organique	Valeurs de laboratoire	Résultat très anormal	15 à		
			< 15 mg/kg/jour	< 25 mg/kg/jour	≥ 25 mg/kg/jour
Investigations	Élévation de l'alanine aminotransférase	> 5 x LSN	0	1	0
	Élévation de la bilirubine sérique	> 12 mg/dL	1	0	0
	Réduction du nombre de plaquettes	< 50 x 10 ⁹ /L	0	1	0
	Élévation de l'azote uréique du sang	> 50 mg/dL	0	1	0

Légende : LSN = Limite supérieure de la normale

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

Tableau 13 - Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Classe de système d'organes	Effet secondaire
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie
Troubles cardiaques ¹	Fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, extrasystoles, palpitations, torsades de pointes, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Surdité, troubles de l'ouïe, perte de l'ouïe ² , acouphène, vertiges

Classe de système d'organes	Effet secondaire
Troubles gastro-intestinaux	Douleurs abdominales, constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, éructations, œsophagite, flatulences, gastrite, glossite, pancréatite, stomatite, coloration anormale de la langue, coloration anormale des dents, vomissements
Troubles généraux et atteintes au point d'administration	Asthénie
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique ³ , hépatite, hépatite cholestatique, jaunisse (cholestatique et hépatocellulaire)
Troubles du système immunitaire	(Œdème de Quincke (angioœdème), réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, anaphylaxie, hypersensibilité, <i>Myasthenia gravis</i>)
Infections et infestations	Candidose, cellulite, colite pseudomembraneuse, infection vaginale
Investigations	Anomalie du rapport albumine/globuline, augmentation des taux d'alanine aminotransférase, augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, élévation de la créatinine sérique, élévation de l'azote uréique du sang, augmentation du rapport international normalisé (RIN) ⁴ , augmentation des taux d'enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique, prolongation du temps de prothrombine ⁴ , anomalie de la couleur de l'urine ⁵
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, diminution de l'appétit
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	Raideur musculosquelettique, myalgie, myopathie, rhabdomyolyse ⁶
Troubles du système nerveux	Agueusie, altération de l'odorat, anosmie, convulsions, étourdissements, dysgueusie, dyskinésie, céphalée, perte de conscience, paresthésie, parosmie, tremblements, somnolence
Troubles psychiatriques	Cauchemars, anxiété, confusion, dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucination, insomnie, manie, psychose
Troubles rénaux et urinaires	Néphrite interstitielle, insuffisance rénale
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Asthme, embolie pulmonaire
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Cas de réactions cutanées graves, [p. ex. pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)], syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome DRESS (éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques), acné, dermatite bulleuse, purpura de Henoch-Schönlein, hypersudation, prurit, éruptions cutanées, urticaire
Troubles vasculaires	Hémorragie ⁴ , vasodilatation

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

Colchicine

Des cas de toxicité par la colchicine ont été signalés après la commercialisation de la clarithromycine lorsque celle-ci était administrée en concomitance avec la colchicine, surtout chez les personnes âgées, dont certains souffraient d'insuffisance rénale. Certains de ces patients sont décédés. [Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.](#)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- La clarithromycine est contre-indiquée en association avec l'astémizole, le cisapride, la dompéridone, la colchicine, le pimozide, la terfénaire, la lovastatine, la simvastatine, les alcaloïdes de l'ergot (p. ex., ergotamine, dihydroergotamine). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) and [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament.](#)
- La clarithromycine inhibe les isoformes 3A du cytochrome P450 (CYP3A) et le transporteur d'efflux, les P-glycoprotéines (Pgp). L'administration concomitante de clarithromycine et de médicaments métabolisés par la CYP3A et (ou) transportés par les Pgp peut causer une élévation des concentrations plasmatiques des médicaments administrés en concomitance et entraîner des problèmes d'innocuité cliniquement significatifs.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

Effets de la clarithromycine sur d'autres médicaments

La clarithromycine inhibe la CYP3A et les Pgp. Cette action inhibitrice peut entraîner une élévation ou une prolongation des concentrations sériques des médicaments qui sont aussi métabolisés par la

CYP3A ou transportés par les Pgp lorsqu'on les administre avec la clarithromycine. Il faut donc surveiller de près les concentrations sériques de ces médicaments.

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

On sait ou on soupçonne que les médicaments ou classes de médicaments suivants soient métabolisés par la même isozyme du CYP3A : alprazolam, astémizole, carbamazépine, cilostazol, cisapride, cyclosporine, disopyramide, dompéridone, alcaloïdes de l'ergot, ibrutinib, lomitapide, lovastatine, méthylprednisolone, midazolam, oméprazole, anticoagulants oraux (p. ex. warfarine, rivaroxaban, apixaban), antipsychotiques atypiques (p. ex. quétiapine), pimozide, quinidine, rifabutine, sildénafil, simvastatine, tacrolimus, terfénadine, triazolam et vinblastine, mais cette liste n'est pas complète. [Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament.](#)

Anticoagulants oraux à action directe : Le dabigatran, un anticoagulant oral à action directe, est un substrat du transporteur d'efflux P-gp. Le rivaroxaban et l'apixaban sont métabolisés par le CYP3A4 et sont également des substrats pour le P-gp. On doit faire preuve de prudence lorsque la clarithromycine est coadministrée avec ces agents, surtout à des patients qui sont très à risque de présenter des saignements. [Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, General.](#)

Avec certains médicaments, l'administration de la clarithromycine en concomitance est contre-indiquée ou devrait être évitée (voir Tableau 12).

Effets d'autres médicaments sur la clarithromycine

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

Interactions médicamenteuses bidirectionnelles

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

Mécanismes additionnels

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Cette information n'est pas disponible pour ce médicament.

9.4 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 14.

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 (c.-à-d., ceux identifiés comme étant contre-indiqués).

Tableau 14 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Astémizole*/ terfénadine	ÉC	↑ des concentrations du métabolite acide de la terféndine ↑ de l'intervalle QT	On a signalé que les macrolides modifient le métabolisme de la terféndine, ce qui se traduit par une augmentation des concentrations sériques de la terféndine, 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 2 CONTRE-INDICATIONS. Dans une étude portant sur 14 volontaires sains, l'administration concomitante de BIAVIN BID® en comprimés et de terféndine a donné lieu à des concentrations sériques du métabolite acide de la terféndine, 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.
Atazanavir	ÉC	↑ des concentrations de clarithromycine ↑ de l'ASC de l'atazanavir	La clarithromycine et l'atazanavir sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A, et il existe des preuves d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et d'atazanavir (400 mg une fois par jour) a fait doubler l'exposition à la clarithromycine et diminuer de 70 % l'exposition à la 14-OH-clarithromycine, avec une augmentation de 28 % de l'ASC de l'atazanavir. Étant donné la large fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, il ne devrait pas être nécessaire de réduire la dose chez les patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients qui ont une fonction rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL/min), il faut réduire la dose de clarithromycine de 50 %. Chez ceux dont la clairance de la créatinine est <30 mL/min, il faut la réduire de 75 %, en utilisant une présentation appropriée de clarithromycine. Il ne

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			faut pas administrer en concomitance des doses de clarithromycine supérieures à 1 000 mg par jour et des inhibiteurs de la protéase.
<u>Neuroleptiques atypiques</u> (p. ex., quétiapine)		↑ potentielle des concentrations de quétiapine et autres neuroleptiques atypiques	La clarithromycine ne doit pas être utilisée en association avec la quétiapine à moins de nécessité sur le plan clinique. En raison de l'inhibition de la CYP3A par la clarithromycine, on s'attend à une augmentation des concentrations de quétiapine, ce qui peut entraîner des réactions indésirables graves et (ou) pouvant mettre la vie en danger, incluant le syndrome malin des neuroleptiques Pour les autres neuroleptiques atypiques (aripiprazole et rispéridone) métabolisés par la CYP3A4, il est également recommandé d'éviter l'administration concomitante avec la clarithromycine en raison des interactions pharmacocinétiques potentielles.
<u>Inhibiteurs calciques</u> (p. ex., vérapamil, amlodipine, diltiazem)	É	↑ potentielle des concentrations de vérapamil	La prudence est de mise lorsqu'on administre de la clarithromycine en concomitance avec des inhibiteurs calciques métabolisés par la CYP3A4 (p. ex., vérapamil, amlodipine, diltiazem) en raison du risque d'hypotension. Cette interaction peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la clarithromycine et des inhibiteurs calciques. On a observé des cas d'hypotension, de bradyarythmie et d'acidose lactique chez des patients recevant en concomitance du vérapamil, qui appartient à la classe des inhibiteurs calciques.
Carbamazépine	É	↑ des concentrations de carbamazépine	On a signalé que l'administration de clarithromycine à des patients qui reçoivent de la carbamazépine a provoqué la hausse des concentrations de cette dernière. Il faudrait surveiller les concentrations sanguines de la carbamazépine.
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 2 CONTRE-INDICATIONS.
Colchicine	É	Toxicité potentielle à la colchicine	La colchicine est un substrat de la CYP3A et du transporteur d'efflux, les Pgp. La clarithromycine et autres macrolides sont connus pour inhiber la CYP3A et les Pgp. Lorsque la clarithromycine et la colchicine sont administrées en concomitance, l'inhibition des Pgp et/ou de la CYP3A par la clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à la colchicine. Ce risque peut être encore accru par la prise

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			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 2 CONTRE-INDICATIONS.
Cyclosporine	É	↑ des concentrations de cyclosporine	On a signalé des élévations des concentrations sériques de cyclosporine lorsque ce médicament est administré de façon concomitante avec la clarithromycine. On doit donc surveiller de près les concentrations de cyclosporine et modifier la posologie au besoin. On doit en outre surveiller l'apparition de signes d'intoxication à la cyclosporine chez les patients.
Didanosine	ÉC	Aucune modification de la pharmacocinétique de la didanosine chez des patients infectés par le VIH (n = 12)	L'administration concomitante de BIAXIN BID® en comprimés et de didanosine à 12 adultes infectés par le VIH n'a entraîné aucune modification statistiquement significative de la pharmacocinétique de la didanosine.
Digoxine	É	↑ des concentrations de digoxine	On pense que la digoxine est un substrat du transporteur d'efflux, les Pgp, et on sait que la clarithromycine inhibe les Pgp. Lorsqu'on administre en concomitance clarithromycine et digoxine, l'inhibition des Pgp par la clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à la digoxine. On a constaté une augmentation des concentrations sériques de digoxine chez des patients recevant à la fois BIAXIN BID® en comprimés et de la digoxine. Selon des rapports postcommercialisation, certains patients ont présenté des signes cliniques apparentés à la toxicité par la digoxine, y compris des arythmies potentiellement fatales. Il faut surveiller de près les concentrations sériques de digoxine chez les patients qui reçoivent la digoxine et la clarithromycine en concomitance.
Disopyramide / quinidine	É	↑ des concentrations de disopyramide, qui a eu pour effet de provoquer la fibrillation ventriculaire et de prolonger l'intervalle QT (rarement signalés) Torsades de pointes	On a signalé, mais de façon peu fréquente, une élévation des concentrations plasmatiques de disopyramide, ce qui a eu pour effet de provoquer la fibrillation ventriculaire et de prolonger l'intervalle QT, lorsque l'on administre ce médicament avec la clarithromycine. Dans le cadre de la pharmacovigilance 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 QT sur les électrocardiogrammes lorsqu'on administre la clarithromycine en concomitance avec ces médicaments. Il faut aussi surveiller les

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			<p>concentrations sériques de ces médicaments durant l'administration de la clarithromycine.</p> <p>Dans des rapports postcommercialisation, on a fait état de cas d'hypoglycémie lors de l'emploi concomitant de clarithromycine et de disopyramide. Il faut par conséquent exercer une surveillance de la glycémie pendant l'emploi concomitant de ces médicaments.</p>
Dompéridone	É, P	<p>↑ des concentrations de dompéridone, entraînant une prolongation de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques</p>	<p>Des concentrations élevées de dompéridone ont été signalées chez des patients recevant un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la dompéridone en concomitance. Cela peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, y compris une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes. Ainsi, l'administration concomitante de dompéridone et de médicaments prolongeant l'intervalle QT et/ou de puissants inhibiteurs du CYP3A4, comme la clarithromycine, est contre-indiquée. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.</p>
<u>Alcaloïdes de l'ergot</u> Ergotamine / Dihydroergotamine	É	<p>Réactions ischémiques potentielles</p> <p>Toxicité potentielle par l'ergot</p>	<p>Des rapports postcommercialisation indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et d'ergotamine ou de dihydroergotamine a été associée à une intoxication aiguë par l'ergot caractérisée par des vasospasmes périphériques graves, une dysesthésie et une ischémie des extrémités et d'autres tissus, dont le système nerveux central.</p> <p>L'administration concomitante de clarithromycine et d'alcaloïdes de l'ergot est contre-indiquée. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.</p>
Étravirine	ÉC	<p>↓ de la clarithromycine</p> <p>↑ de la 14-OH-clarithromycine</p>	<p>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.</p>
Fluconazole	ÉC	<p>↑ de la C_{min} et de l'ASC de la clarithromycine</p>	<p>L'administration concomitante de fluconazole à 200 mg par jour et de clarithromycine à 500 mg deux fois par jour à 21 volontaires sains a fait augmenter la C_{min} et l'ASC moyennes de la clarithromycine à l'état d'équilibre de 33 et de 18 %, respectivement.</p> <p>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</p>

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			ajustement de la dose de clarithromycine n'est nécessaire.
<u>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</u> Lovastatine / simvastatine	É	Rares cas de rhabdomyolyse	L'administration concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée (Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.) car ces statines sont fortement métabolisées par la CYP3A4 et l'administration concomitante de clarithromycine fait augmenter leur concentration sérique, ce qui a pour effet d'accroître le risque de myopathie, dont la rhabdomyolyse. Des cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients prenant de la clarithromycine et ces statines en concomitance. Si le traitement par la clarithromycine ne peut être évité, l'administration de lovastatine ou de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.
Atorvastatine Rosuvastatine	É		On a également signalé de rares cas de rhabdomyolyse chez des patients prenant de l'atorvastatine ou de la rosuvastatine en concomitance avec la clarithromycine. L'utilisation concomitante d'atorvastatine et de clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à l'atorvastatine. Des précautions s'imposent lorsque l'on prescrit la clarithromycine à des patients traités par une statine. Dans les cas où l'emploi concomitant de clarithromycine et d'une statine ne peut être évité, il est recommandé de prescrire la dose la plus faible possible de statine. L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme de la CYP3A (p. ex., la fluvastatine) peut être envisagée. Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de myopathie.
Itraconazole	ÉC, P	↑ des concentrations de clarithromycine ↑ des concentrations d'itraconazole	La clarithromycine et l'itraconazole sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A, ce qui entraîne une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole, tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. Il faut surveiller étroitement les patients prenant l'itraconazole et la clarithromycine en concomitance afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet pharmacologique accru ou prolongé.
Lansoprazole / oméprazole	ÉC	Légers changements des concentrations de lansoprazole et de 14-OH-	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,

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		clarithromycine ↑ de la C _{max} et de l'ASC ₀₋₂₄ de l'oméprazole ↑ des concentrations de clarithromycine	on considère que ces données ne commandent pas la modification de la posologie. On a donné de la clarithromycine à 500 mg trois fois par jour en association avec l'oméprazole à 40 mg une fois par jour à des sujets en bonne santé. Les concentrations plasmatiques de l'oméprazole à l'état d'équilibre ont augmenté (ainsi la C _{max} , l'ASC ₀₋₂₄ et la T _½ ont augmenté de 30, de 89 et de 34 %, respectivement) par suite de l'administration concomitante avec la clarithromycine. Le pH gastrique moyen sur 24 heures était de 5,2 lorsque l'oméprazole était administré seul et de 5,7 lorsque ce médicament était administré avec la clarithromycine. L'administration d'oméprazole fait augmenter, quoique dans une moindre mesure, les concentrations sériques de clarithromycine. L'administration d'oméprazole fait également augmenter les concentrations de clarithromycine dans les tissus et le mucus.
<u>Anticoagulants oraux</u> Warfarine / acénocoumarol	C	↑ de l'effet anticoagulant	Des rapports indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et d'anticoagulants oraux augmente l'effet anticoagulant de ces derniers. On doit donc surveiller étroitement les paramètres de la coagulation. Il peut en outre être nécessaire de modifier la dose des anticoagulants. 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation de la clarithromycine avec d'autres médicaments, Anticoagulants oraux.
<u>Hypoglycémiant oraux</u> (p. ex., insuline)	É P	Hypoglycémie	L'administration concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiant oraux (comme les sulfonylurées) et (ou) d'insuline peut entraîner une importante hypoglycémie. Avec certains hypoglycémiant comme le natéglinide, la pioglitazone, le répaglinide et la rosiglitazone, l'inhibition de l'enzyme CYP3A par la clarithromycine pourrait jouer un rôle et provoquer l'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en concomitance. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée.

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
<u>Inhibiteurs de la phosphodiesterase</u> (p. ex., sildénafil, tadalafil, vardénafil)	P	↑ de l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiesterase	Le sildénafil, la tadalafil et le vardénafil sont métabolisés, du moins en partie, par la CYP3A, et la CYP3A peut être inhibée par la clarithromycine administrée en concomitance. L'administration de clarithromycine en concomitance avec du sildénafil, du tadalafil ou du vardénafil entraînerait vraisemblablement une augmentation de l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiesterase. On doit envisager une diminution des doses de sildénafil, de tadalafil et de vardénafil lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec la clarithromycine.
Rifabutine	É	↓ de la clarithromycine ↑ de la rifabutine	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. 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 l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques-temps de la rifabutine et une augmentation de 236 % de l'aire sous la courbe concentrations plasmatiques-temps du métabolite actif de la rifabutine. L'augmentation des concentrations de rifabutine et (ou) de son métabolite ont contribué à la survenue d'une uvéite (l'incidence de l'uvéite était de 14 % chez les patients pesant plus de 65 kg, de 45 % chez les patients pesant entre 55 et 65 kg et de 64 % chez les patients pesant moins de 55 kg).
Ritonavir / indinavir	ÉC	↑ de la C_{max} , de la C_{min} , et de l'ASC de la clarithromycine	Une étude de pharmacocinétique montre que l'administration concomitante de ritonavir à 200 mg toutes les 8 heures et de clarithromycine à 500 mg toutes les 12 heures a entraîné une inhibition marquée du métabolisme de la clarithromycine; ainsi, la C_{max} de la clarithromycine a augmenté de 31 %, la C_{min} de 182 % et l'ASC de 77 %. On a également noté une inhibition presque complète de la formation du métabolite 14-[R]-hydroxy-clarithromycine. Étant donné la large fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, il ne devrait pas être nécessaire de réduire la dose chez les patients ayant une fonction

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		<p>↑ de l'ASC de l'indinavir</p> <p>↑ de l'ASC de la clarithromycine</p>	<p>rénale normale. Toutefois, chez ceux qui présentent une insuffisance rénale, il faut envisager d'adapter la posologie de la façon suivante : si la clairance de la créatinine est de 30 à 60 mL/min, il faut réduire la dose de 50 %; si elle est < 30 mL/min, il faut la réduire de 75 %. On ne doit pas administrer de doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour avec le ritonavir.</p> <p>Des adaptations de dose similaires devraient être envisagées chez les patients dont la fonction rénale est diminuée lorsque le ritonavir est utilisé dans le but de potentialiser l'effet d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH, incluant l'atazanavir et le saquinavir.</p> <p>Une étude a permis de montrer que l'administration concomitante de clarithromycine et d'indinavir entraînait une interaction métabolique; en effet, l'ASC de la clarithromycine a augmenté de 53 % et celle de l'indinavir, de 20 %; toutefois, les écarts d'une personne à l'autre étaient importants. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose lorsque la fonction rénale est normale.</p>
Saquinavir	ÉC	<p>↑ de l'ASC et de la C_{max} du saquinavir</p> <p>↑ de l'ASC de la clarithromycine</p>	<p>La clarithromycine et le saquinavir sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A, et il existe des preuves d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle.</p> <p>L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (capsules de gélatine molle, 1 200 mg trois fois par jour) pendant 7 jours à 12 volontaires sains a fait augmenter l'ASC et la C_{max} du saquinavir à l'état d'équilibre, qui étaient 177 % (108-269 %) et 187 % (105-300 %) plus élevées qu'avec l'administration de saquinavir seulement. L'ASC et la C_{max} de la clarithromycine étaient approximativement 40 % plus élevées qu'avec l'administration de clarithromycine seulement (clarithromycine : ↑ de l'ASC de 45 % [17-81 %] et ↑ de la C_{max} de 39 % [10-76 %]; 14-OH-clarithromycine : ↓ de l'ASC de 24 % [5-40 %] et ↓ de la C_{max} de 34 % [14-50 %]).</p> <p>Un allongement de l'intervalle QTc a été signalé chez des patients prenant du saquinavir en même temps que du ritonavir, ainsi que chez des patients prenant de la clarithromycine. L'administration concomitante de saquinavir et de clarithromycine est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).</p>
Tacrolimus	P	↑ potentielle des concentrations de tacrolimus	L'administration concomitante de tacrolimus et de clarithromycine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus et des risques de toxicité.

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Théophylline	P	↑ potentielle des concentrations de théophylline	<p>L'administration de la clarithromycine à des patients qui reçoivent de la théophylline peut être associée à une augmentation des concentrations sériques de cette dernière.</p> <p>On doit envisager la surveillance des concentrations sériques de théophylline chez les patients qui en reçoivent de fortes doses ou chez qui les concentrations au début du traitement sont à la limite supérieure des concentrations thérapeutiques.</p>
Toltérodine	P	↑ des concentrations sériques de toltérodine	<p>La principale voie métabolique de la toltérodine passe par l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6). Cependant, dans un sous-ensemble de la population dépourvu de CYP2D6, la voie métabolique identifiée passe par la CYP3A. Dans ce sous-ensemble de la population, l'inhibition de la CYP3A résulte en des concentrations sériques significativement plus élevées de toltérodine. Une diminution de la dose de toltérodine peut être nécessaire en présence d'inhibiteurs de la CYP3A, comme la clarithromycine, dans la population dont l'activité de l'isoforme 2D6 est faible.</p>
<p><u>Triazolobenzodiazépines</u> (e.g., triazolam, alprazolam)</p> <p><u>Autres benzodiazépines semblables</u> (e.g., 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 oral et de clarithromycine est contre-indiquée. Voir CONTRE-INDICATIONS. Si le midazolam est administré par voie intraveineuse en concomitance avec la clarithromycine, on doit surveiller étroitement le patient afin de pouvoir modifier la dose de midazolam. Aucune étude n'a encore porté sur les interactions entre le midazolam administré par voie oromucosale 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 postcommercialisation ont fait état d'interactions médicamenteuses et d'effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex., somnolence et confusion) lors de l'administration concomitante de</p>

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			clarithromycine et de triazolam. Il est suggéré de surveiller le patient pour noter toute augmentation éventuelle des effets pharmacologiques sur le SNC.
Zidovudine	É	↓ potentielle des concentrations de zidovudine	L'administration orale simultanée de BIAXIN BID® 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, vinblastine)	É, P	↑ potentielle des concentrations sériques	Des interactions entre l'érythromycine et (ou) la clarithromycine et un certain nombre d'autres médicaments métabolisés par la CYP3A, comme l'alfentanil, la bromocriptine, le cilostazol, l'ibrutinib, la méthylprednisolone ou la vinblastine ont été signalées. Les concentrations sériques des médicaments métabolisés par la CYP3A doivent être surveillées étroitement chez les patients qui reçoivent en concomitance de l'érythromycine ou de la clarithromycine.
<u>Autres médicaments métabolisés par des isoformes du cytochrome P450 autres que la CYP3A</u> (p. ex., hexobarbital, phénytoïne et valproate)	É, P	Modification potentielle des concentrations sériques	Des interactions entre l'érythromycine et (ou) la clarithromycine et des médicaments métabolisés par d'autres isoformes du cytochrome P450 (c.-à-d., autres que la CYP3A), comme l'hexobarbital, la phénytoïne et le valproate ont été signalées. Les concentrations sériques de ces médicaments doivent être surveillées étroitement chez les patients qui reçoivent en concomitance de l'érythromycine ou de la clarithromycine.
<u>Autres médicaments inducteurs du cytochrome P450</u> (p. ex., éfavirenz, névirapine, rifampine, rifabutine, rifampicine,	ÉC, P	↓ des concentrations de clarithromycine	De puissants inducteurs du métabolisme du cytochrome P450 comme l'éfavirenz, la névirapine, la rifampine, la rifabutine, la rifampicine, le phénobarbital et la rifapentine* peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine et diminuer ainsi les concentrations plasmatiques de cette dernière, tout en augmentant celles de la 14-OH-clarithromycine, métabolite qui est également microbiologiquement actif.

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
phénobarbital, rifapentine)			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; EC = Étude clinique; P = Potentielle Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies. * non commercialisés au Canada.			

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

BIAXIN BID® et BIAXIN® peuvent être administrés avec ou sans nourriture.

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 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.

9.7 Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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.

10.2 Pharmacodynamique

Éradication de *Helicobacter pylori*

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

L'administration concomitante d'un ou de plusieurs antibiotiques, comme la clarithromycine, et d'un

antisécrétoire favorise l'éradication de *H. pylori* comparativement à l'administration de ces médicaments en monothérapie. L'élévation du pH qu'entraîne le traitement antisécrétoire rend le milieu plus favorable à l'action pharmacologique du ou des antibiotiques contre *H. pylori*.

10.3 Pharmacocinétique

Clarithromycine en comprimés USP, enrobés

Un résumé de la valeur des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de clarithromycine en comprimés enrobés est présenté au tableau 15. [Voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.](#)

Tableau 15 - Résumé de la valeur des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de clarithromycine en comprimés enrobés

	C _{max} (mg/L)	t _{max} (h)	t _½ (hr)	ASC _{0-t} (mg·h/L)
Single dose*				
250 mg				
Moyenne	1	1,5	2,7	5,47
500 mg				
Moyenne	1,77	2,2	---	11,66
Doses multiples**				
250 mg b.i.d.				
Moyenne	1	---	3 à 4	6,34
500 mg b.i.d.				
Moyenne	3,38	2,1	5 à 7	44,19
* Dose unique (voir les Tableau 19 et Tableau 20)				
** Doses multiples (voir les Tableau 20Error! Reference source not found.)				
Légende : b.i.d. = deux fois par jour				

Clarithromycine pour suspension buvable USP

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine chez des adultes volontaires après l'administration de clarithromycine pour suspension buvable est présenté au tableau 16. [Voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.](#)

Tableau 16 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine chez des adultes volontaires après l'administration de clarithromycine pour suspension buvable

250 mg/10 mL	C _{max} (mg/L)	T _{max} (h)	t _½ (h)	AUC _{0-∞} (mg·h/L)
Moyenne* (à jeun)	1.24	3.3	3.7	7.2
Moyenne* (non à jeun)	0.95	5.3	3.7	6.5
*voir le Tableau 40				

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine chez des enfants après l'administration de clarithromycine pour suspension buvable est présenté au Tableau 17. [Voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.](#)

Tableau 17 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine chez des enfants après l'administration de clarithromycine pour suspension buvable

	C_{max} (mg/L)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (mg·h/L)
Dose unique (125 mg/5 mL)			
Moyenne* (à jeun)	3.59	3.1	10
Moyenne* (non à jeun)	4.58	2.8	14.2
Doses multiples (7,5 mg/kg b.i.d.)			
Moyenne* (à jeun)	4.6	2.8	15.7
*voir le tableau 40 Légende : b.i.d. = deux fois par jour			

Absorption :

Clarithromycine en comprimés USP, enrobés

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

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

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

Patients adultes infectés par le VIH

Les concentrations de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine à l'état d'équilibre suivant l'administration de doses de 500 mg de clarithromycine b.i.d. à des adultes infectés par le VIH se sont révélées semblables à celles que l'on observe chez des volontaires sains. Cependant, aux doses plus élevées de clarithromycine, doses susceptibles d'être nécessaires au traitement des infections mycobactériennes, les concentrations de clarithromycine peuvent être beaucoup plus élevées que celles que l'on obtient à la dose de 500 mg. Chez des adultes infectés par le VIH et prenant 2 000 mg de clarithromycine par jour en deux prises fractionnées, les concentrations maximales de clarithromycine à l'état d'équilibre ont varié entre 5 et 10 mg/L. Des concentrations maximales pouvant atteindre 27 mg/L ont également été observées chez des adultes infectés par le VIH et prenant 4 000 mg de clarithromycine en comprimés par jour en deux prises fractionnées.

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

Clarithromycine et oméprazole

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

Un nouveau comprimé BIAVIN BID® à 500 mg a été élaboré, soit un comprimé enrobé lisse et de forme ovaloïde qui est légèrement plus petit que le comprimé original. La biodisponibilité des deux comprimés est comparable.

Clarithromycine pour suspension buvable USP

Adultes volontaires

Selon les études portant sur des adultes volontaires recevant une dose unique et des doses multiples, la C_{max} et l'ASC de la suspension n'étaient pas significativement différentes de celles qui ont été observées avec le comprimé, quoique le début et (ou) la vitesse d'absorption de la suspension aient été plus lents que ceux du comprimé. Tout comme pour le comprimé, l'état d'équilibre de la suspension est atteint à partir de la cinquième dose à la suite de l'administration aux 12 heures de doses multiples.

Enfants

Chez les enfants qui recevaient de 15 à 30 mg/kg/jour de clarithromycine en deux prises fractionnées, la C_{max} de la clarithromycine à l'état d'équilibre s'échelonnait généralement de 8 à 20 mcg/mL. Des C_{max} élevées, de l'ordre de 23 mcg/mL, ont été observées chez des enfants infectés par le VIH qui recevaient 30 mg/kg/jour en deux prises fractionnées. Chez les enfants qui devaient faire l'objet d'une antibiothérapie, l'administration de 7,5 mg/kg de clarithromycine en suspension toutes les 12 heures a

généralement produit des pics plasmatiques à l'état d'équilibre de 3 à 7 mcg/mL pour la clarithromycine et de 1 à 2 mcg/mL pour la 14-OH-clarithromycine. Chez les enfants infectés par le VIH qui recevaient 15 mg/kg de clarithromycine toutes les 12 heures, les pics plasmatiques de clarithromycine à l'état d'équilibre se situaient généralement entre 6 et 15 mcg/mL. Une étude de doses uniques et multiples effectuée auprès d'enfants a montré que la prise de nourriture retarde légèrement le début de l'absorption de la suspension, mais ne modifie pas la biodisponibilité globale de la clarithromycine.

La clarithromycine et son métabolite 14-OH pénètrent dans l'épanchement de l'oreille moyenne (ÉOM) des patients souffrant d'otite moyenne suppurative.

Chez l'adulte, la biodisponibilité de 10 mL d'une suspension à 125 mg/5 mL est semblable à celle d'un comprimé à 250 mg.

Des études à dose unique effectuées chez des volontaires adultes montrent que la biodisponibilité des nouvelles suspensions buvables (125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL) et de la suspension originale (125 mg/5 mL) est comparable, que les sujets soient ou non à jeun.

Distribution :

La clarithromycine se distribue facilement dans les tissus et liquides organiques et donne des concentrations tissulaires supérieures aux concentrations sériques. Le présente des exemples de concentrations tissulaires et sériques Tableau 18.

Tableau 18 - Concentrations tissulaires et sériques représentatives de la clarithromycine après l'administration de 250 mg b.i.d. de clarithromycine en comprimés enrobés

Tissu	Concentrations	
	Tissu (mcg/g)	Sérique (mg/L)
Amygdales	1,6	0,8
Poumons	8,8	1,7
Leucocytes*	9,2	1,0
* données <i>in vitro</i> . Légende : b.i.d. = deux fois par jour		

Métabolisme :

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

Élimination :

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

hydroxylation ou de ces deux voies combinées.

Populations particulières et états pathologiques

- Enfants
[Voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Absorption.](#)
- Personnes âgées
On doit envisager d'ajuster la posologie chez les patients âgés qui présentent une insuffisance rénale grave. Dans une étude de l'état d'équilibre réalisée chez des personnes âgées en bonne santé (de 65 à 81 ans) à qui on a donné 500 mg de clarithromycine aux 12 heures, les concentrations maximales de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine ont augmenté. L'ASC a aussi augmenté. Ces modifications dans la pharmacocinétique correspondent à ce que l'on sait du ralentissement de la fonction rénale attribuable au vieillissement. Dans des études cliniques, les patients âgés n'ont pas présenté d'augmentation de l'incidence des effets secondaires comparativement à des patients plus jeunes.
- Insuffisance hépatique
Les concentrations de clarithromycine à l'état d'équilibre chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ne différaient pas de celles que l'on observe chez les sujets normaux; toutefois, la concentration de 14-OH-clarithromycine était inférieure chez les insuffisants hépatiques. Cette baisse était au moins partiellement contrebalancée par une augmentation de la clairance rénale de la clarithromycine chez ces sujets par comparaison avec les sujets sains. [Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique.](#)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

General

Helicobacter pylori

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

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

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

Pharmacocinétique

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

Clarithromycine en comprimés USP, enrobés

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

Dose unique

On a déterminé les taux plasmatiques chez 20 sujets après l'administration orale d'une dose unique de 250 mg ou de 500 mg de clarithromycine, les sujets étant à jeun. Les valeurs obtenues pour la C_{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 (Error! Reference source not found., Figure 1 et Figure 2).

Tableau 19 - Moyenne des paramètres pharmacocinétiques (\pm ÉT) pour la clarithromycine administrée en dose unique en l'absence de nourriture

Paramètre	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 ¹	0,40	0,35
T_{max} (heure)	1,5 \pm 0,8	2,2 \pm 0,7
ASC (mg x h/L)	5,47 \pm 1,93 ²	11,66 \pm 3,67 ³
ASC/100 mg ¹	2,19	2,33
¹ $C_{max}/100$ mg = $C_{max} \times \frac{100 \text{ mg}}{\text{dose}}$; ASC/100 mg = ASC x $\frac{100 \text{ mg}}{\text{dose}}$		
² ASC _{0-12 h}		
³ ASC _{0-14 h}		

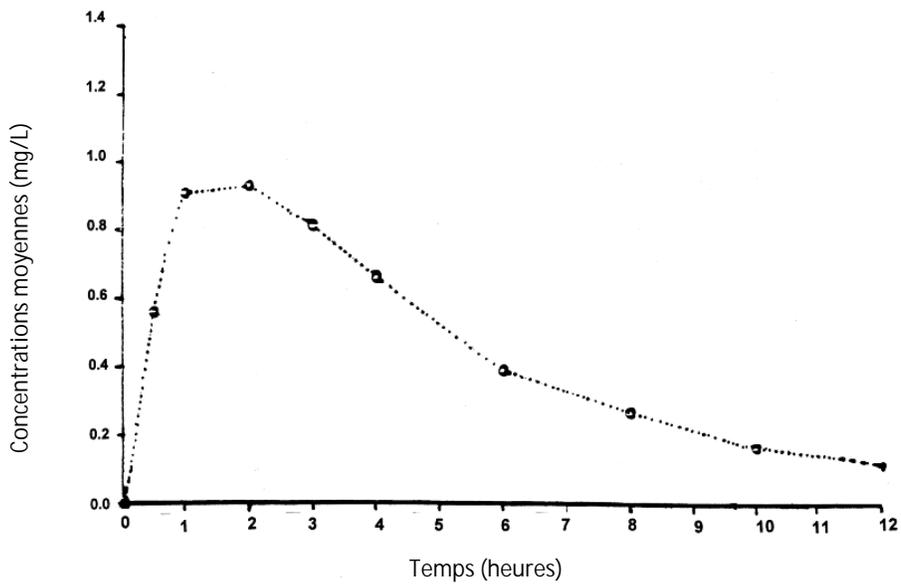


Figure 1 : Concentrations plasmatiques de clarithromycine (mg/L) en fonction du temps après l'administration orale d'une dose unique de 250 mg de clarithromycine

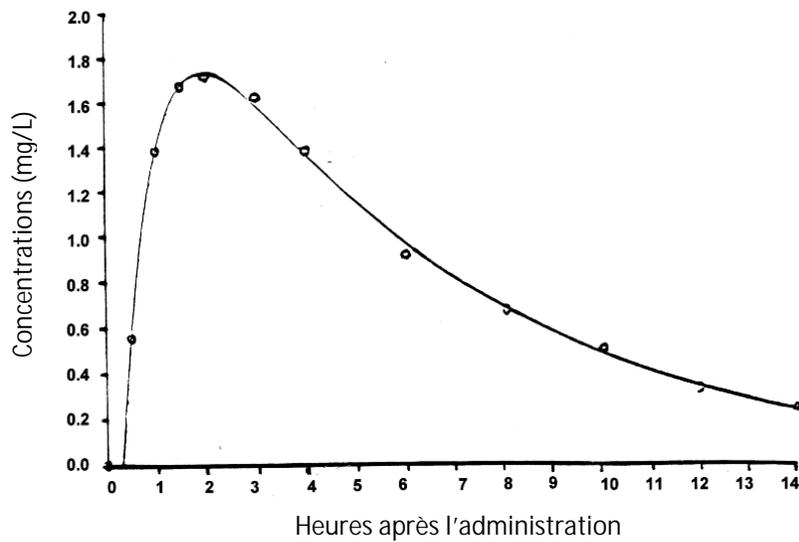


Figure 2: Concentrations plasmatiques de clarithromycine (mg/L) en fonction du temps après l'administration orale d'une dose unique de 500 mg de clarithromycine

Doses multiples

Le Error! Reference source not found. illustre les paramètres pharmacocinétiques estimatifs de la clarithromycine et de son métabolite, la 14-OH-clarithromycine, après une dose unique de 250 mg administrée par voie orale et après la cinquième dose de clarithromycine administrée par la même voie à raison de 250 mg deux fois par jour.

Tableau 20 - Paramètres pharmacocinétiques estimatifs de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine à la suite de la prise d'une dose unique et de doses multiples

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

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

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

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

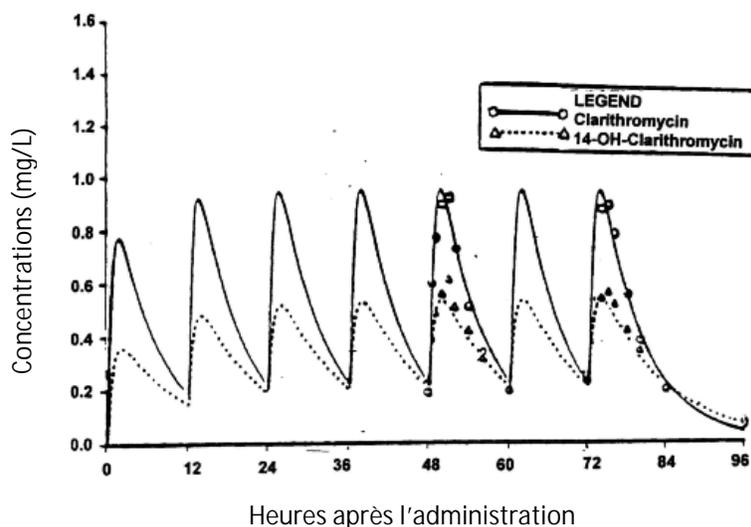


Figure 3 : Concentrations plasmatiques moyennes de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine en fonction du temps après sept doses de clarithromycine de 250 mg b.i.d. administrées par voie orale

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

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

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

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

Clarithromycine et oméprazole

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

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

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

La clarithromycine se distribue facilement dans les tissus et liquides organiques et donne des concentrations tissulaires supérieures aux concentrations sériques. Le tableau 21 présente des exemples de concentrations sériques et tissulaires.

Tableau 21 - Concentrations tissulaires et sériques représentatives de la clarithromycine

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

* données *in vitro*
Légende : b.i.d. = deux fois par jour

Clarithromycine pour suspension buvable USP

Adultes

Les concentrations plasmatiques de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine à la suite de l'administration de clarithromycine en suspension ont été étudiées chez 17 volontaires adultes de sexe masculin en bonne santé. Une phase de dose unique a été suivie d'une phase de doses multiples. Au cours de la phase de dose unique, on a administré une dose orale de 250 mg (10 mL) de granulés de clarithromycine en suspension. Les doses ont été administrées à jeun (deux heures avant le petit déjeuner après un jeûne depuis la veille et deux heures après le souper). La figure 4 présente les concentrations plasmatiques moyennes de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine.

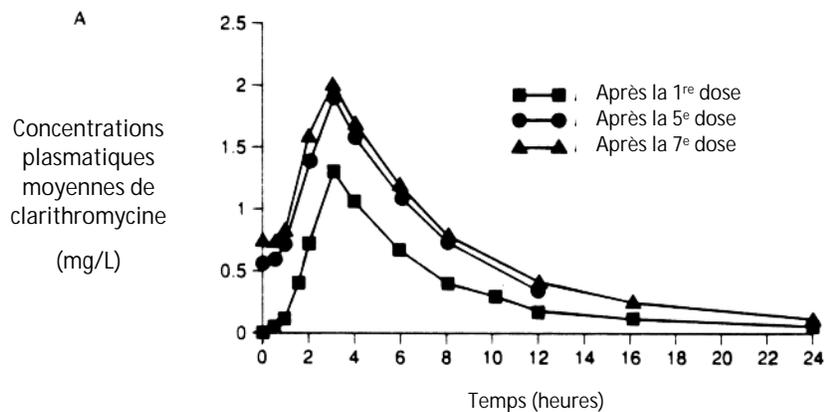


Figure 4 : Concentrations plasmatiques moyennes de clarithromycine (A) et de 14-OH-clarithromycine (B) en fonction du temps après l'administration par voie orale d'une dose unique et de doses multiples (toutes les 12 heures) de 250 mg de clarithromycine

Le tableau 22 présente le résumé des paramètres pharmacocinétiques. Après l'administration d'une dose unique et de doses multiples de suspension de clarithromycine, le délai avant l'atteinte du pic plasmatique de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine a été prolongé, comme le montrent les T_{max} moyens (de 2,8 à 3,2 et de 2,9 à 3,4 heures, respectivement). L'état d'équilibre a été atteint à la cinquième dose.

Tableau 22 - Paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine

Paramètres	Dose unique moyenne ± ÉT	5 ^e dose moyenne ± ÉT	7 ^e dose moyenne ± ÉT	Comparaison ¹	
				1 vs 5	5 vs 7
Clarithromycine					
C_{max} (mcg/mL)	1,34 ± 0,37	1,98 ± 0,55	2,15 ± 0,62	*	NS
T_{max} (h)	3,2 ± 1,1	2,8 ± 0,6	3,1 ± 0,9	--	--
C_{min} (mcg/mL)	0,17 ± 0,10	0,32 ± 0,22	0,39 ± 0,25	*	*
ASUC ² (mcg·h/mL)	7,80 ± 2,87	11,5 ± 4,6	12,7 ± 4,8	*	NS
$t_{1/2}$ ³ (h)	3,6	3,2	3,5	--	--
f_u (% de la dose)	--	36,9 ± 11,1	40,0 ± 14,0	--	NS
14-OH-Clarithromycine					
C_{max} (mcg/mL)	0,46 ± 0,16	0,67 ± 0,15	0,72 ± 0,16	*	NS
T_{max} (h)	3,4 ± 1,2	2,9 ± 1,0	3,0 ± 1,0	--	--
C_{min} (mcg/mL)	0,14 ± 0,04	0,23 ± 0,07	0,27 ± 0,07	*	*
ASC ² (mcg·h/mL)	4,87 ± 1,24	5,33 ± 1,20	5,85 ± 1,17	*	*
$t_{1/2}$ ³ (h)	7,2	4,9	6,4	--	--
f_u (% de la dose)	--	17,1 ± 3,1	18,4 ± 5,0	--	NS
¹ La comparaison se fonde sur les statistiques t dans une analyse de variance pour mesures répétées. La signification sur le plan statistique est la suivante : NS si $p > 0,05$ et *si $p \leq 0,05$. ² $ASC_{0-\infty}$ pour les doses uniques et ASC_{12} pour les doses multiples ³ Moyennes harmoniques					

Enfants

Enfants qui souffraient de pharyngite, d'otite moyenne ou d'infections de la peau

Une autre étude a été effectuée auprès d'enfants et comprenait, à nouveau, une phase de dose unique (deux groupes : un groupe de sujets à jeun et un autre de sujets non à jeun) et une phase de doses multiples (un groupe de sujets à jeun). L'étude portait sur 28 nourrissons et enfants âgés de six mois à 10 ans et qui souffraient de pharyngite, d'otite moyenne ou d'infections de la peau. La phase de dose unique comprenait l'administration d'une dose unique de 7,5 mg/kg de clarithromycine en granulés pour suspension (125 mg/5 mL) administrée à jeun (deux heures avant ou 1,5 heure après avoir mangé) ou non.

Dans le cas de la phase de doses multiples, les patients ont reçu des doses de 7,5 mg/kg (toutes les 12 heures pendant quatre ou cinq jours) de clarithromycine en granulés pour suspension. Ces sujets étaient à jeun.

Le tableau 23 présente le résumé des paramètres pharmacocinétiques.

Tableau 23 - Paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine chez les enfants

Paramètres	Dose unique à jeun moyenne ± ÉT	Dose unique non à jeun moyenne ± ÉT	9 ^e dose b.i.d. À jeun moyenne ± ÉT
	(Groupe I)	(Groupe III)	(Groupe II)
Clarithromycine			
C _{max} (mcg/mL)	3,59 ± 1,47	4,58 ± 2,76	4,60 ± 2,08
T _{max} (h)	3,1 ± 1.0	2.8 ± 0.7	2.8 ± 1.0
C _{min} (mcg/mL)	--	--	1.67 ± 1.44
Délai (h)	0.6	0.4	--
ASC ₆ (mcg·h/mL)	10.0 ± 5.49	14.2 ± 9.39	15.7 ± 6.72
14-OH-Clarithromycine			
C _{max} (mcg/mL)	1.19 ± 0.37	1.26 ± 0.46	1.64 ± 0.75
T _{max} (h)	3.2 ± 1.0	4.0 ± 1.0	2.7 ± 1.7
C _{min} (mcg/mL)	--	--	1.08 ± 0.84
Délai (h)	0.6	0.7	--
ASC ₆ (mcg·h/mL)	3.66 ± 1.49	4.37 ± 1.79	6.69 ± 2.97

Les pics plasmatiques moyens de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine après l'administration d'une dose unique à jeun étaient de 3,59 et de 1,19 mg/L, respectivement. Les différences dans la C_{max} et l'ASC entre les groupes de sujets à jeun et non à jeun n'étaient pas significatives sur le plan statistique. L'étude n'a montré aucun effet négatif de la prise de nourriture sur la biodisponibilité de la clarithromycine chez les nourrissons et les enfants, ce qui correspond aux résultats obtenus chez des adultes qui ont reçu des comprimés de clarithromycine.

Les pics plasmatiques moyens de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine après la prise, à jeun, de doses multiples (toutes les 12 heures pendant quatre ou cinq jours) à raison de 7,5 mg/kg/dose en suspension étaient de 4,60 et de 1,64 mg/L, respectivement. Ces résultats se comparent favorablement à ceux qui ont été obtenus chez l'adulte après la prise par voie orale de doses multiples de 250 et de 500 mg de clarithromycine. La C_{max} et l'ASC augmentent après la prise de doses multiples par comparaison aux valeurs obtenues après l'administration d'une dose unique, ce qui est également comparable aux données obtenues chez l'adulte. Cela signifie qu'il ne se produit aucune accumulation inhabituelle chez le nourrisson et l'enfant.

Enfants qui souffraient d'otite moyenne suppurative

Des doses orales multiples de clarithromycine (7,5 mg/kg toutes les 12 heures pendant sept jours) ont été administrées à 31 enfants âgés de 2 à 12 ans qui souffraient d'otite moyenne suppurative. Les concentrations de clarithromycine dans le sérum et dans l'épanchement de l'oreille moyenne (ÉOM) s'élevaient à $1,73 \pm 1,21$ (limites : 0,16 et 4,96) mg/L et à $2,53 \pm 2,31$ (limites : 0,39 et 10,62) mg/kg, respectivement. Chez 16 patients sur 24, les concentrations dans l'ÉOM étaient égales ou supérieures aux concentrations sériques. Le rapport ÉOM:sérum était de $2,48 \pm 3,57$ (limites : 0,19 et 15,31).

Les concentrations de 14-OH-clarithromycine dans le sérum et l'ÉOM étaient de $0,82 \pm 0,32$ (limites : 0,26 et 1,53) mg/L et de $1,27 \pm 0,99$ (limites : 0,24 et 4,20) mg/kg, respectivement (voir le tableau 24). Chez 14 patients sur 24, les concentrations dans l'ÉOM étaient égales ou supérieures aux concentrations sériques. Le rapport ÉOM:sérum était de $1,73 \pm 1,4$ (limites : 0,25 et 5,87).

Tableau 24 - Les concentrations de clarithromycine dans le sérum et dans l'épanchement de l'oreille moyenne (ÉOM) (après la prise de 7,5 mg/kg de clarithromycine toutes les 12 heures pendant cinq doses)

Substance	Sérum (mcg/mL)	Épanchement de l'oreille moyenne (mcg/mL)
Clarithromycine	1,7	2,5
14-OH-Clarithromycin	0,8	1,3

Lorsque des enfants (n = 10) ont reçu une dose unique de la suspension par voie orale à raison de 7,5 mg/kg, la prise de nourriture a fait augmenter la concentration plasmatique moyenne de clarithromycine, concentration qui est passée de $3,6 (\pm 1,5)$ mcg/mL à $4,6 (\pm 2,8)$ mcg/mL, ainsi que le degré d'absorption, qui est passé de $10,0 (\pm 5,5)$ mcg • h/mL à $14,2 (\pm 9,4)$ mcg • h/mL.

Bien que le début et (ou) la vitesse d'absorption de la suspension soient significativement plus lents que celles des comprimés, ce phénomène n'a que peu d'importance sur le plan clinique.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

BIAXIN BID® :

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

BIAXIN® :

Entreposer les granulés pour suspension entre 15 °C et 30 °C dans un contenant fermé hermétiquement. Craint la lumière. Après reconstitution, conserver le produit entre 15 °C et 30 °C et utiliser dans les 14 jours suivants. Ne pas réfrigérer. Tout produit reconstitué qui n'a pas été utilisé après 14 jours doit être jeté. Rincer la seringue graduée se trouvant dans la boîte entre les utilisations. Ne pas la laisser après usage dans le flacon. Ne pas conserver la suspension reconstituée dans la seringue.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune instruction particulière de manipulation pour ce produit ([voir 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

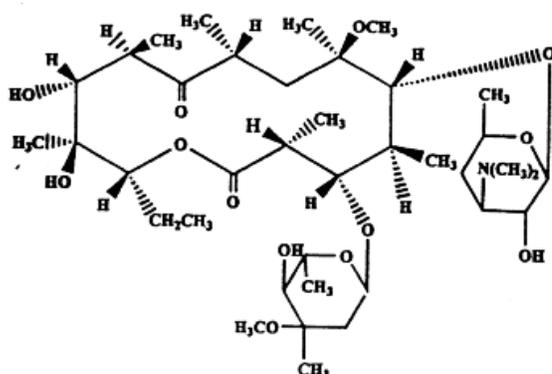
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Clarithromycine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₃₈H₆₉NO₁₃, 747,96

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La clarithromycine est une poudre cristalline dont la couleur varie de blanc à blanc cassé. Elle est légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'acétonitrile et presque insoluble dans l'eau. Le pK_a de la clarithromycine est de 8,48; le pH d'une boue à 0,2 % (méthanol:eau, 5:95) est de 8,8.

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

[Voir 14 ESSAIS CLINIQUES, 14.2 Résultats de l'étude](#) – pour la conception de l'essai et les caractéristiques démographiques de l'étude par produit et par indication.

14.2 Résultats de l'étude

BIAXIN BID® :

Infections mycobactériennes – Prophylaxie :

Tableau 25 – Résumé des aspects démographiques et organisation de l'étude de prophylaxie contre le complexe *M. avium*

No de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude : patients immunodéprimés (CD ₄ < 100 cellules/μL)	Age moyen (plage)
561	Double insu	clarithromycine à 500 mg b.i.d. (env. 10,6 mois)	341	Adulte
		Placebo b.i.d. (8,2 mois)	341	
Légende : b.i.d. = deux fois par jour				

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

Tableau 26 – Résumé de l'efficacité de la clarithromycine ou d'un placebo en prophylaxie contre le complexe *M. avium* chez des patients adultes immunodéprimés

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

	Clarithromycine	Placebo	Rapport de risques (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>	Réduction des risques
Anémie modérée ou grave	0/319 (0 %)		0		
Épreuves de la fonction hépatique (niveau 3 ou 4)	3/325 (< 1 %)		0,739 (0,118, 4,649)	0,747	

	Clarithromycine	Placebo	Rapport de risques (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>	Réduction des risques
Sous-échelons de la qualité de la vie (délai avant la 1 ^{re} réduction ≥ 10 points)					
	N ^{bre} respectant les critères/total	N ^{bre} respectant les critères/total			
Santé globale	180/317 (57 %)	184/318 (58 %)	0,809 (0,645, 1,015)	0,068	
Forces physiques	210/299 (70 %)	236/306 (77 %)	0,781 (0,637, 0,956)	0,017*	- 21,9 %
Réalisation des fonctions	111/189 (59 %)	131/211 (62 %)	0,922 (0,690, 1,233)	0,585	
Comportement social	187/327 (57 %)	197/331 (60 %)	0,823 (0,662, 1,024)	0,08	
Fonction cognitive	174/336 (52 %)	170/339 (50 %)	0,990 (0,790, 1,240)	0,929	
Douleur	201/331 (61 %)	217/336 (65 %)	0,902 (0,731, 1,113)	0,355	
Santé mentale	179/336 (53 %)	184/338 (54 %)	0,842 (0,672, 1,055)	0,134	
Énergie/fatigue	208/328 (63 %)	217/335 (65 %)	0,784 (0,636, 0,966)	0,022*	- 21,6 %
Atteinte de la santé	170/335 (51 %)	191/335 (57 %)	0,807 (0,647, 1,007)	0,057	
Qualité de la vie	199/330 (60 %)	199/333 (60 %)	0,902 (0,727, 1,120)	0,352	
Hospitalisation					
N ^{bre} de patients hospitalisés	166/339 (49 %)	189/330 (57 %)	0,764 (0,610, 0,955)	0,018*	- 23,6 %

Pour ce qui est des sujets retenus au début de l'essai (*intent-to-treat*), l'incidence cumulative sur un an de la bactériémie à MAC était de 5,0 % chez les patients qui, après répartition aléatoire, ont reçu de la clarithromycine et de 19,4 % chez ceux qui ont reçu le placebo (Tableau 21). Bien que seulement 19 patients sur les 341 qui ont pris la clarithromycine aient présenté une infection à MAC, onze de ces 19 patients présentaient une résistance à la clarithromycine. Chez les patients présentant une bactériémie à MAC résistante, le nombre médian des CD₄ au départ était de 10 cellules/mm³ (plage : de 2 à 25 cellules/mm³). Il existe actuellement peu d'information sur l'évolution clinique et la réponse au traitement des patients atteints d'une bactériémie à MAC résistante. Chez les huit patients qui ont reçu la clarithromycine et ont présenté une bactériémie à MAC sensible, le nombre médian des CD₄ au départ était de 25 cellules/mm³ (plage : de 10 à 80 cellules/mm³). Par comparaison, 53 patients sur les 341 qui ont reçu le placebo ont présenté une infection à MAC; aucun des isolats n'était résistant à la clarithromycine. Le nombre médian des CD₄ au départ chez ces patients était de 15 cellules/mm³.

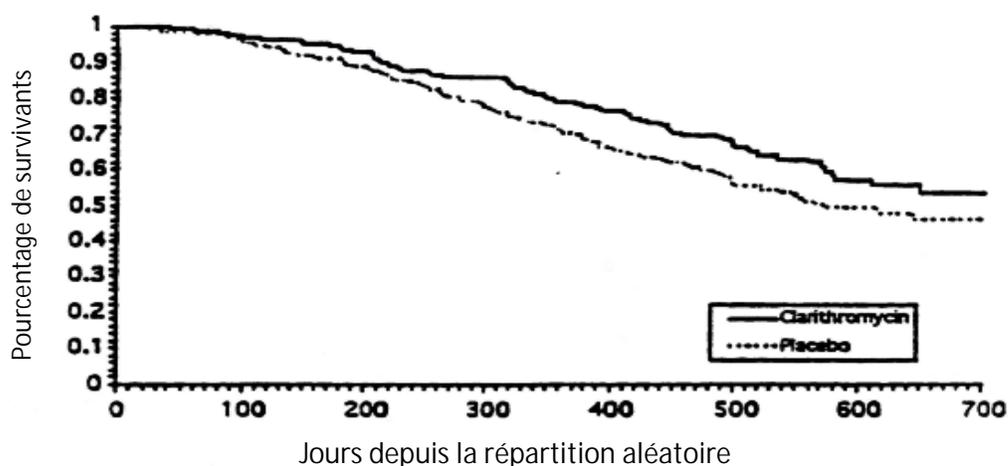


Figure 5 : Survie de tous les patients adultes immunodéprimés ayant reçu, après répartition aléatoire, de la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe *M. avium*

Tableau 27 - Incidence cumulative de la bactériémie à MAC et de la mortalité chez des patients adultes immunodéprimés ayant reçu un traitement en prophylaxie contre le complexe *M. avium*

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

* D'après les estimations de Kaplan-Meier

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

Traitement des infections mycobactériennes :

Trois études ont été conçues (Tableau 28) de façon à évaluer les paramètres suivants :

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

Tableau 28 – Résumé des aspects démographiques et organisation des études sur l'efficacité de la clarithromycine dans le traitement des infections mycobactériennes

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)
500	Double insu, répartition aléatoire	500 mg b.i.d. 1 000 mg b.i.d. 2000 mg b.i.d.	Sida selon les critères du CDC et CD ₄ < 100 cellules/ μ L (n = 154)	Adulte
577	Ouverte*	500 mg b.i.d. 1 000 mg b.i.d.	Sida selon les critères du CDC et CD ₄ < 100 cellules/ μ L (n = 469)	Adulte
521	Chez des enfants	3,75 mg/kg b.i.d. 7,5 mg/kg b.i.d. 15 mg/kg b.i.d.	Sida selon les critères du CDC et CD ₄ < 100 cellules/ μ L (n = 25)	1-20 mois
* à des fins humanitaires. Légende : b.i.d. = deux fois par jour				

Les résultats de l'étude 500 apparaissent plus bas. Les résultats de l'étude 577 sont semblables à ceux de l'étude 500. Enfin, les résultats obtenus avec la dose de 7,5 mg/kg deux fois par jour de l'étude portant sur des enfants étaient comparables à ceux du schéma de 500 mg deux fois par jour chez les adultes.

Bactériémie à MAC :

On a observé des diminutions de la bactériémie à MAC ou l'obtention de cultures sanguines négatives chez la majorité des patients dans tous les groupes. Les réductions moyennes des unités formant colonies (UFC) apparaissent plus bas. Le tableau comprend également les résultats d'une étude distincte comportant quatre médicaments (ciprofloxacine, éthambutol, rifampicine et clofazimine). Comme les populations de patients et les procédures peuvent différer d'une étude à l'autre, on ne doit établir de comparaisons entre les résultats obtenus avec la clarithromycine et ceux du traitement d'association qu'avec prudence (Tableau 23).

Tableau 29 - Réductions moyennes des UFC (unités logarithmiques) à partir des valeurs de départ (après 4 semaines de traitement)

500 mg b.i.d.	1000 mg b.i.d.	2000 mg b.i.d.	Étude distincte comportant quatre médicaments
(N=35)	(N=32)	(N=26)	(N=24)
1,5	2,3	2,3	1,4
Légende : b.i.d. = deux fois par jour			

Bien que les doses de 1 000 mg et de 2 000 mg deux fois par jour aient procuré une maîtrise significativement supérieure de la bactériémie au cours des quatre premières semaines de traitement, on n'a observé aucune différence significative par la suite. Le pourcentage des patients dont les cultures sanguines ont révélé la disparition de la bactérie, comme a permis de le constater l'obtention d'au moins une culture sanguine négative au cours du traitement en aiguë, s'élevait à 61 % (30 patients

sur 49) dans le groupe 500 mg deux fois par jour et à 59 % (29 patients sur 49) et à 52 % (25 patients sur 48) dans les groupes 1 000 et 2 000 mg deux fois par jour, respectivement. Le pourcentage des patients qui ont présenté des cultures sanguines négatives à au moins deux reprises au cours du traitement en aiguë et qui se sont maintenues jusqu'au jour 84 de l'étude était de 25 % (12 patients sur 49) dans les groupes 500 et 1000 mg deux fois par jour et de 8 % (quatre patients sur 48) dans le groupe 2 000 mg deux fois par jour. Au jour 84, 23 % (11 patients sur 49), 37 % (18 patients sur 49) et 56 % (27 patients sur 48) des patients étaient décédés ou n'avaient pas terminé l'étude, tandis que 14 % (sept patients sur 49), 12 % (six patients sur 49) et 13 % (six patients sur 48) des patients avaient rechuté dans les groupes 500, 1 000 et 2 000 mg deux fois par jour, respectivement. La CMI de tous les isolats, établie avant le traitement était < 8 mcg/mL. La rechute était presque toujours accompagnée d'une augmentation de la CMI. Le délai médian avant l'obtention d'une première culture négative était de 54, de 41 et de 29 jours dans les groupes 500, 1 000 et 2 000 mg deux fois par jour, respectivement.

Infection disséminée à MAC significative sur le plan clinique :

Parmi les patients qui souffraient de sueurs nocturnes avant le traitement, 84 % d'entre eux ont bénéficié de la disparition ou du soulagement de ce symptôme à un moment ou à un autre au cours des 12 semaines du traitement par la clarithromycine aux doses de 500 à 2 000 mg deux fois par jour. De même, 77 % des patients ont signalé la disparition ou la diminution de la fièvre à un moment ou à un autre au cours du traitement. Les taux de réponse des signes cliniques de l'infection à MAC apparaissent au Tableau 30.

Tableau 30 - Taux de réponse des signes cliniques de l'infection à MAC

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

Légende : b.i.d. = deux fois par jour

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

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

Survie :

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

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

Otite moyenne :

Dans le cadre d'une étude clinique (317) comparative portant sur l'otite moyenne aiguë effectuée aux États-Unis, où l'on a observé des taux significatifs de souches productrices de β -lactamases, la clarithromycine a été comparée à une céphalosporine orale. On a procédé, chez un petit nombre de patients, à des cultures biologiques au moment de la visite prétraitement. Le tableau 32 présente les résultats cliniques escomptés en matière de suppression bactérienne et de guérison clinique (c'est-à-dire de réussite clinique). Un résumé des données démographiques et de l'organisation de cette étude, ainsi que deux autres études, apparaît dans le tableau ci-dessous.

Tableau 31 – Résumé des Aspects démographiques et organisation des études - Études américaines sur l'otite moyenne aiguë - Clarithromycine *versus* une céphalosporine orale

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)
317	Phase III, simple insu (à l'insu des chercheurs), répartition aléatoire, multicentrique	Clarithromycine en suspension 7,5 mg/kg/dose (max. 500 mg) b.i.d.	379 patients	Clarithromycine : 3,8 (de 0 à 13 ans) Céfaclor : 4,0 (de 0 à 12 ans)
		Céfaclor en suspension 20 mg/kg (max. 100 mg q.d.) b.i.d.		
		orale 10 jours		
497	Phase III, simple insu (à l'insu des chercheurs), répartition aléatoire, multicentrique	Clarithromycine en suspension 7,5 mg/kg/dose (max. 500 mg) b.i.d.	433	Clarithromycine : 3,5 (de 0 à 12 ans) Augmentin : 3,3 (de 0 à 12 ans)
		Augmentin® en suspension 13,3 mg/kg/dose d'amoxicilline (max. 500 mg) toutes les 8 heures		
		orale 10 jours		
649	Phase III, simple insu (à l'insu des chercheurs), répartition aléatoire, multicentrique	Clarithromycine en suspension 7,5 mg/kg/dose (max. 500 mg) b.i.d.	312	Clarithromycine : 3,1 (de 6 mois à 12 ans) Augmentin : 3,5 (de 6 mois à 12 ans)
		Augmentin en suspension 13,3 mg/kg/dose d'amoxicilline (max. 500 mg) toutes les 8 heures		
		Orale 10 jours		

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

Tableau 32 - Étude américaine sur l'otite moyenne aiguë - Clarithromycine *versus* une céphalosporine orale

Pathogène	Résultats en matière d'efficacité
<i>S. pneumoniae</i>	Taux de réussite de la clarithromycine, 13/15 (87 %), témoin 4/5
<i>H. influenzae</i> *	Taux de réussite de la clarithromycine, 10/14 (71 %), témoin 3/4
<i>M. catarrhalis</i>	Taux de réussite de la clarithromycine, 4/5, témoin 1/1
<i>S. pyogenes</i>	Taux de réussite de la clarithromycine, 3/3, témoin 0/1
Résultat global	Taux de réussite de la clarithromycine, 30/37 (81 %), témoin 8/11 (73 %)
* Aucun des isolats de <i>H. influenzae</i> obtenus avant le traitement n'était résistant à la clarithromycine; 6 % d'entre eux étaient résistants au produit témoin.	

L'incidence des effets secondaires chez tous les patients traités, principalement la diarrhée (15 % vs 38 %) et l'érythème fessier du nourrisson (3 % vs 11 %) chez les jeunes enfants, était cliniquement ou statistiquement inférieure dans le groupe clarithromycine par rapport au groupe témoin.

Au cours de deux autres études cliniques comparatives portant sur l'otite moyenne aiguë effectuées aux États-Unis, où l'on a observé des taux significatifs de souches productrices de β -lactamases, la clarithromycine a été comparée à un antibactérien oral renfermant un inhibiteur spécifique des β -lactamases.

Dans le cas des patients chez lesquels on a effectué des cultures biologiques au moment de la visite prétraitement, les résultats cliniques escomptés en matière de suppression bactérienne et de guérison clinique (c'est-à-dire de réussite clinique) apparaissent au tableau 34.

Tableau 33 - Deux études américaines sur l'otite moyenne aiguë - Clarithromycine *versus* une association antibactérien/inhibiteur des β -lactamases

Pathogène	Résultats en matière d'efficacité
<i>S. pneumoniae</i>	Taux de réussite de la clarithromycine, 43/51 (84 %), témoin 55/56 (98 %)
<i>H. influenzae</i> *	Taux de réussite de la clarithromycine, 36/45 (80 %), témoin 31/33 (94 %)
<i>M. catarrhalis</i>	Taux de réussite de la clarithromycine, 9/10 (90 %), témoin 6/6
<i>S. pyogenes</i>	Taux de réussite de la clarithromycine, 3/3, témoin 5/5
Résultat global	Taux de réussite de la clarithromycine, 91/109 (83 %), témoin 97/100 (97 %)
* De tous les isolats de <i>H. influenzae</i> obtenus avant le traitement, 3 % étaient résistants à la clarithromycine, et 10 %, au produit témoin.	

L'incidence des effets secondaires chez tous les patients traités, principalement la diarrhée et les vomissements, n'était pas différente pour l'un ou l'autre des produits, que ce soit sur le plan clinique ou statistique.

On doit procéder aux cultures et aux épreuves de sensibilité nécessaires avant d'instituer le traitement afin de connaître les microorganismes responsables de l'infection ainsi que leur sensibilité à la clarithromycine. Toutefois, on peut commencer à administrer la clarithromycine avant de connaître les résultats de ces épreuves; cependant, il faudra peut-être modifier le traitement sur réception des résultats ou en l'absence d'une amélioration clinique.

Éradication de *Helicobacter pylori*

Trithérapie : BIAXIN BID®/oméprazole/amoxicilline

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

Le résumé de l'organisation de l'étude se trouve au tableau 34.

Tableau 34 - Résumé de l'organisation de l'étude - Efficacité de la clarithromycine – Éradication de *H. pylori* – Trithérapie

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)
183	Phase III, répartition aléatoire, double insu, multicentrique	<u>Traitement 1</u> Clarithromycine : 500 mg b.id. Oméprazole : 20 mg q.d. Amoxicilline : 1 000 mg b.i.d.	267 patients	18 à 75 ans
		<u>Traitement 2</u> Clarithromycine : 500 mg b.id. Oméprazole : 40 mg q.d.		
		orale <u>Traitement 1</u> : 10 jours <u>Traitement 2</u> : 14 jours		
Légende : b.i.d. = deux fois par jour; q.d. = une fois par jour				

Les taux de cicatrisation des ulcères et les intervalles de confiance à 95 % correspondants se trouvent au Tableau 35.

Tableau 35 - Taux de cicatrisation de l'ulcère [IC à 95 %] à la visite de suivi (4 à 6 semaines)

Sous-groupe de patients	Clarithromycine + oméprazole + amoxicilline	Clarithromycine + oméprazole	Valeur de <i>p</i>
Évaluables sur le plan clinique	93 % (118/127) [87,0, 96,7]	91 % (104/114) [84,5, 95,7]	0,641
Étude n° 1 (patients retenus au début de l'étude)	93 % (122/131) [87,4, 96,8]	92 % (111/121) [85,3, 96,0]	0,812
Étude n° 2 (patients retenus au début de l'étude)	90 % (122/136) [83,3, 94,3]	85 % (111/130) [78,1, 91,0]	0,353
<p>Un ulcère se définit comme un cratère dont la profondeur est apparente, circonscrit dans la muqueuse duodénale, mesurant de 5 à 25 mm dans sa partie la plus large et recouvert d'un exsudat.</p> <p>L'ulcère duodénal a été objectivé par endoscopie, et l'infection de départ à <i>H. pylori</i> se définit comme au moins deux tests positifs sur trois (test au ¹³C de détection de l'urée dans l'haleine, CLOtest®, histologie et culture).</p> <p>L'éradication de <i>H. pylori</i> quatre à six semaines après le traitement se définit comme au moins deux tests négatifs sur trois (test au ¹³C de détection de l'urée dans l'haleine, CLOtest®, histologie et biopsie gastrique pour culture).</p> <p>Étude n° 1 (patients retenus au début de l'étude) : ont été exclus les patients dont l'infection à <i>H. pylori</i> n'avait pas été confirmée avant le traitement, les patients qui n'avaient pas d'ulcère duodénal avant le traitement et les patients qui ne revenaient pas pour une visite donnée ou qui ne faisaient pas faire un test donné (p. ex., endoscopie).</p> <p>Étude n° 2 (patients retenus au début de l'étude) : ont été exclus les patients dont l'infection à <i>H. pylori</i> n'avait pas été confirmée avant le traitement et les patients qui n'avaient pas d'ulcère duodénal avant le traitement, mais ont été inclus dans les échecs du traitement les patients qui ne revenaient pas pour une visite donnée ou qui ne faisaient pas faire un test donné (p. ex., endoscopie).</p>			

Les taux d'éradication de *H. pylori* et les intervalles de confiance à 95 % correspondants se trouvent au tableau 36.

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

Tableau 36 - Taux global d'éradication [IC à 95 %] à la visite de suivi (4 à 6 semaines)

	Clarithromycine + oméprazole + amoxicilline	Clarithromycine + oméprazole	Valeur de <i>p</i>
Évaluables sur le plan bactériologique	91 % (115/127) [84,1, 95,0]	59 % (68/115) [49,6, 68,2]	< 0,001
Étude n° 1 (patients retenus au début de l'étude) :	90 % (120/133) [83,9, 94,7]	60 % (72/120) [50,7, 68,8]	< 0,001
Étude n° 2 (patients retenus au début de l'étude) :	88 % (120/136) [81,6, 93,1]	55 % (72/130) [46,4, 64,1]	< 0,001
<ul style="list-style-type: none"> • Un ulcère se définit comme un cratère dont la profondeur est apparente, circonscrit dans la muqueuse duodénale, mesurant de 5 à 25 mm dans sa partie la plus large et recouvert d'un exsudat. • L'ulcère duodénal a été objectivé par endoscopie, et l'infection de départ à <i>H. pylori</i> se définit comme au moins deux tests positifs sur trois (test au ¹³C de détection de l'urée dans l'haleine, CLOtest®, histologie et culture). • L'éradication de <i>H. pylori</i> quatre à six semaines après le traitement se définit comme au moins deux tests négatifs sur trois (test au ¹³C de détection de l'urée dans l'haleine, CLOtest®, histologie et biopsie gastrique pour culture). <p>Étude n° 1 (patients retenus au début de l'étude) : ont été exclus les patients dont l'infection à <i>H. pylori</i> n'avait pas été confirmée avant le traitement, les patients qui n'avaient pas d'ulcère duodénal avant le traitement et les patients qui ne revenaient pas pour une visite donnée ou qui ne faisaient pas faire un test donné (p. ex., endoscopie).</p> <p>Étude n° 2 (patients retenus au début de l'étude) : ont été exclus les patients dont l'infection à <i>H. pylori</i> n'avait pas été confirmée avant le traitement et les patients qui n'avaient pas d'ulcère duodénal avant le traitement, mais ont été inclus dans les échecs du traitement les patients qui ne revenaient pas pour une visite donnée ou qui ne faisaient pas faire un test donné (p. ex., endoscopie).</p>			

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

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

Étude ouverte, sans répartition aléatoire et indépendante

Dans une étude ouverte, sans répartition aléatoire et indépendante, des patients présentant une infection à *H. pylori* ont reçu un traitement d'éradication consistant en clarithromycine à 500 mg deux fois par jour en association avec l'amoxicilline à 1000 mg deux fois par jour et l'oméprazole à 20 mg une fois par jour (groupe A) ou l'oméprazole à 20 mg deux fois par jour (groupe B) pendant sept

jours. Chez les patients qui n'avaient pas reçu auparavant un traitement contre *H. pylori*, le taux d'éradication de la bactérie était de 86 % (IC à 95 % : 69-95) dans le groupe A et de 75 % IC à 95 % : 62-85) dans le groupe B; la différence n'était pas significative sur le plan statistique.

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

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

BIAXIN® BID :

Biodisponibilité relative de la clarithromycine en comprimés enrobés (nouvelle composition) et de la clarithromycine en comprimés enrobés (formule originale)

Un nouveau comprimé à 500 mg de BIAXIN BID® a été mis au point. Le nouveau comprimé ovoïde, lisse et enrobé est légèrement plus petit que le comprimé original. Les résultats d'une étude de bioéquivalence comparative des deux comprimés BIAXIN BID® figurent au tableau 38, et l'effet de la nourriture sur le nouveau comprimé figure au tableau 39. Le résumé des données démographiques et de l'organisation de l'étude figure au tableau 37.

Tableau 37 - Résumé des données démographiques et conception de l'étude

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)
747	Phase I, dose unique, ouverte, répartition aléatoire, croisée avec quatre périodes de permutation chez des volontaires sains à jeun et non à jeun	Comprimés de clarithromycine à 500 mg (nouveau comprimé) à dose unique	56*	34,6 (19 à 49)
Comprimés de clarithromycine à 500 mg (comprimé original) à dose unique				
orale				
		Dose unique pendant chacune des quatre périodes		
* 54 patients ont terminé l'étude				

Tableau 38-- Biodisponibilité comparée de doses uniques de clarithromycine – BIAVIN BID® 500 mg (nouveau comprimé) vs BIAVIN BID® 500 mg (comprimé original), sujets à jeun

Paramètre	Moyenne arithmétique (% CV)		Biodisponibilité relative	
	BIAVIN BID® (À l'étude) Comprimé enrobé à 500 mg (Nouveau comprimé)	BIAVIN BID® (Référence) Comprimé enrobé à 500 mg (Comprimé original)	Estimation ponctuelle (%) ⁺	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg x h/mL)	16,3 (30)	16,9 (36)	99,5	92,5 – 107,1
ASC _∞ (mcg x h/mL)	17,8 (38)	17,6 (34)	101,7	94,2 – 109,8
C _{max} (mcg/mL)	2,38 (36)	2,39 (41)	103,2	93,0 – 114,5
T _{max} (h)	1,9 (41)	2,4 (90)	--	--
t _{1/2} (h)	5,9 (150)	5,0 (33)	--	--

+ Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes.

Tableau 39 - Données sur les effets de la nourriture sur la clarithromycine – BIAVIN BID® 500 mg (nouveau comprimé), sujets non à jeun (repas riche en lipides) versus sujets à jeun

Paramètre	Moyenne arithmétique (% CV)		Biodisponibilité relative	
	BIAVIN BID® Comprimé enrobé à 500 mg (Nouveau comprimé) Repas riche en lipides	BIAVIN BID® Comprimé enrobé à 500 mg (Nouveau comprimé) À jeun	Estimation ponctuelle (%) ⁺	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg x h/mL)	16,8 (36)	16,3 (30)	100,1	91,7 – 109,2
ASC _∞ (mcg x h/mL)	17,3 (36)	17,8 (38)	95,8	87,4 – 104,9
C _{max} (mcg/mL)	2,98 (38)	2,38 (36)	123,6	109,3 – 139,9
T _{max} (h)	2,5 (40)	1,9 (41)	--	--
t _{1/2} (h)	4,4 (18)	5,9 (150)	--	--

+ Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes.

Parce que les valeurs des intervalles de confiance à 90 % (IC à 90 %) pour la C_{max} et l'ASC au tableau 38 se situent dans la plage de 80 à 125 %, le nouveau comprimé et le comprimé original sont bioéquivalents lorsqu'ils sont administrés à jeun.

Lorsque les comprimés sont administrés à des sujets non à jeun (repas riche en lipides), la C_{max} du nouveau comprimé est légèrement plus élevée que lors de l'administration à jeun et la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % (139,9 %) est supérieure à 125 %. Cependant, les valeurs de l'ASC à jeun et non à jeun sont bioéquivalentes (les valeurs des IC à 90 % pour l'ASC au tableau 39 se situent dans la plage de 80 à 125 %). Comme le comprimé original, le nouveau comprimé BIAVIN BID® peut être pris sans égard aux repas.

BIAXIN®:

Biodisponibilité relative de la clarithromycine pour suspension buvable et de la clarithromycine en comprimés

Les concentrations plasmatiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine à la suite de l'administration d'une dose orale unique de 250 mg de clarithromycine sous forme de granulés pour suspension ou de comprimés à 250 mg à libération immédiate ont été étudiées chez 22 adultes volontaires de sexe masculin et en bonne santé. Chaque participant a reçu la clarithromycine sous forme de trois schémas posologiques :

Schéma A : 250 mg (10 mL) de suspension orale, sujets non à jeun (30 minutes après le début du petit déjeuner);

Schéma B : 250 mg (10 mL) de suspension orale, sujets à jeun (deux heures avant le petit déjeuner après un jeûne d'au moins 12 heures depuis la veille);

Schéma C : comprimé à 250 mg à libération immédiate, sujets à jeun (deux heures avant le petit déjeuner après un jeûne d'au moins 12 heures depuis la veille).

Les concentrations plasmatiques moyennes de la clarithromycine et de la 14-OH clarithromycine sont présentées à la Figure 6.

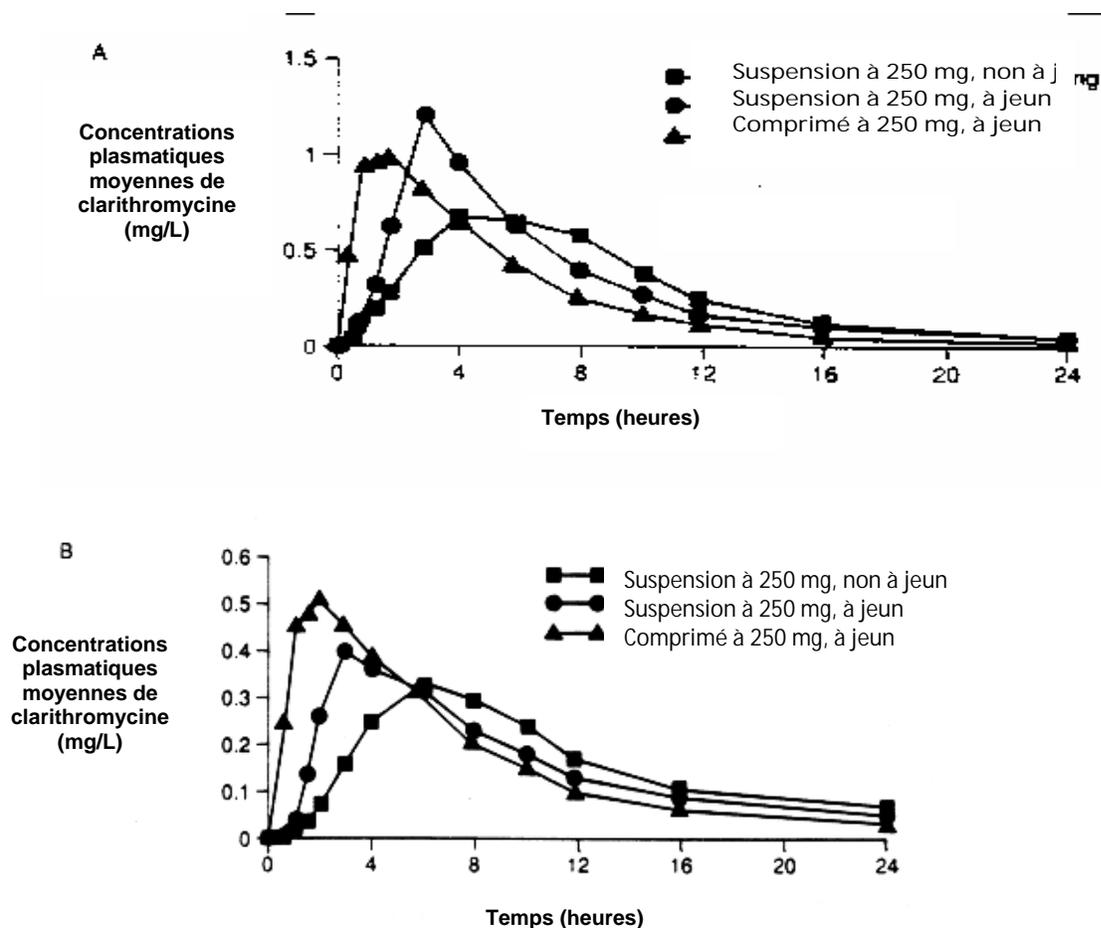


Figure 6 : Concentrations plasmatiques moyennes de clarithromycine (A) et de 14-OH-clarithromycine (B) en fonction du temps après l'administration par voie orale de 250 mg de clarithromycine

Les paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine sont résumés au tableau 40.

Tableau 40 - Biodisponibilité comparées de doses uniques de clarithromycine – BIAXIN® (clarithromycine pour suspension buvable) vs BIAXIN BID® à 250 mg (comprimé à libération immédiate) chez des sujets à jeun et effet de la nourriture sur la biodisponibilité de BIAXIN® (clarithromycine pour suspension buvable)

Paramètre	Moyenne arithmétique (% CV)			Biodisponibilité relative	
	Suspension Non à jeun Schéma A	Suspension À jeun Schéma B	Comprimé À jeun Schéma C	Estimation ponctuelle (%) ⁺	Intervalle de confiance à 90 %
Clarithromycine					
ASC _t (mcg • h/mL)	6,52 (57)	7,23 (35)	6,33 (36)	A vs B : 90,0 B vs C : 114,0	77,5 – 102,4 99,8 – 128,2
C _{max} (mcg/mL)	0,95 (47)	1,24 (29)	1,10 (30)	A vs B : 77,8 B vs C : 112,1	63,8 – 91,8 96,4 – 127,8
T _{max} (h)	5,3 (36)	3,3 (35)	1,7 (36)	--	--
t _{1/2} (h) [*]	3,7	3,7	3,3	--	--
14(R)-hydroxy-clarithromycine					
ASC _t (mcg • h/mL)	4,26 (35)	4,65 (25)	4,92 (29)	A vs B : 91,1 B vs C : 93,9	78,5 – 103,7 82,1 – 105,7
C _{max} (mcg/mL)	0,38 (30)	0,42 (34)	0,55 (32)	A vs B : 90,4 B vs C : 76,1	77,3 – 103,5 66,1 – 86,0
T _{max} (h)	5,8 (27)	3,4 (36)	1,9 (30)	--	--
t _{1/2} (h) [*]	6,7	7,9	6,9	--	--
Schéma A = 250 mg (10 mL) de suspension orale, sujets non à jeun (30 minutes après le début du petit déjeuner)					
Schéma B = 250 mg (10 mL) de suspension orale, sujets à jeun (deux heures avant le petit déjeuner après un jeûne d'au moins 12 heures depuis la veille)					
Schéma C = comprimé à 250 mg à libération immédiate, sujets à jeun (deux heures avant le petit déjeuner après un jeûne d'au moins 12 heures depuis la veille)					
* Moyenne harmonique de la demi-vie.					
+ Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes.					

On peut voir la biodisponibilité relative de la suspension orale par rapport à celle du comprimé en comparant les schémas B et C. La différence dans le T_{max} de la clarithromycine (3,30 ± 1,20 vs 1,70 ± 0,60 h) entre la suspension orale et le comprimé, respectivement, montre que le début et (ou) la vitesse d'absorption de la suspension sont plus lents. On observe une tendance similaire en ce qui concerne le métabolite 14-OH. Dans le cas de la clarithromycine, la C_{max} n'était pas significativement différente d'une présentation à l'autre, mais en ce qui concerne le métabolite 14-OH, la C_{max} après l'administration de la suspension était significativement plus faible qu'après la prise du comprimé. L'importance de l'absorption de la clarithromycine à la suite de la prise de la suspension n'était pas

significativement différente de celle du comprimé, comme on l'a mesuré au moyen de l'ASC. Pour ce qui est du métabolite 14-OH, le comprimé était associé à un degré de formation significativement plus important que la suspension.

La différence dans le T_{max} de la clarithromycine administrée à jeun et non à jeun (schémas A et B) était de $5,30 \pm 1,90$ vs $3,30 \pm 1,20$ h, respectivement; il en était de même pour la 14-OH-clarithromycine ($5,80 \pm 1,60$ vs $3,40 \pm 1,20$ h). Ainsi, le début et (ou) la vitesse d'absorption de la suspension sont ralentis par la présence de nourriture.

Dans le cas de la clarithromycine, la C_{max} était significativement plus élevée chez les sujets à jeun que chez ceux qui ne l'étaient pas. Le degré d'absorption de la clarithromycine et de formation de 14-OH-clarithromycine n'était pas significativement différent, que le sujet ait été à jeun ou non, comme le montre l'ASC.

Les études de doses uniques et de doses multiples chez des volontaires adultes ont établi que la pharmacocinétique de la suspension et des comprimés était comparable.

Biodisponibilité relative de la suspension buvable de clarithromycine (punch aux fruits) et de la suspension buvable de clarithromycine (fruits de la forêt)

Des études à dose unique effectuées chez des volontaires adultes montrent que la biodisponibilité des nouvelles suspensions buvables (125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL) et de la suspension commercialisée précédemment (125 mg/5 mL) est comparable, que les sujets soient ou non à jeun. Les résultats des études de biodisponibilité comparée figurent aux tableaux 41 et 42.

Tableau 41 - Biodisponibilité comparée de doses uniques de clarithromycine – 125 mg/5 mL de la nouvelle préparation de clarithromycine pour suspension buvable (punch aux fruits) vs 125 mg/5 mL de la préparation de référence de clarithromycine pour suspension buvable (fruits de la forêt), sujets à jeun et non à jeun

Paramètre	Moyenne arithmétique (% CV)				Biodisponibilité relative	
	Nouvelle préparation À jeun Schéma A	Préparation de référence À jeun Schéma B	Nouvelle préparation Non à jeun Schéma C	Préparation de référence Non à jeun Schéma D	Estimation ponctuelle (%) ⁺	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (mcg • h/mL)	7,95 (35)	8,28 (39)	7,84 (36)	8,37 (37)	A vs B : 97 C vs D : 93	93 – 102 89 – 99
ASC_{∞} (mcg • h/mL)	8,14 (36)	8,46 (39)	8,05 (37)	8,60 (38)	A vs B : 98 C vs D : 93	93 – 102 89 – 99
C_{max} (mcg/mL)	1,33 (29)	1,35 (39)	1,26 (35)	1,31 (28)	A vs B : 101 C vs D : 95	96 – 107 90 – 102
T_{max} (h)	3,2 (30)	3,3 (30)	4,0 (22)	4,1 (19)	--	--
$t_{1/2}$ (h)	3,8 (17)	3,8 (15)	4,1 (16)	4,1 (15)	--	--
Schéma A = 250 mg de clarithromycine (10 mL de la nouvelle suspension buvable), sujets à jeun Schéma B = 250 mg de clarithromycine (10 mL de la suspension buvable de référence), sujets à jeun. Schéma C = 250 mg de clarithromycine (10 mL de la nouvelle suspension buvable), sujets non à jeun Schéma D = 250 mg de clarithromycine (10 mL de la suspension buvable de référence), sujets non à jeun + Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes						

Tableau 42 - Biodisponibilité comparée de doses uniques de clarithromycine – 250 mg/5 mL de la nouvelle préparation de clarithromycine pour suspension buvable (punch aux fruits) vs 125 mg/5 mL de la préparation de référence de clarithromycine pour suspension buvable (fruits de la forêt), sujets à jeun et non à jeun

Paramètre	Moyenne arithmétique (% CV)				Biodisponibilité relative	
	Nouvelle préparation À jeun Schéma A	Préparation de référence À jeun Schéma B	Nouvelle préparation Non à jeun Schéma C	Préparation de référence Non à jeun Schéma D	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (mcg • h/mL)	9,87 (32)	9,62 (32)	9,52 (30)	9,57 (32)	A vs B : 103 C vs D : 100	99 – 108 95 – 105
ASC_∞ (mcg • h/mL)	10,15 (32)	9,88 (33)	9,88 (31)	9,93 (33)	A vs B : 103 C vs D : 100	99 – 108 96 – 105
C_{max} (mcg/mL)	1,56 (29)	1,53 (27)	1,45 (22)	1,44 (26)	A vs B : 102 C vs D : 102	95 – 109 96 – 109
T_{max} (h)	3,6 (32)	3,4 (28)	4,2 (18)	4,1 (19)	--	--
$t_{1/2}$ (h)	4,0 (17)	4,0 (16)	4,3 (17)	4,3 (18)	--	--
Schéma A = 250 mg de clarithromycine (10 mL de la nouvelle suspension buvable), sujets à jeun Schéma B = 250 mg de clarithromycine (10 mL de la suspension buvable de référence), sujets à jeun. Schéma C = 250 mg de clarithromycine (10 mL de la nouvelle suspension buvable), sujets non à jeun Schéma D = 250 mg de clarithromycine (10 mL de la suspension buvable de référence), sujets non à jeun + Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes.						

15 MICROBIOLOGIE

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

La clarithromycine est active *in vitro* contre divers microorganismes gram-positifs et gram-négatifs aérobies et anaérobies ainsi que contre la plupart des microorganismes du complexe *Mycobacterium avium* (MAC). Le résumé de l'activité *in vitro* de ce médicament se trouve au tableau 43.

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

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

La gamme des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine ainsi que les CMI nécessaires pour inhiber 50 % (CMI₅₀) et 90 % (CMI₉₀) des bactéries se trouvent aux tableaux 44 et 45. La production de β -lactamases ne devrait pas avoir d'effet sur l'activité de la clarithromycine.

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

Les données *in vitro* indiquent que les entérobactéries, les *Pseudomonas* et les autres bacilles gram-négatifs qui ne fermentent pas le lactose ne sont pas sensibles à la clarithromycine.

La clarithromycine s'est avérée active contre la plupart des souches des micro-organismes, suivants, tant *in vitro* qu'en présence d'infections cliniques : [\(Voir 1 INDICATIONS\)](#).

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

Les données *in vitro* qui suivent sont disponibles, mais leur portée clinique est inconnue. La clarithromycine fait preuve d'activité *in vitro* contre la plupart des souches des microorganismes mentionnés ci-dessous; toutefois, son innocuité et son efficacité dans le traitement d'infections cliniques causées par ces microorganismes n'ont pas été établies dans le cadre d'études cliniques adéquates et rigoureusement contrôlées ([Voir 15 MICROBIOLOGY](#), Tableaux 43-44 ci-dessous) :

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

Tableau 43 - Sensibilité* *in vitro* des souches de bactéries gram-positives et gram-négatives à la clarithromycine

Microorganismes	Nombres de souches	Cumulative % of Strains Inhibited at MIC (mg/L)											
		.031	.062	.125	.250	.500	1.00	2.00	4.00	8.00	16.0	32.0	64.0
<u>Gram positifs</u>													
<i>Staphylococcus aureus</i> (résistantes à la méthicilline)	25	-	4	4	8	8	12	12	12	12	12	12	100
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibles à la méthicilline)	126	-	20	75	84	86	87	87	87	88	88	88	100
Toutes <i>Staphylococcus aureus</i>	151	-	17	63	72	73	74	74	74	75	75	75	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	59	-	18	37	42	44	45	47	50	50	54	54	100
Autres souches <i>Staphylococcus</i> à coagulase négative	27	-	14	44	44	48	48	48	55	55	59	59	100
<i>Streptococcus pyogenes</i> (GrA)	48	89	91	93	97	97	97	100	-	-	-	-	-
<i>Enterococcus</i>	97	1	4	8	25	59	61	63	63	64	64	68	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	26	38	84	84	84	100	-	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus agalactiae</i> (GrB)	41	95	95	95	95	95	97	100	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i>	15	86	86	86	93	93	93	93	93	93	93	93	100
Autres souches <i>Streptococcus</i> β-hémolytiques	19	78	78	78	84	84	84	89	89	94	94	94	100
Espèces <i>Corynebacterium</i>	11	27	45	54	63	63	63	81	81	90	100	-	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	7	28	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<u>Gram négatifs</u>													
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	39	23	35	64	100	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	56	3	3	3	7	16	37	80	100	-	-	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	6	-	33	50	83	100	-	-	-	-	-	-	-
Espèces <i>Campylobacter</i>	30	-	10	10	43	80	93	100	-	-	-	-	-

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

Tableau 44 - Sensibilité *in vitro* de différentes bactéries à la clarithromycine

Microorganismes	Nombre de souches	CMI (mg/L)		
		Range	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> (sensibles à la méthicilline)	20	0,06-0,25	0,17	0,24
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10	≤0,06	≤0,06	≤0,06
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	49	0,004-0,025	0,016	0,031
<i>Helicobacter pylori</i> †	13	0,03-0,06	0,03	0,03

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

Tableau 45 - Sensibilité *in vitro* de différentes bactéries à la 14-OH-clarithromycine

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

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

La figure 7 illustre la cinétique de la destruction de *H. pylori* par la clarithromycine et son métabolite, la 14-OH-clarithromycine, à 8 CMI et au pH de 8,0; la Figure 8 illustre la cinétique de la destruction de *H. pylori* par la clarithromycine et l'amoxicilline au pH de 6,5.

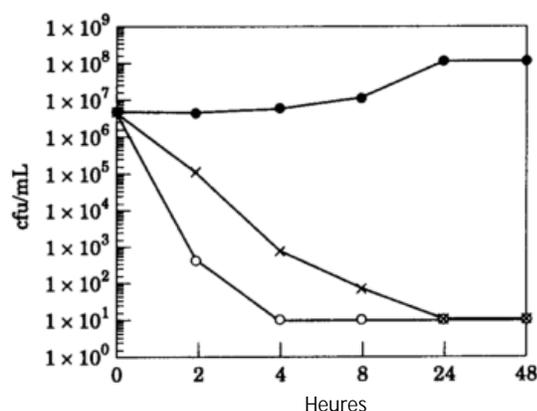


Figure 7 : Cinétique de la destruction de la souche 2597 de *H. pylori* par la clarithromycine et son métabolite, la 14-OH-clarithromycine, à 8 CMI et au pH de 8,0. On a inoculé dans un ballon des bactéries de cette souche en vue de produire un inoculum de départ de 10^6 unités formant colonies (ufc)/mL environ. On a ensuite incubé le ballon dans une bonbonne dans des conditions anaérobies en présence de CampyPak® et on a agité doucement le tout à une température de 37 °C. On a fait le compte des colonies à 0, à 2, à 4, à 8, à 24 et à 48 h dans une solution physiologique après 72 h d'incubation. ● aucun antimicrobien; O = clarithromycine (0,12 mg/L); x = 14-OH-clarithromycine (0,24 mg/L)

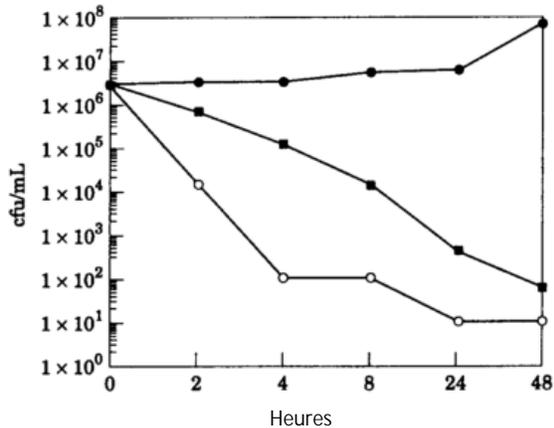


Figure 8 : Cinétique de la destruction de la souche 2597 de *H. pylori* par la clarithromycine et l'amoxicilline au pH de 6,5. On a fait le compte des colonies à 0, à 2, à 4, à 8, à 24 et à 48 h dans une solution physiologique après 72 h d'incubation. ● = aucun antimicrobien; ○ = clarithromycine (3 mg/L); ■ = amoxicilline (3 mg/L).

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

Épreuves de dilution

On a recours à des méthodes quantitatives pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) d'un antimicrobien. Ces CMI permettent de connaître de façon approximative la sensibilité d'une bactérie à un antimicrobien. Il convient de déterminer les CMI à l'aide d'une méthode normalisée. Les méthodes normalisées se fondent sur la méthode par dilution⁴³ (bouillon de culture ou gélose) ou sur une méthode équivalente utilisant un inoculum et de la clarithromycine en poudre à des concentrations normalisées.

On doit interpréter les résultats de l'antibiogramme standard (effectué à l'aide d'un disque de 15 mcg de clarithromycine) et des épreuves de dilution conformément aux critères du tableau 46.

Tableau 46 - Critères d'interprétation de l'antibiogramme standard et des épreuves de dilution, à l'exception de *H. influenzae* et de *H. pylori*

	Diamètre de la zone (mm)	Corrélation avec la CMI appropriée (mg/L)
Sensible	≥ 18	≤ 2
Limite*	de 14 à 17	4
Résistant	≤ 13	≥ 8
* Indique que les résultats de l'antibiogramme sont équivoques; par conséquent, il peut être indiqué de procéder à l'épreuve de dilution. Nota : Ces critères et la définition respectent les normes du NCCLS. Documents M2-A6 ⁴⁴ et M100-S8 ⁴⁵ .		

On doit interpréter les résultats de l'antibiogramme standard (effectué à l'aide d'un disque de 15 mcg de clarithromycine) contre *H. influenzae* conformément aux critères du tableau 47.

Tableau 47 - Critères d'interprétation de l'antibiogramme standard et des épreuves de dilution contre *H. influenzae*.

	Diamètre de la zone (mm)	Corrélation avec la CMI appropriée (mg/L)
Sensible	≥ 13	≤ 8
Limite*	de 11 à 12	16
Résistant	≤ 10	≥ 32
* Indique que les résultats de l'antibiogramme sont équivoques; par conséquent, il peut être indiqué de procéder à l'épreuve de dilution.		
Nota : D'après les lignes directrices révisées (1997 et 1998) du NCCLS, le diamètre de la zone et la CMI reflètent l'activité de la molécule mère et du métabolite 14-OH.		

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

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

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

Épreuves de diffusion

Les méthodes quantitatives qui demandent la mesure du diamètre de la zone d'inhibition permettent également de connaître de façon approximative la sensibilité d'une bactérie à un antimicrobien. Une telle méthode normalisée⁴⁴ demande l'utilisation d'un inoculum à concentrations normalisées. On utilise alors des disques de papier imprégnés de clarithromycine à 15 mcg pour évaluer la sensibilité du microorganisme à la clarithromycine.

Il convient d'interpréter les résultats de l'antibiogramme standard (effectué à l'aide d'un disque de 15 mcg de clarithromycine) conformément aux critères du tableau 46.

Épreuves de dilution normalisées

Les épreuves de sensibilité normalisées exigent l'utilisation de microorganismes témoins cultivés en laboratoire en vue du contrôle des aspects techniques de la procédure. La poudre de clarithromycine standard doit donner les résultats apparaissant au tableau 48 pour *S. aureus* et *H. influenzae*.

Tableau 48 - CMI de la poudre de clarithromycine standard

Microorganismes	CMI (mcg/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

Comme c'est le cas des épreuves de dilution normalisées, les épreuves de diffusion normalisées exigent l'utilisation de microorganismes témoins cultivés en laboratoire. Le disque de 15 mcg de clarithromycine doit donner les résultats apparaissant au tableau 49 pour *S. aureus* et *H. influenzae*.

Tableau 49 - Diamètre de la zone d'inhibition avec un disque de 15 mcg de clarithromycine

Microorganismes	Diamètre de la zone (mm)
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	26 à 32
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	11 à 17

Activité *in vitro* de la clarithromycine contre les mycobactéries

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

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

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

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

Épreuves de sensibilité pour le complexe *Mycobacterium avium* (MAC)

Les épreuves de diffusion et de dilution permettant de mesurer la sensibilité des bactéries gram-positives et gram-négatives ne doivent pas servir à déterminer les CMI de la clarithromycine pour les mycobactéries. Les épreuves de sensibilité *in vitro* ainsi que les produits diagnostiques actuellement sur le marché en vue de déterminer les CMI pour les microorganismes du complexe MAC n'ont pas été normalisés ni validés. Les CMI de la clarithromycine seront différentes selon l'épreuve de sensibilité utilisée, la composition et le pH du milieu ainsi que l'ajout de suppléments nutritionnels. Les valeurs

seuils permettant de déterminer si l'isolat clinique de *M. avium* ou de *M. intracellulare* est sensible ou résistant à la clarithromycine n'ont pas encore été déterminées.

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

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

Épreuves de sensibilité pour *Helicobacter pylori*

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

Si l'on utilise la méthode de microdilution dans un bouillon de culture publiée dans Hachem CY *et al.*, 1996 et si l'on utilise les valeurs seuils suivantes, on devrait obtenir une corrélation raisonnable entre les CMI et les résultats cliniques et microbiologiques chez les patients à qui l'on administre l'association clarithromycine-oméprazole (Tableau 50).

Tableau 50 - Épreuve de sensibilité de *H. pylori* chez les patients à qui l'on administre l'association clarithromycine-oméprazole

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

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Clarithromycine en comprimés USP, enrobés

On a étudié la toxicité aiguë de la clarithromycine administrée par différentes voies chez la souris et le rat. La dose létale médiane par voie orale variait entre 2,7 et > 5,0 g/kg. On n'a pas observé de

différence marquée entre les sexes pour ce qui est de la toxicité aiguë (Tableau 51).

Tableau 51 - DL₅₀ aiguës après l'administration de clarithromycine

Espèces	Sexe	Voie	DL ₅₀ (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
Rats	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 USP, enrobés

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

Rat

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

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

Dog

Des chiens ont reçu par voie orale 0, 6,25, 25, 100 ou 400 mg/kg/jour de clarithromycine tous les jours pendant 28 jours. Les chiens traités ont présenté sporadiquement des vomissements. On n'a observé

aucun autre effet secondaire chez les chiens ayant consommé 6,25 mg/kg/jour. Les signes cliniques apparus aux doses plus élevées sont les suivants : selles diarrhéiques, larmolement et conjonctivite.

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

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

Monkey

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

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

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

Toxicité chronique

Clarithromycine en comprimés USP, enrobés

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

À l'autopsie, on a noté une augmentation du poids relatif moyen du foie et des reins à la dose maximale. Il n'y avait pas de changement microscopique dans les reins; mais dans le foie, cependant, on a noté une augmentation liée au sexe et à la dose des hépatocytes multinucléés. Ces effets n'étaient

observés chez les femelles qu'à la dose de 150 mg/kg/jour, mais chez les mâles, ils se présentaient à des doses aussi faibles que 37,5 mg/kg/jour.

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

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

Divers organes avaient subi un gain pondéral, dont le cæcum, les glandes surrénales, le foie et la rate. Les examens histopathologiques ont montré une augmentation des hépatocytes multinucléés, liée au médicament, réversible à l'interruption du traitement et associée à une nécrose minime et localisée du foie chez les deux sexes et aux deux doses les plus élevées. Aucune anomalie n'a été observée dans le 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'études à long terme sur des animaux pour évaluer le pouvoir carcinogène de la clarithromycine.

Mutagénicité

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

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement:

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

Dans des études réalisées sur des singes à qui l'on a donné 150 mg/kg/jour, les taux plasmatiques

étaient trois fois supérieurs à ceux de l'être humain. La clarithromycine, donnée oralement à cette dose, provoquait la perte d'embryons chez le singe. On a attribué cet effet à une toxicité importante du médicament chez les femelles qui recevaient cette dose élevée.

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

Études de toxicologie spéciales :

Néphrotoxicité aiguë

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

Hépatotoxicité

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

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

Toxicité oculaire

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

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

Ototoxicité

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

Toxicité juvénile :

Clarithromycine pour suspension buvable USP

La clarithromycine a été administrée par voie orale chez le rat et la souris trois jours après la naissance, à raison de 20 animaux (10 mâles et 10 femelles) dans les groupes qui recevaient le produit et de 40 animaux (20 mâles et 20 femelles) dans le groupe témoin. Les animaux ont reçu, par gavage, une dose unique de clarithromycine en suspension dans une solution de gomme arabique à 5 %; les animaux témoins ont reçu une solution de gomme arabique à 5 %. La période de récupération a été de 14 jours.

Souris

Les souris ont reçu 714, 857, 1 028, 1 233, 1 480 et 1 776 mg/kg, et les rats, 769, 1 000, 1 300, 1 690, 2 197 et 3 713 mg/kg.

La DL₅₀ (intervalle de confiance à 95 %) chez la souris était de 1 290 mg/kg (de 1 170 à 1 420 mg/kg) chez les mâles et de 1 230 mg/kg (de 1 130 à 1 340 mg/kg) chez les femelles; la différence entre les sexes a été considérée négligeable. La DL₅₀ de la clarithromycine administrée par voie orale chez la souris adulte est d'environ 2 700 mg/kg; la toxicité aiguë était plus marquée chez les jeunes animaux que chez les adultes. La DL₅₀ des antibiotiques du groupe des pénicillines, du groupe des céphalosporines et du groupe des macrolides est habituellement inférieure chez les jeunes que chez les adultes; la clarithromycine a présenté des résultats semblables.

Il s'est produit une baisse du poids corporel, ou une absence d'augmentation du poids, tant chez les mâles que chez les femelles dans chaque groupe de un à quatre, à sept ou à neuf jours après l'administration, mais les modifications de poids par la suite étaient comparables à celles du groupe témoin.

Certains animaux sont décédés de un à sept jours après l'administration. L'état général, le réflexe de succion et les mouvements spontanés étaient réduits chez certaines des souris auxquelles on a administré 1 028 mg/kg ou plus de clarithromycine à partir du jour 1 de l'administration, mais ces modifications sont disparues sept jours après l'administration chez les animaux qui ont survécu à la période d'observation.

L'autopsie des animaux décédés spontanément a révélé la présence d'une coloration rouge foncé des poumons chez plus de la moitié des animaux. Cette découverte laisse supposer que le décès est survenu à la suite d'un affaiblissement secondaire à la diminution du réflexe de succion.

Chez les animaux qu'on a sacrifiés, l'autopsie a révélé une dilatation du bassin du rein chez un mâle du groupe d'animaux qui recevaient 1 028 mg/kg et une hypoplasie rénale chez une femelle du groupe d'animaux qui recevaient 1 233 mg/kg, mais ces découvertes peu habituelles sont considérées fortuites.

Rats

La DL₅₀ (intervalle de confiance à 95 %) chez le rat était de 1 330 mg/kg (de 1 210 à 1 470 mg/kg) pour les mâles et de 1 270 mg/kg (de 1 150 à 1 400 mg/kg) pour les femelles, la différence entre les sexes étant négligeable.

La DL₅₀ du produit administré par voie orale à des rats adultes est d'environ 3 000 mg/kg; la toxicité aiguë était plus marquée chez les jeunes que chez les adultes. La DL₅₀ des antibiotiques du groupe des pénicillines, du groupe des céphalosporines et du groupe des macrolides est habituellement plus faible chez les jeunes que chez les adultes; la clarithromycine a présenté des résultats semblables.

Il s'est produit une baisse du poids corporel, ou une absence d'augmentation du poids, tant chez les mâles que chez les femelles dans chaque groupe de un à quatre ou à sept jours après l'administration, mais les modifications de poids par la suite étaient comparables à celles du groupe témoin.

Certains animaux des deux sexes sont décédés de deux à cinq jours après l'administration. L'état général, le réflexe de succion et les mouvements spontanés étaient réduits chez certains des animaux dès le premier ou le deuxième jour après l'administration; cependant, ces modifications sont disparues 13 jours après l'administration chez les animaux survivants. Dans le groupe témoin, un mâle et une femelle de la même portée ont présenté une diminution du réflexe de succion et des mouvements spontanés 13 jours après l'administration, et la femelle a été dévorée par sa mère 14 jours après l'administration. On estime que ce phénomène est le résultat du décès de tous les autres petits de la portée qui a entraîné une réduction de l'allaitement chez la mère.

L'autopsie des animaux décédés spontanément a révélé la présence d'une coloration rouge foncé des poumons chez 25 % d'entre eux environ. On a remarqué, en outre, une substance rouge noirâtre dans les intestins de quelques mâles et de quelques femelles de chaque groupe qui a reçu 2 197 mg/kg ou plus de clarithromycine, probablement en raison d'une hémorragie d'origine intestinale. En raison de ces phénomènes, on a jugé que les décès étaient secondaires à un affaiblissement provoqué par une diminution du réflexe de succion ou d'une hémorragie intestinale.

Chez les animaux qu'on a sacrifiés, l'autopsie a révélé la présence de côtes noduleuses chez un mâle du groupe témoin. Comme cet animal avait présenté une perte de poids à partir du 11^e jour après l'administration, on considère que ces nodules sont le résultat d'une suppression du développement des côtes associée à un retard de la croissance. Des taches blanches ont été découvertes à la surface du foie des animaux des groupes qui avaient reçu 769 mg/kg et 1 300 mg/kg; de plus, on a observé, chez une femelle du groupe qui recevait 769 mg/kg, une masse faisant saillie à la surface du foie et une adhésion du foie au diaphragme. Étant donné que ces anomalies étaient peu fréquentes et qu'elles n'ont pas été observées chez les animaux décédés pendant la période d'observation, elles sont considérées fortuites.

On a évalué, chez le rat, la toxicité orale aiguë de trois formules de clarithromycine pour enfants, en cours de développement du produit, soit une première avec un complexe carbopol, une deuxième avec enrobage projeté à chaud et une dernière solidifiée par pulvérisation. Cinq mâles et cinq femelles ont reçu une dose orale unique de l'une des trois formules de clarithromycine pour enfants à une concentration de 250 mg/mL. La dose chez tous les rats a été de 20 mL/kg (soit 5 g/kg). À l'exception d'un rat que l'on considère avoir reçu une dose erronée de la dernière formule, aucun des rats n'est décédé, et l'on n'a observé aucun signe de toxicité.

Aucune modification macroscopique sur le plan morphologique n'a été observée au moment où les animaux ont été sacrifiés et autopsiés deux semaines après le traitement.

Les doses supérieures à 5 g/kg ont été jugées excessives; en effet, la dose de 5 g/kg est généralement la dose d'essai la plus élevée pour les substances dont la toxicité est trop faible pour permettre de déterminer la DL minimale. Ainsi, les formules de clarithromycine pour enfants ne sont pas toxiques chez le rat à la dose maximale de 5 g/kg.

Clarithromycine pour suspension buvable USP

Rats

Une étude de toxicité d'une durée de deux semaines a porté sur les granulés de clarithromycine administrés par voie orale à des rats non sevrés. Des rats de la lignée CrI:CD*(SD)BR, qui étaient âgés de cinq jours au moment de l'établissement du traitement, ont reçu, pendant 17 à 20 jours et par

gavage oral, la suspension de clarithromycine (Tableau 52).

Tableau 52 - Étude de toxicité subaiguë sur les granulés de clarithromycine administrés par voie orale à des rats Crl:CD*(SD)BR âgés de cinq jours pendant 17 à 20 jours)

Groupe de traitement	Substance évaluée	Posologie ^a (mg/kg/jour)	Concentration ^b (mg/mL)	Nombre/groupe	
				M	F
T ₀	Excipient ^c	0	0	10	10
T ₁	Granulés de clarithromycine	15	2,46	10	10
T ₂	Granulés de clarithromycine	55	9,02	10	10
T ₃	Granulés de clarithromycine	200	3279	10	10

a Posologie exprimée sous la forme de la base libre
b Exprimée sous la forme de granulés en vrac (puissance de 610 mcg/mg)
c Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) à 0,2 %

Un raton femelle dans le groupe témoin qui ne recevait que l'excipient est décédé le 18^e jour. On a noté une incidence sporadique de taches rougeâtres sur la peau ou d'érythème chez certains animaux du groupe T₃. Les gains de poids moyens, des jours 0 à 17, pour les mâles et les femelles du groupe T₃ étaient environ 20 % et 10 % inférieurs à ceux des mâles et des femelles du groupe T₀, respectivement. On n'a noté aucun effet ophtalmique. Des baisses significatives sur le plan statistique sont survenues en ce qui concerne les taux moyens de l'hémoglobine, de l'hémoglobine cellulaire et du volume cellulaire chez les rats mâles du groupe T₃ (200 mg/kg/jour); les jeunes femelles du groupe T₃ (200 mg/kg/jour) avaient des taux d'hémoglobine et d'hématocrite plus faibles que ceux des animaux témoins, mais les différences n'étaient pas significatives. De même, le taux moyen de l'hématocrite des mâles du groupe T₃ était inférieur à celui des animaux témoins. On a observé une augmentation significative sur le plan statistique du poids relatif moyen des reins des rats du groupe T₃ par comparaison à celui des animaux qui recevaient le produit témoin. Une dégénérescence vacuolaire multifocale minime ou légère de l'épithélium des canaux biliaires intrahépatiques et une augmentation de l'incidence des lésions néphrétiques liées au traitement ont été observées chez les rats du groupe T₃ (200 mg/kg/jour).

La posologie de 200 mg/kg/jour pendant deux semaines a occasionné une diminution du gain pondéral, des valeurs moyennes de l'hémoglobine et de l'hématocrite ainsi que des anomalies histopathologiques du foie et des reins chez les rats non sevrés. La posologie « sans effet toxique » établie d'après cette étude de deux semaines portant sur des rats non sevrés a été de 55 mg/kg/jour. Ce résultat est semblable à celui qu'on a obtenu à la suite de l'administration de la clarithromycine à des rats adultes pendant un mois. Les rats non sevrés n'ont donc pas semblé plus sensibles que les rats adultes.

Des rats de la lignée Crl:CD*(SD)BR, qui étaient âgés de 15 jours au moment de l'établissement du traitement, ont reçu, par gavage oral, de la clarithromycine à des doses de 0, de 15, de 50 et de 150 mg/kg tous les jours pendant six semaines, chaque groupe de traitement comprenant 10 mâles et 10 femelles. Les animaux du groupe témoin recevaient l'excipient d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) à 0,2 %.

Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude. Aucun signe de toxicité médicamenteuse n'a été

observé. Les courbes de croissance ont montré que les rats mâles du groupe T₃ avaient des poids moyens constamment inférieurs à ceux des mâles du groupe T₀. On estime que cet effet est lié au médicament. Les rats mâles du groupe T₃ consommaient moins de nourriture, en moyenne, que ceux du groupe témoin T₀; les rats, mâles et femelles, du groupe T₂ semblaient toujours consommer plus de nourriture, en moyenne, que les mâles et les femelles du groupe T₀; la différence n'était cependant pas significative sur le plan statistique. On a observé des augmentations du poids relatif moyen des organes suivants : foie et reins chez les mâles et les femelles du groupe T₃, reins chez les mâles du groupe T₁ et rate chez les femelles du groupe T₃. Ces augmentations du poids relatif du foie et des reins chez les mâles et les femelles du groupe T₃ ont été considérées liées à la prise du médicament, sans qu'aucune micropathologie n'ait pu être observée.

Une femelle du groupe T₂ a présenté une hydronéphrose rénale, que l'on n'a pas considérée secondaire à la prise du médicament. Un petit nombre d'anomalies microscopiques apparaissaient de façon sporadique chez les animaux traités et témoins. Aucune n'était liée au médicament.

La posologie « sans effet toxique » établie d'après cette étude a été de 50 mg/kg/jour. Ce résultat est semblable à celui qu'on a obtenu à la suite de l'administration de la clarithromycine à des rats adultes pendant un mois. Les jeunes rats n'ont donc pas semblé plus sensibles à la clarithromycine que les rats adultes.

Des rats de la lignée CrI:CD*(SD)BR, qui étaient âgés de 16 jours au moment de l'établissement du traitement, ont reçu le produit à l'étude par gavage oral, pendant 42 à 44 jours, de la façon suivante (Tableau 53).

Tableau 53 - Étude de toxicité subaiguë sur les granulés de clarithromycine administrés par voie orale à des rats CrI:CD*(SD)BR âgés de cinq jours (pendant 42 à 44 jours)

Groupe de traitement	Substance évaluée	Posologie ^a (mg/kg/jour)	Concentration ^b (mg/mL)	Nombre/groupe	
				M	F
T ₀	Excipient ^c	0	0	10	10
T ₁	Granulés de clarithromycine pour suspension	15	2.44	10	10
T ₂	Granulés de clarithromycine pour suspension	50	8.13	10	10
T ₃	Granulés de clarithromycine pour suspension	150	24.4	10	10

a Posologie exprimée sous la forme de la base libre
b Exprimée sous la forme de granulés de clarithromycine pour suspension en vrac (puissance de 615 mcg/mg)
c Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) à 0,2 %

Aucun animal n'est décédé en cours d'étude. On a noté un ptyalisme chez certains rats du groupe T₃ (une ou deux heures après l'administration) au cours des trois dernières semaines de traitement. Le poids moyen des rats mâles et femelles qui ont reçu 150 mg/kg/jour (groupe T₃) était constamment inférieur à celui des animaux témoins tout au long de la période de traitement. Les différences étaient significatives sur le plan statistique au cours des trois premières semaines de traitement. Les gains de poids moyens des jours 0 à 40 dans le cas des mâles et des femelles du groupe T₃ étaient de 9,4 et de 6,9 % inférieurs à ceux des mâles et des femelles du groupe T₀, respectivement. Il n'y avait aucune

différence significative entre les groupes de traitement et le groupe témoin en ce qui concerne la prise de nourriture. On n'a observé aucun effet ophtalmique lié au traitement.

Aucune différence significative n'a été décelée dans les paramètres relatifs à l'analyse d'urine et à l'hématologie entre les rats qui ont reçu le traitement et les rats témoins.

On a noté une diminution significative sur le plan statistique des valeurs moyennes de l'albumine chez les rats et les rates du groupe T₃ par comparaison aux animaux témoins ainsi qu'une augmentation statistiquement significative du poids relatif moyen du foie chez les rats du groupe T₃, par rapport aux animaux témoins. Aucune anomalie micro- ou macroscopique liée au traitement n'a pu être observée. La posologie de 150 mg/kg/jour a occasionné une légère toxicité chez les rats qui recevaient le produit. Ainsi, la posologie « sans effet toxique » a été jugée à 50 mg/kg/jour.

Des rats Wistar, âgés de quatre jours au début du traitement, ont reçu, par gavage oral, le produit à l'étude pendant 28 jours suivis d'une période de récupération de 28 jours. Voici les modalités de traitement qui ont été retenues (Tableau 54).

Tableau 54 – Étude de toxicité subaiguë sur les granulés de clarithromycine administrés par voie orale à des rats Wistar (pendant 28 jours)

Groupe de traitement	Substance évaluée	Posologie ^a (mg/kg/jour)	Nombre/groupe	
			M	M
T ₀	Excipient ^b	0	20	20
T ₁	Clarithromycine	12,5	12	12
T ₂	Clarithromycine	50	20	20
T ₃	Clarithromycine	200	20	20

^a Posologie exprimée sous la forme de la base libre.
^b Gomme arabique à 5 %

Aucun décès ni anomalie de l'état général des animaux n'est survenu pendant la période d'administration ni la période de récupération dans tous les groupes de traitement.

Les mâles et les femelles qui recevaient 200 mg/kg ont cessé de prendre du poids à partir du quatrième jour d'administration. Cependant, le gain de poids normal s'est rétabli au moment de l'arrêt de l'administration. L'analyse d'urine a montré une légère élévation du pH chez les animaux auxquels on avait administré 50 mg/kg ou plus de clarithromycine; cette anomalie est revenue à la normale une fois qu'on a cessé l'administration du produit.

Selon les examens hématologiques, il s'est produit une baisse de l'hématocrite et une réduction du taux de l'hémoglobine chez les animaux des deux sexes, une réduction de la concentration moyenne en hémoglobine des hématies chez les mâles ainsi qu'une réduction de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine chez les femelles du groupe qui recevait 200 mg/kg. Le taux des plaquettes était abaissé chez les mâles du groupe qui recevait 200 mg/kg et chez les femelles de tous les groupes; les taux des leucocytes étaient inférieurs chez les animaux des deux sexes qui recevaient 200 mg/kg. Ces changements étaient cependant réversibles ou atténués par l'arrêt de l'administration du produit.

Les analyses de biochimie sanguine ont révélé une réduction des taux de l'AST (SGOT), de l'ALP, des protéines totales et de l'albumine chez les deux sexes, une réduction des taux de calcium chez les mâles et une élévation de la glycémie ainsi qu'une réduction du taux de créatinine chez les femelles du

groupe qui recevait 200 mg/kg. Ces changements étaient cependant réversibles au moment de l'arrêt de l'administration du produit.

L'autopsie n'a révélé la présence d'aucune anomalie dans les différents groupes d'animaux. En ce qui concerne les poids des organes, les poids relatif et absolu du thymus étaient moindres chez les mâles et les femelles du groupe qui recevait 200 mg/kg, mais les poids sont revenus à la normale au moment de l'arrêt de l'administration.

Des modifications qui ont été considérées liées à la suppression de la prise de poids ont été observées dans le cerveau, les poumons, le cœur (mâles seulement), le foie, la rate, les reins, le cæcum et les testicules (mâles seulement) des animaux des deux sexes qui recevaient 200 mg/kg. Le poids de ces organes est revenu à la normale après l'arrêt de l'administration du produit. Les études histopathologiques n'ont montré aucune anomalie que l'on a jugée liée à l'administration de la clarithromycine.

Chiens

La clarithromycine a été administrée à des jeunes beagles par cathéter oral tous les jours pendant quatre semaines à des doses de 0 (dose témoin), de 30, de 100 et de 300 mg/kg, suivies d'une période de sevrage de quatre semaines afin d'évaluer la récupération des animaux. Au début de l'étude, les beagles étaient âgés de trois semaines; chaque groupe comprenait trois mâles et trois femelles; en outre, une femelle et un mâle ont été ajoutés au groupe témoin et au groupe qui recevait la dose la plus élevée pour la période de récupération.

Aucun des animaux n'est décédé pendant l'administration ou la période de récupération; de plus, on n'a observé aucun changement de l'état général des animaux.

Aucun changement jugé lié à l'administration de la clarithromycine n'a été observé en ce qui concerne la prise de nourriture, le poids corporel ou les résultats des examens ophtalmologiques, hématologiques ou sériques (biochimie sanguine). L'analyse d'urine a relevé la présence très faible de sang occulte chez une femelle du groupe qui recevait la dose élevée (300 mg/kg) à la fin de la période d'administration, mais cet effet a été jugé sans lien avec l'administration de la clarithromycine.

L'examen anatomopathologique a révélé des réductions liées à la dose du poids relatif des reins chez les femelles, mais ces anomalies ont été jugées sans lien avec l'administration, étant donné que les valeurs individuelles n'étaient pas anormales. L'autopsie n'a révélé aucune anomalie. Par ailleurs, au cours de l'examen histologique, on a noté, au microscope optique, des dépôts adipeux des hépatocytes centrolobulaires ainsi qu'une infiltration cellulaire des régions portes; enfin, on a observé, au microscope électronique, une augmentation des gouttelettes adipeuses hépatocellulaires dans le groupe des animaux qui recevaient la dose de 300 mg/kg.

Également dans ce groupe, on a remarqué une augmentation relativement fréquente des dépôts adipeux dans les reins. Parmi les autres observations, qui ont été jugées non liées à l'administration de clarithromycine, on note la congestion et la prolifération des mégacaryocytes dans la rate, une atélectasie régionale et des lésions localisées de type pneumonie dans les poumons, une infiltration leucocytaire autour des bronches intrapulmonaires, une formation microfolliculaire de la thyroïde et une diminution de la colorabilité (dégénérescence) des cellules de Purkinje.

D'après ces observations, il est possible de conclure que la dose « sans effet toxique » de la clarithromycine dans cette étude sur la toxicité subaiguë de l'administration orale pendant quatre semaines suivies de quatre semaines de récupération portant sur des jeunes beagles était de 100 mg/kg, tant pour les mâles que pour les femelles. La dose toxique a été évaluée supérieure à 300 mg/kg.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrBIAXIN BID®

Comprimés de clarithromycine USP, enrobés

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

Mises en garde et précautions importantes

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

À quoi sert BIAXIN BID?

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

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

Comment fonctionne BIAXIN BID?

BIAXIN BID est un antibiotique qui tue des bactéries dans votre corps.

Quels sont les ingrédients de BIAXIN BID?

Ingrédient médicamenteux : clarithromycine.

Ingrédients non médicamenteux : polymères cellulose, croscarmellose de sodium, D&C jaune n° 10, stéarate de magnésium, povidone, amidon prégélifié (250 mg seulement), propylène glycol, dioxyde de silice, acide sorbique, monooléate de sorbitane, acide stéarique, talc, dioxyde de titane et vanilline.

Les formes posologiques de BIAXIN BID sont les suivantes :

Comprimés à 250 mg et 500 mg.

N'utilisez pas BIAXIN BID dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à la clarithromycine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de BIAXIN BID.
- Vous êtes allergique à un autre médicament appelé érythromycine ou à tout autre médicament appartenant à une classe d'antibiotiques appelés macrolides (comme l'azithromycine ou la télichromycine).
- Vous prenez un des médicaments suivants :
 - L'ergotamine, la dihydroergotamine (pour traiter la migraine); la lovastatine, la simvastatine (pour abaisser le taux de cholestérol); le lomitapide (pour abaisser le 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 BIAXIN BID, provoquant possiblement des battements de cœur irréguliers. Certains cas ont été fatals.
- Vous avez présenté des problèmes de foie après avoir pris BIAXIN BID, ou tout autre médicament contenant de la clarithromycine, par le passé.
- Vous êtes atteint d'insuffisance hépatique grave ainsi que de troubles rénaux.
- 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 un faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) ou un faible taux de magnésium dans le sang (hypomagnésémie).

Pour prévenir les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser le produit, adressez-vous à votre professionnel de la santé avant d'utiliser BIAXIN BID. Mentionnez toute condition ou tout problème de santé, dont ce qui suit :

- Vous avez actuellement des problèmes de santé ou vous en avez eu dans le passé.
- Vous avez actuellement une diarrhée grave ou si vous en présentez une sous peu, car elle peut être un signe d'une maladie plus grave.
- Vous présentez une maladie des reins.
- Vous avez une maladie du foie.

- Vous prenez des médicaments appelés digoxine (pour traiter l'insuffisance cardiaque); atorvastatine ou pravastatine (pour abaisser le taux de cholestérol); ou midazolam (un sédatif)
- Vous prenez un médicament appelé quétiapine (pour traiter la schizophrénie et la dépression bipolaire). Des réactions graves et pouvant mettre la vie du patient en danger se sont produites chez les personnes qui prenaient de la clarithromycine et de la quétiapine, incluant le syndrome malin des neuroleptiques (fièvre, rigidité musculaire, étourdissements, évanouissement et altération de l'état mental). Votre professionnel de la santé 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. BIAXIN BID passe dans le lait maternel et peut être nocif pour votre bébé.
- Vous êtes atteint d'une affection appelée myasthénie grave, une maladie chronique qui provoque un affaiblissement des muscles. BIAXIN BID pourrait aggraver votre myasthénie grave.
- Vous prenez BIAXIN BID 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 professionnel de la santé de la marche à suivre pour surveiller les taux de sucre dans votre sang (glycémie).
- Vous prenez de la warfarine, car BIAXIN BID 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 BIAXIN BID en raison du grave risque d'effets sur votre cerveau et votre moelle épinière.
- Vous prenez BIAXIN BID et d'autres médicaments pour prévenir les caillots sanguins, comme le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, surtout si votre professionnel de la santé vous a dit que vous étiez très à risque de présenter des saignements.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

Graves problèmes cardiaques :

L'emploi d'antibiotiques comme BIAXIN BID 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 professionnel de la santé :

- 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).

Résistance aux antibiotiques et le VIH :

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 professionnel de la santé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

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

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

Les médicaments suivants peuvent interagir avec BIAXIN BID :

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

Comment prendre BIAXIN BID :

- Prenez-le exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.

- Votre professionnel de la santé vous dira quelle quantité de BIAXIN BID vous devez prendre et à quel moment vous devez le faire.
- La quantité prescrite dépendra de l'affection dont vous êtes atteint.
- Vous pouvez prendre BIAXIN BID sans égard aux repas.

Dose habituelle :

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

La dose habituelle de BIAXIN BID est de 250 à 500 mg toutes les 12 heures pendant 7 à 14 jours.

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

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

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

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

Surdose :

Les symptômes d'une surdose de BIAXIN BID sont : douleur abdominale, vomissements, nausée et diarrhée.

Si vous croyez que vous, ou une personne que vous soignez, avez pris une trop grande quantité de BIAXIN BID, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BIAXIN BID?

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

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- douleur abdominale
- dysgueusie
- diarrhée
- trouble de l'oreille (trouble de l'ouïe et tintement dans les oreilles)
- flatulence

- indigestion
- céphalées
- nausée
- éruption cutanée
- vomissement

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

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver entre 15 °C et 25 °C dans un contenant hermétique, à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser passé la date de péremption.

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

Si vous voulez de plus amples renseignements à propos de BIAXIN BID :

- Consultez votre professionnel de la santé
- Vous trouverez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (www.mylan.ca), ou en appelant le 1-844-596-9526.

Ce dépliant a été rédigé par BGP Pharma ULC.

Dernière révision : OCT-25-2021

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrBIAXIN®

Clarithromycine pour suspension buvable USP

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

Mises en garde et précautions importantes

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

- À quoi sert BIAXIN?
- BIAXIN est utilisé dans le traitement de certaines infections comme la pneumonie (infection des poumons), l'infection de l'oreille moyenne et les infections de la peau et de la gorge, qui sont causées par des bactéries.
- Il sert à traiter les infections mycobactériennes. Les mycobactéries sont un groupe de bactéries qui causent plusieurs maladies.

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

Comment fonctionne BIAXIN?

BIAXIN est un antibiotique qui tue des bactéries dans votre corps.

Quels sont les ingrédients de BIAXIN?

Ingrédient médicinal : clarithromycine.

Ingrédients non médicinaux : saveur artificielle et naturelle de fruits, carbopol, huile de ricin, acide citrique, phtalate d'hydroxypropyl, méthylcellulose, maltodextrine, sorbate de potassium, povidone,

dioxyde de silice, saccharose ou sucre, dioxyde de titane, gomme de xanthane.

Les formes posologiques de BIAXIN sont les suivantes :

125 mg/5mL et 250 mg/5mL en granules pour suspension orale (présentés sous forme liquide par votre pharmacien).

N'utilisez pas BIAXIN dans les cas suivants :

- Vous / votre enfant êtes allergique à la clarithromycine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de BIAXIN.
- Vous / votre enfant 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 / votre enfant prenez un des médicaments suivants :
 - L'ergotamine, la dihydroergotamine (pour traiter la migraine); la lovastatine, la simvastatine (pour abaisser le taux de cholestérol); le lomitapide (pour le 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 BIAXIN®, provoquant possiblement des battements de cœur irréguliers. Certains cas ont été fatals
- Vous ou votre enfant avez présenté des problèmes de foie après avoir pris BIAXIN, ou tout autre médicament contenant de la clarithromycine, par le passé.
- Vous ou votre enfant êtes atteint d'insuffisance hépatique grave ainsi que de problèmes rénaux.
- Vous ou votre enfant avez des antécédents de troubles cardiaques ou d'irrégularité du rythme cardiaque comme arythmie, prolongation de l'intervalle QT ou torsades de pointes.
- Vous ou votre enfant présentez un faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) ou un faible taux de magnésium dans le sang (hypomagnésémie).

Pour prévenir les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser le produit, adressez-vous à votre professionnel de la santé avant d'utiliser BIAXIN. Mentionnez toute condition ou tout problème de santé, dont ce qui suit :

- Vous ou votre enfant avez actuellement des problèmes de santé ou vous en avez eu dans le passé.
- Vous ou votre enfant 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 ou votre enfant présentez une maladie des reins.
- Vous ou votre enfant avez une maladie du foie.
- Vous ou votre enfant prenez des médicaments appelés digoxine (pour traiter l'insuffisance cardiaque); atorvastatine ou pravastatine (pour abaisser le taux de cholestérol); ou midazolam (un sédatif).
- Vous ou votre enfant prenez un médicament appelé quétiapine (pour traiter la schizophrénie et la dépression bipolaire). Des effets graves et pouvant mettre la vie du patient en danger se

sont produites chez les personnes qui prenaient de la clarithromycine et de la quétiapine, incluant le syndrome malin des neuroleptiques (fièvre, rigidité musculaire, étourdissements, évanouissement et altération de l'état mental). Votre professionnel de la santé déterminera si vous ou votre enfant pouvez prendre ce médicament.

- Vous ou votre enfant êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments, à des colorants ou à des agents de conservation.
- Vous ou votre enfant présentez un trouble héréditaire d'intolérance au fructose, une malabsorption du glucose et du galactose ou une déficience en sucrase/maltase, puisque ce produit contient du saccharose.
- Vous êtes enceinte, vous essayez de devenir enceinte, ou croyez que vous pourriez être enceinte
- Vous allaitez ou vous prévoyez allaiter. BIAXIN peut passer dans le lait maternel et être nocif pour votre bébé.
- Vous ou votre enfant êtes atteint d'une affection appelée myasthénie grave, une maladie chronique qui provoque un affaiblissement des muscles. BIAXIN pourrait aggraver votre myasthénie grave.
- Vous ou votre enfant prenez BIAXIN 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 professionnel de la santé ou votre pharmacien de la marche à suivre pour surveiller le taux de sucre dans votre sang (glycémie).
- Vous ou votre enfant prenez de la warfarine, car BIAXIN est associé à un risque de saignements graves.
- Vous ou votre enfant prenez du triazolam, de l'alprazolam ou d'autres benzodiazépines (midazolam). Ces médicaments devraient être utilisés avec circonspection avec BIAXIN en raison du grave risque d'effets sur votre cerveau et votre moelle épinière.
- Vous ou votre enfant prenez BIAXIN et des médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins, comme le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, surtout si votre professionnel de la santé vous a dit que vous ou votre enfant étiez très à risque de présenter des saignements.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

Graves problèmes cardiaques :

L'emploi d'antibiotiques comme BIAXIN 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 si vous ou votre enfant présentez l'un des facteurs de risque suivants, parlez-en à votre professionnel de la santé :

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

Résistance aux antibiotiques et le VIH :

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 professionnel de la santé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

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

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

Les médicaments suivants peuvent interagir avec BIAXIN:

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

Comment prendre BIAXIN:

- Prenez-le toujours exactement comme votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant l'a prescrit.
- Votre professionnel de la santé / le professionnel de la santé de votre enfant vous dira quelle quantité de BIAXIN® vous ou votre enfant devez prendre et à quel moment vous ou votre enfant devez le prendre.
- La quantité prescrite dépendra de l'affection dont vous ou votre enfant êtes atteint.
- Vous ou votre enfant pouvez prendre BIAXIN sans égard aux repas.
- BIAXIN sera préparé en sa forme liquide par votre pharmacien.
- Agitez avant chaque administration pour assurer la remise en suspension.

Dose habituelle :

La dose quotidienne recommandée de BIAXIN est de 15 mg/kg/jour en deux prises fractionnées toutes les 12 heures, La dose quotidienne ne devrait pas dépasser 1 000 mg. La durée habituelle du traitement est de 5 à 10 jours.

Surdose :

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

Si vous croyez que vous, ou une personne que vous soignez, avez pris une trop grande quantité de BIAXIN®, 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 ou votre enfant oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rappelez.
- S'il est presque l'heure de votre prochaine dose (ou la prochaine dose de votre enfant), la dose oubliée ne doit pas être prise.
- Prenez / donnez à votre enfant la prochaine dose au moment prévu.
- Ne prenez jamais et ne donnez jamais à votre enfant une double dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BIAXIN?

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

Les effets secondaires comprennent :

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

- céphalées
- nausée
- éruption cutanée
- vomissement

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Après reconstitution, conserver le produit entre 15 °C et 30 °C et utiliser dans les 14 jours suivants. Ne pas réfrigérer. Tout produit reconstitué qui n'a pas été utilisé après 14 jours doit être jeté. Rincer la seringue graduée se trouvant dans la boîte entre les utilisations. Ne pas la laisser dans le flacon après usage. Ne pas conserver la suspension reconstituée dans la seringue.

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

Si vous voulez de plus amples renseignements à propos de BIAXIN:

- Consultez votre professionnel de la santé
- Vous trouverez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (www.mylan.ca), ou en appelant le 1-844-596-9526.

Ce dépliant a été rédigé par BGP Pharma ULC.

Dernière révision : OCT-25-2021