

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrTARO-CLARITHROMYCIN
Clarithromycine en comprimés
Comprimés, 250 mg et 500 mg, Oral
USP

PrTARO-CLARITHROMYCIN XL
Clarithromycine en comprimés à libération prolongée
Comprimés à libération prolongée, 500 mg, Oral
Norme Mfr.

PrRAN™-CLARITHROMYCIN
Clarithromycine pour suspension buvable
Poudre pour Suspension, 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL après reconstitution, Oral
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.

Sun Pharma Canada Inc.,
126 East Drive
Brampton, ON
L6T 1C1

Date de l'autorisation initiale :
04 décembre 2014

Date de révision :
Le 1 juin 2022

Numéro de contrôle de la présentation: 259707

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES DES ÉTIQUETTES

2 CONTRE-INDICATIONS	06/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; 7.1.1 Femmes enceintes; 7.1.2 Allaitement	06/2022

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES DES ÉTIQUETTES.....	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	6
1 INDICATIONS	6
1.1 Pédiatrie.....	8
1.2 Gériatrie	8
2 CONTRE-INDICATIONS	8
3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES	9
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
4.1 Considérations posologiques	10
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	10
4.3 Reconstitution	14

4.4 Administration	15
4.5 Dose oubliée.....	15
5. SURDOSAGE	15
6 FORMES POSOLOGIQUES, DOSAGES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	17
7.1 Populations particulières	24
7.1.1 Femmes enceintes	24
7.1.2 Allaitement.....	25
7.1.3 Pédiatrie.....	25
7.1.4 Gériatrie	26
8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES	26
8.1 Aperçu des effets indésirables	26
8.2 Effets indésirables des essais cliniques	26
8.2.1 Effets indésirables des essais cliniques – Pédiatrie.....	34
8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques	36
8.3.1 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques – Pédiatrie	37
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, chimiques cliniques et autres données quantitatives Résultats des essais cliniques	37

8.5 Effets indésirables post-commercialisation	40
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	42
9.1 Interactions médicamenteuses graves	42
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	42
9.3 Interactions médicament-comportement.....	44
9.4 Interactions médicament-médicament.....	44
9.5 Interactions médicament-aliment	55
9.6 Interactions médicament-herbe.....	55
9.7 Interactions médicament-test de laboratoire	55
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	55
10.1 Mécanisme d'action.....	55
10.2 Pharmacodynamie.....	56
10.3 Pharmacocinétique	56
11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	71
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	72
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	73
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	73

14 ESSAIS CLINIQUES	75
14.1 Conception de l'essai et données démographiques de l'étude	75
14.2 Résultats de l'étude	75
14.3 Études comparatives de biodisponibilité	91
15 MICROBIOLOGIE	103
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	111
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI	126
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....	127
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....	135
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....	143

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TARO-CLARITHROMYCIN (comprimés de clarithromycine)

TARO-CLARITHROMYCIN peut être indiqué dans le traitement des infections légères à modérées causées par des souches sensibles des micro-organismes désignés dans les maladies énumérées ci-dessous :

- Des voies respiratoires supérieures
 - Pharyngite/amygdalite causée par *Streptococcus pyogenes* (streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A).
 - Sinusite maxillaire aiguë causée par *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) et *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* [*M. (Branhamella) catarrhalis*]
- Voies respiratoires inférieures
 - Exacerbation bactérienne aiguë de la bronchite chronique causée par *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (y compris les souches productrices de bêta-lactamases), *M. (Branhamella) catarrhalis* (y compris les souches productrices de bêta-lactamases).
 - Pneumonie causée par *S. pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*). **Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/Résistance](#).**
- Infections non compliquées de la peau et des structures cutanées
 - Infections non compliquées de la peau et des structures cutanées causées par *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). **Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/Résistance](#).**
- Infections mycobactériennes
 - TARO-CLARITHROMYCIN est indiqué pour la prévention de la maladie disséminée du complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez les patients atteints d'une infection à VIH avancée et pour le traitement des infections mycobactériennes disséminées dues à *Mycobacterium avium* (*M. avium*) et *Mycobacterium intracellulare* (*M. intracellulare*). Voir **[14 ESSAIS CLINIQUES, Infections mycobactériennes](#)**.
- Éradication d'*Helicobacter pylori*
- TARO-CLARITHROMYCIN en présence d'une suppression de l'acide (avec oméprazole) avec un autre antibiotique (amoxicilline) est indiqué pour l'éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) qui peut entraîner une diminution de la récurrence de l'ulcère duodénal chez les patients avec des ulcères duodénaux actifs et qui sont positifs pour *H. pylori*. **Voir [14 ESSAIS CLINIQUES, Éradication de Helicobacter pylori, Trithérapie : comprimés de clarithromycine/oméprazole/amoxicilline](#).**

(Pour plus d'informations sur l'utilisation des comprimés de clarithromycine en trithérapie pour le traitement de l'infection à H. pylori et de la récurrence active de l'ulcère duodénal, reportez-vous

à la monographie de produit Hp-PAC®.)

TARO-CLARITHROMYCIN XL (comprimés de clarithromycine à libération prolongée)

TARO-CLARITHROMYCIN XL peut être indiqué dans le traitement des infections légères à modérées causées par des souches sensibles des micro-organismes désignés dans les maladies énumérées ci-dessous :

- Des voies respiratoires supérieures
 - Sinusite maxillaire aiguë due à *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ou *S. pneumoniae*.
- Voies respiratoires inférieures
 - Exacerbation bactérienne aiguë de la bronchite chronique due à *Haemophilus parainfluenzae* (*H. parainfluenzae*), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* ou *S. pneumoniae*.
 - Pneumonie communautaire due à *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) ou *M. pneumoniae*. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/Résistance](#).

L'efficacité et l'innocuité des comprimés à libération prolongée de clarithromycine dans le traitement d'autres infections pour lesquelles les comprimés de clarithromycine et la clarithromycine pour suspension buvable sont approuvés n'ont pas été établies.

RAN-CLARITHROMYCIN (clarithromycine pour suspension orale)

RAN-CLARITHROMYCIN est indiqué pour le traitement des infections dues à des organismes sensibles, dans les conditions suivantes :

- Des voies respiratoires supérieures
 - Pharyngite causée par *S. pyogenes* (streptocoques β -hémolytiques du groupe A).
 - Otite moyenne aiguë causée par *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ou *S. pneumoniae*. Voir [14 ESSAIS CLINIQUES, Otite moyenne](#).
- Voies respiratoires inférieures
 - Pneumonie communautaire légère à modérée causée par *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae* ou *M. pneumoniae*. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/Résistance](#).
- Infections non compliquées de la peau et des structures cutanées
 - Infections non compliquées de la peau et des structures cutanées (c.-à-d. impétigo et cellulite)

causées par *S. aureus* ou *S. pyogenes*. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/Résistance](#).

- Infections mycobactériennes
 - Infections mycobactériennes disséminées dues à *M. avium* et *M. intracellulare*.

Pour réduire le développement de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité des TARO-CLARITHROMYCIN, TARO-CLARITHROMYCIN XL, RAN-CLARITHROMYCIN et d'autres médicaments antibactériens, TARO-CLARITHROMYCIN, TARO-CLARITHROMYCIN XL et RAN-CLARITHROMYCIN ne doivent être utilisés que pour traiter des infections dont il est prouvé ou fortement soupçonné qu'elles sont causées par des bactéries sensibles. Lorsque des informations sur la culture et la sensibilité sont disponibles, elles doivent être prises en compte lors de la sélection ou de la modification du traitement antibactérien. En l'absence de telles données, l'épidémiologie locale et les modèles d'usceptibilité peuvent contribuer à la sélection empirique de la thérapie.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (6 mois à 12 ans) : Les recommandations posologiques pour les enfants sont basées sur le poids corporel. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Populations particulières](#), [7.1.3 Pédiatrie](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), **Tableau 2**.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : Un ajustement posologique doit être envisagé chez les patients âgés atteints d'insuffisance rénale sévère. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Populations particulières](#), [7.1.4 Gériatrie](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

TARO-CLARITHROMYCIN, TARO-CLARITHROMYCIN XL et RAN-CLARITHROMYCIN sont contre-indiqués dans :

- Patients présentant une hypersensibilité connue à la clarithromycine, à l'érythromycine, à d'autres agents antibactériens macrolides ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicamenteux ou composant du contenant. Voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Patients ayant des antécédents d'ictère cholestatique/dysfonctionnement hépatique associés à une utilisation antérieure de clarithromycine.
- Patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère associée à une insuffisance rénale. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique](#).
- Patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT (allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis documenté) ou d'arythmie cardiaque ventriculaire, y compris des torsades de pointes. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Interactions médicament-médicament.

- Patients présentant des troubles électrolytiques (hypokaliémie ou hypomagnésémie, en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes).
- Traitement concomitant avec l'astémizole, le cisapride, la dompéridone, le pimozide, la terfénadine.

Il y a eu des rapports post-commercialisation d'interactions médicamenteuses lorsque la clarithromycine et/ou l'érythromycine sont co-administrées avec l'astémizole, le cisapride, le pimozide ou la terfénadine entraînant des arythmies cardiaques (allongement de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointes) très probablement en raison de 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.**

- Traitement concomitant avec le saquinavir en raison d'une arythmie cardiaque potentiellement mortelle.
- Traitement concomitant avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) qui sont largement métabolisés par le CYP3A4 (lovastatine ou simvastatine), en raison d'un risque accru de myopathie, y compris de rhabdomyolyse. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#), **Tableau 14.**
- Traitement concomitant avec des alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple, l'ergotamine ou la dihydroergotamine) car cela peut entraîner une toxicité de l'ergot. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#), **Tableau 14.**
- Administration concomitante avec le midazolam **oral**. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#), **Tableau 14.**
- Administration concomitante avec le lométapide. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).
- Traitement concomitant avec la colchicine en raison du risque de toxicité potentiellement mortelle et mortelle de la colchicine. Ce risque peut être encore augmenté avec des médicaments concomitants métabolisés par la glycoprotéine P ou des inhibiteurs puissants du CYP3A. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#), **Tableau 14.**
- Traitement concomitant avec le ticagrélol ou la ranolazine*.

* Non commercialisé au Canada.

3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES

Mises en garde et précautions importantes

- La clarithromycine ne doit pas être utilisée pendant la **grossesse**, en particulier pendant les 3 premiers mois de la grossesse. 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 le CYP3A et/ou transportés par la P-gp peut entraîner des problèmes de sécurité importants. 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

- TARO-CLARITHROMYCIN et RAN-CLARITHROMYCIN peuvent être administrés avec ou sans repas. TARO-CLARITHROMYCIN XL doit être pris avec de la nourriture.
- Chez les patients présentant à la fois une insuffisance hépatique (légère à modérée) et une insuffisance rénale ou en présence d'une insuffisance rénale sévère, une diminution de la dose de clarithromycine ou des intervalles d'administration prolongés peuvent être appropriés. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#).
- La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère associée à une insuffisance rénale. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).
- Chez les enfants insuffisants rénaux et avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min, la posologie de RAN-CLARITHROMYCIN doit être réduite de moitié, c'est-à-dire jusqu'à 250 mg une fois par jour, ou 250 mg deux fois par jour dans les infections plus sévères. L'administration ne doit pas être poursuivie au-delà de 14 jours chez ces patients.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

TARO-CLARITHROMYCIN

- Adultes souffrant d'infections des voies respiratoires ou de la peau
 - La dose adulte de TARO-CLARITHROMYCIN est de 250 mg à 500 mg toutes les 12 heures (tableau 1) pendant 7 à 14 jours. Pour les infections causées par des organismes moins sensibles, la dose la plus élevée doit être utilisée.

Tableau 1 – Directives posologiques pour adultes

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

- Dans le traitement des infections à streptocoques du groupe A, le traitement doit être poursuivi pendant 10 jours. Le médicament habituel de choix dans le traitement des infections streptococciques et la prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu est la pénicilline administrée par voie intramusculaire ou orale.
- La clarithromycine est généralement efficace dans l'éradication de *S. pyogenes* du nasopharynx ; cependant, les données établissant l'efficacité de la clarithromycine dans la prévention ultérieure du rhumatisme articulaire aigu ne sont pas actuellement disponibles.
- **Insuffisance rénale**
 - Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la posologie des TARO-CLARITHROMYCIN doit être réduite de moitié, soit 250 mg une fois par jour, ou 250 mg deux fois par jour dans les infections plus sévères. L'administration ne doit pas être poursuivie au-delà de 14 jours chez ces patients. La sécurité et l'efficacité de 500 mg de clarithromycine chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'ont pas été établies.
- **Insuffisance hépatique**
 - Chez les patients présentant une combinaison d'insuffisances hépatiques (légères à modérées) et rénales, une diminution de la dose de clarithromycine ou des intervalles d'administration prolongés peuvent être appropriés. La clarithromycine peut être administrée sans adaptation posologique en présence d'insuffisance hépatique si la fonction rénale est normale.
 - La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère associée à une insuffisance rénale. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).
- **Éradication d'*Helicobacter Pylori***
 - Trithérapie : TARO-CLARITHROMYCIN /oméprazole/amoxicilline : la dose recommandée est la clarithromycine 500 mg deux fois par jour en association avec l'oméprazole 20 mg par jour et l'amoxicilline 1 000 mg deux fois par jour pendant 10 jours. Voir [14 ESSAIS](#)

CLINIQUES, Éradication de *Helicobacter pylori*, Trithérapie : comprimés de clarithromycine/oméprazole/amoxicilline.

Pour plus d'informations sur l'oméprazole ou l'amoxicilline, reportez-vous à leurs monographies de produit respectives, sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

(Pour plus d'informations sur l'utilisation des comprimés de clarithromycine en trithérapie pour le traitement de l'infection à *H. pylori* et de la récurrence active de l'ulcère duodénal, reportez-vous à la monographie de produit Hp-PAC®.)

- Adultes atteints d'infections mycobactériennes
 - Prophylaxie : La dose recommandée de TARO-CLARITHROMYCIN pour la prévention de la maladie disséminée à *M. avium* est de 500 mg deux fois par jour.
 - Traitement : la clarithromycine est recommandée comme principal agent pour le traitement de l'infection disséminée due au MAC. La clarithromycine doit être utilisée en association avec d'autres médicaments antimycobactériens qui ont montré une activité *in vitro* contre le MAC, notamment l'éthambutol et la rifampicine. Bien qu'aucune information sur les essais cliniques contrôlés ne soit disponible pour la thérapie combinée avec la clarithromycine, le groupe de travail du service de santé publique des États-Unis a fourni des recommandations pour le traitement du MAC.

La dose recommandée pour les infections mycobactériennes chez l'adulte est de 500 mg deux fois par jour.

Le traitement des infections disséminées à MAC chez les patients atteints du SIDA doit être poursuivi à vie si une amélioration clinique et mycobactérienne est observée.

TARO-CLARITHROMYCIN XL

Adultes atteints d'infection des voies respiratoires

La posologie adulte est de 2 comprimés de 500 mg (1000 mg) toutes les 24 heures pendant 5, 7 ou 14 jours. Les comprimés à libération prolongée de clarithromycine doivent être pris avec de la nourriture. Les comprimés à libération prolongée de clarithromycine doivent être avalés entiers et non mâchés, cassés ou écrasés.

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

Insuffisance rénale

Selon une étude réalisée avec des comprimés de clarithromycine, les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ont une exposition à la clarithromycine plus importante que les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 80 mL/min). La C_{max} de la clarithromycine était environ 3,3 fois plus élevée et l'ASC était environ 4,2 fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. La dose quotidienne maximale de clarithromycine pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère est de 500 mg. La sécurité et l'efficacité de 500 mg de clarithromycine chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'ont pas été établies.

Dans la même étude, les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 79 ml/min) présentaient une exposition à la clarithromycine supérieure à celle des patients ayant une fonction rénale normale, mais les élévations étaient bien inférieures à celles observées en cas d'insuffisance rénale sévère. Comparativement aux sujets ayant une fonction rénale normale, la C_{max} de la clarithromycine était supérieure d'environ 52 % et l'ASC était supérieure d'environ 74 % chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Aucun ajustement posologique de la clarithromycine n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée.

Insuffisance hépatique

Sur la base d'études réalisées avec des comprimés de clarithromycine, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère mais avec une fonction rénale normale. Chez les patients présentant à la fois une insuffisance hépatique (légère à modérée) et une insuffisance rénale, une diminution de la dose de clarithromycine ou des intervalles d'administration prolongés peuvent être appropriés.

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère associée à une insuffisance rénale. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

RAN-CLARITHROMYCIN

- La posologie quotidienne recommandée de RAN-CLARITHROMYCIN est de 15 mg/kg/jour, en doses fractionnées toutes les 12 heures, sans dépasser 1 000 mg/jour. La durée habituelle du traitement est de 5 à 10 jours selon l'agent pathogène en cause et la gravité de l'affection. Le traitement de la pharyngite causée par des espèces de streptocoques devrait être de 10 jours.
- Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale et d'une clairance de la créatinine < 30 mL/min, la posologie de RAN-CLARITHROMYCIN doit être réduite de moitié, c'est-à-dire jusqu'à 250 mg une fois par jour, ou 250 mg deux fois par jour dans les infections plus graves. L'administration ne doit pas être poursuivie au-delà de 14 jours chez ces patients.
- Le **tableau 3** est un guide suggéré pour déterminer la posologie.

Tableau 3 – Directives posologiques pédiatriques de RAN-CLARITHROMYCIN en suspension orale en fonction du poids corporel 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)	5,0	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)	10,0	5,0
* Chez les enfants pesant < 8 kg, établir la dose selon le poids (environ 7,5 mg/kg deux fois par jour)		
** Âge approximatif		

• **Enfants atteints d'infections mycobactériennes**

- La clarithromycine est recommandée comme principal agent pour le traitement de l'infection disséminée due au MAC. La clarithromycine doit être utilisée en association avec d'autres médicaments antimycobactériens qui ont montré une activité in vitro contre le MAC, notamment l'éthambutol et la rifampicine. Bien qu'aucune information sur les essais cliniques contrôlés ne soit disponible pour la thérapie combinée avec la clarithromycine, le groupe de travail du service de santé publique des États-Unis a fourni des recommandations pour le traitement du MAC.
- Chez l'enfant, la dose recommandée est de 7,5 mg/kg deux fois par jour jusqu'à 500 mg deux fois par jour de clarithromycine par jour en 2 prises. Les recommandations posologiques pour les enfants sont présentées dans le **tableau 3** ci-dessus.
- Le traitement des infections disséminées à MAC chez les patients atteints du SIDA doit être poursuivi à vie si une amélioration clinique et mycobactérienne est observée.

4.3 Reconstitution

Solutions orales :

• **Instructions pour la reconstitution : 125 mg/5 ml**

- Taille de 55 ml : Mesurez le volume d'eau requis (35 ml) à l'aide d'un cylindre gradué. Ajouter la moitié du volume d'eau dans la bouteille et agiter vigoureusement. Ajouter le reste d'eau dans la bouteille et agiter. Une fois reconstitué selon les instructions, chaque cuillerée à thé (5 ml) contient : Clarithromycine 125 mg dans un véhicule aqueux à saveur fruitée.
- Taille de 105 ml : Mesurez le volume d'eau requis (64 ml) à l'aide d'un cylindre gradué. Ajouter la moitié du volume d'eau dans la bouteille et agiter vigoureusement. Ajouter le reste d'eau dans la bouteille et agiter. Une fois reconstitué selon les instructions, chaque cuillerée à thé (5 ml) contient : Clarithromycine 125 mg dans un véhicule aqueux à saveur fruitée.

- Taille de 150 ml : Mesurez le volume d'eau requis (91 ml) à l'aide d'un cylindre gradué. Ajouter la moitié du volume d'eau dans la bouteille et agiter vigoureusement. Ajouter le reste d'eau dans la bouteille et agiter. Une fois reconstitué selon les instructions, chaque cuillerée à thé (5 ml) contient : Clarithromycine 125 mg dans un véhicule aqueux à saveur fruitée.
- **Instructions pour la reconstitution : 250 mg/5 mL**
 - Taille de 105 ml : Mesurez le volume d'eau requis (64 ml) à l'aide d'un cylindre gradué. Ajouter la moitié du volume d'eau dans la bouteille et agiter vigoureusement. Ajouter le reste d'eau dans la bouteille et agiter. Une fois reconstitué selon les instructions, chaque cuillerée à thé (5 ml) contient : Clarithromycine 250 mg dans un véhicule aqueux à saveur fruitée.

Agiter jusqu'à ce que toutes les particules soient en suspension. Évitez les secousses vigoureuses et/ou prolongées. Agiter avant chaque utilisation ultérieure pour assurer la remise en suspension. Après reconstitution, conserver entre (15°C et 25°C) et utiliser dans les 14 jours. Ne pas réfrigérer. Tout médicament reconstitué non utilisé doit être jeté après 14 jours. La seringue graduée utilisée pour l'administration du dosage doit être rincée entre les utilisations. Ne laissez pas la seringue dans le flacon. Ne pas conserver la suspension reconstituée dans la seringue. Voir [11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION](#).

4.4 Administration

TARO-CLARITHROMYCIN peut être pris avec ou sans nourriture.

TARO-CLARITHROMYCIN XL doit être pris avec de la nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers et non mâchés, cassés ou écrasés.

RAN-CLARITHROMYCIN a parfois un arrière-goût amer, par conséquent, la suspension doit être prise avec de la nourriture et/ou du jus.

4.5 Dose oubliée

Si une dose de clarithromycine est oubliée, le patient doit prendre la dose dès que possible, puis revenir à sa dose normale prévue. Cependant, si une dose est sautée, le patient ne doit pas doubler la dose suivante.

5. SURDOSAGE

Du charbon actif peut être administré pour faciliter l'élimination du médicament non absorbé. Des mesures générales de soutien sont recommandées.

Des rapports indiquent que l'ingestion de grandes quantités de clarithromycine peut entraîner des symptômes gastro-intestinaux. Les effets indésirables accompagnant le surdosage doivent être traités par l'élimination rapide du médicament non absorbé et des mesures de soutien.

La clarithromycine est liée aux protéines (70 %). Aucune donnée n'est disponible sur l'élimination de la clarithromycine par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Pour la prise en charge d'un surdosage suspecté, contactez votre centre antipoison régional.

6 FORMES POSOLOGIQUES, DOSAGES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, dosages, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / Dosage / Composition	Ingrédients non médicamenteux
Orale	comprimés enrobés / 250 mg et 500 mg	croscarmellose sodique, laque d'aluminium jaune D&C n°. 10, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, stéarate de magnésium cellulose microcristalline, povidone, propylèneglycol, talc purifié, silice, colloïdal anhydre; acide stéarique et dioxyde de titane.
	comprimés à libération prolongée / 500 mg	silice sublimée, laque d'aluminium jaune D&C n°. 10 hydroxypropyl cellulose, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, propylèneglycol, stéarylfumarate de sodium, talc et dioxyde de titane. Les comprimés à libération prolongée contient aussi l'encre d'impression qui contient oxyde de fer noir, lécithine , gomme-laque et siméticone.
	suspension buvable / 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL	acétone, acide alginique, aspartame, huile de ricin, acide citrique (anhydre), silice sublimée, croscarmellose sodique, menthe poivrée, fruits, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, hypromellose phtalate, maltodextrine, povidone, benzoate de sodium , chlorure de sodium, citrate de sodium (dihydraté), saccharose, dioxyde de titane et gomme de xanthane.

TARO-CLARITHROMYCIN

Chaque comprimé jaune, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « C1 » gravée sur une face et rien sur l'autre contient 250 mg de clarithromycine pour administration orale.

Chaque comprimé jaune pâle, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « C2 » gravée sur une face et rien sur l'autre contient 500 mg de clarithromycine pour administration orale.

TARO-CLARITHROMYCIN 250 mg et 500 mg est offert en flacons de PEHD de 100 et 500.

TARO-CLARITHROMYCIN XL

Chaque comprimé jaune pâle, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « **RB35** » à l'encre noire sur un côté et rien sur l'autre contient 500 mg de clarithromycine pour administration orale.

Chaque comprimé TARO-CLARITHROMYCIN XL contient moins de 300 mg de lactose.

TARO-CLARITHROMYCIN XL est offert en flacons de PEHD de 12, 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 10 comprimés.

RAN-CLARITHROMYCIN

RAN-CLARITHROMYCIN 125 mg/5 mL est offert sous forme de préparation granulaire dans des flacons en PEHD de 55 mL, 105 mL et 150 mL.

RAN-CLARITHROMYCIN 250 mg/5 mL est offert sous forme de préparation granulaire de 105 mL dans des flacons en PEHD.

RAN-CLARITHROMYCIN est fourni sous forme de poudre granulaire blanche à blanc cassé, formant une suspension blanche à blanc cassé lors de la reconstitution avec de l'eau. Les bouteilles permettent une capacité d'agitation. Une fois reconstituée, la concentration de clarithromycine est respectivement de 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL. La suspension obtenue a un goût sucré et une saveur fruitée (tutti-fruité et menthe poivrée).

Les suspensions orales de RAN-CLARITHROMYCIN à 125 mg/5 mL et à 250 mg/5 mL contiennent moins de 550 mg/mL de saccharose.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'ENCADRÉ [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES](#).

Général

La clarithromycine doit être administrée avec prudence à tout patient qui a démontré une certaine forme d'allergie médicamenteuse, en particulier aux médicaments structurellement apparentés. En cas de réaction allergique à la clarithromycine, l'administration du médicament doit être interrompue. Des réactions d'hypersensibilité graves peuvent nécessiter de l'épinéphrine, des antihistaminiques ou des corticostéroïdes. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Réactions d'hypersensibilité](#).

L'utilisation à long terme peut, comme avec d'autres antibiotiques, entraîner une colonisation par un nombre accru de bactéries et de champignons non sensibles. Si des surinfections surviennent, un traitement approprié doit être institué.

Patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine

Plusieurs études portant sur des patients séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) recevant de la clarithromycine pour le traitement d'une infection à MAC ont montré une survie plus faible chez les patients randomisés pour recevoir des doses supérieures à 500 mg deux fois par jour. L'explication de la plus faible survie associée à des doses supérieures à 500 mg deux fois par jour n'a pas été déterminée.

Le traitement ou la prophylaxie de l'infection à MAC par la clarithromycine ne doit pas dépasser la dose approuvée de 500 mg deux fois par jour.

Myasthénie grave

Une exacerbation des symptômes de la myasthénie grave et une nouvelle apparition des symptômes du syndrome myasthénique ont été signalées chez des patients recevant un traitement par la clarithromycine.

Utilisation de la clarithromycine avec d'autres médicaments

Antipsychotiques atypiques (quétiapine)

En raison de l'inhibition du CYP3A par la clarithromycine, la co-administration de clarithromycine avec la quétiapine entraîne une augmentation des concentrations de quétiapine. Des effets indésirables graves et potentiellement mortels liés à la quétiapine, y compris le syndrome malin des neuroleptiques, ont été rapportés. La clarithromycine ne doit pas être utilisée en association avec la quétiapine sauf en cas de nécessité clinique. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#). Une surveillance et des réductions de dose peuvent être nécessaires.

Agents hypoglycémisants oraux/Insuline

L'utilisation concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémisants oraux (tels que les sulfamides) et/ou d'insuline peut entraîner une hypoglycémie importante. Une surveillance attentive de la glycémie est recommandée. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#), Tableau 15.

Anticoagulants oraux

Il existe un risque d'hémorragie grave et d'élévations significatives du rapport international normalisé (INR) et du temps de prothrombine lorsque la clarithromycine est co-administrée avec la warfarine. L'INR et le temps de prothrombine doivent être surveillés fréquemment pendant que les patients reçoivent simultanément de la clarithromycine et des anticoagulants oraux. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#), Tableau 15.

La prudence s'impose lorsque la clarithromycine est co-administrée avec des anticoagulants oraux à action directe tels que le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, en particulier chez les patients à haut risque de saignement. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

L'utilisation concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#). La prudence s'impose lors de la prescription de

clarithromycine avec d'autres statines. Une rhabdomyolyse a été rapportée chez des patients prenant de la clarithromycine et des statines. Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe et symptôme de myopathie. Dans les situations où l'utilisation concomitante de clarithromycine avec des statines ne peut être évitée, il est recommandé de prescrire la plus faible dose enregistrée de la statine. L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme du CYP3A (par exemple, la fluvastatine) peut être envisagée. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#), **Tableau 15**.

Triazolobenzodiazépines et benzodiazépines apparentées

La prudence est recommandée concernant l'administration concomitante de clarithromycine avec des triazolobenzodiazépines (telles que le triazolam et l'alprazolam) ou avec d'autres benzodiazépines (telles que le midazolam intraveineux) en raison du risque grave d'effets sur le système nerveux central (SNC) (par exemple, somnolence et confusion). Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#), **Tableau 15**.

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

Bloqueurs de canaux calciques

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de clarithromycine et d'inhibiteurs calciques métabolisés par le CYP3A4 (par exemple, vérapamil, amlodipine, diltiazem) en raison du risque d'hypotension. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#), **Tableau 15**.

Une hypotension, des bradyarythmies et une acidose lactique ont été observées chez des patients recevant simultanément du vérapamil, appartenant à la classe des inhibiteurs calciques. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#), **Tableau 15**.

Autres drogues

L'utilisation de la clarithromycine avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses, voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)

Cardiovasculaire

Événements cardiovasculaires

Une repolarisation cardiaque et un intervalle QT prolongés, conférant un risque de développer une arythmie cardiaque et des torsades de pointes, ont été observés lors d'un traitement par macrolides, y compris la clarithromycine. Voir [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#). Des décès ont été signalés. Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets associés aux médicaments sur l'intervalle QT.

Étant donné que les situations suivantes peuvent entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires (y compris les torsades de pointes), la clarithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie coronarienne, une insuffisance cardiaque, des troubles de la conduction, une bradycardie cliniquement significative (p. ex., < 50 bpm), ou en cas de prise concomitante avec d'autres médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT, en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#). La clarithromycine ne doit pas être administrée aux patients présentant des troubles électrolytiques tels qu'une hypomagnésémie ou une hypokaliémie. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients présentant un allongement congénital ou acquis documenté de l'intervalle QT ou des antécédents d'arythmie ventriculaire, y compris des torsades de pointes. La clarithromycine est également contre-indiquée chez les patients présentant une hypokaliémie en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes. L'administration concomitante de clarithromycine avec l'astémizole, le cisapride, la dompéridone, le pimozide, la terfénaire et le saquinavir est également contre-indiquée. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Les études épidémiologiques portant sur le risque d'effets indésirables cardiovasculaires avec les macrolides ont montré des résultats variables. Des études ont identifié des risques d'arythmie, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire associés aux macrolides, dont la clarithromycine. La prise en compte de ces résultats doit être mise en balance avec les bénéfices du traitement lors de la prescription de clarithromycine.

Conduire et utiliser des machines

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de la clarithromycine sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Le risque d'étourdissements, de vertiges, de confusion et de désorientation pouvant survenir avec le médicament doit être pris en compte avant que les patients ne conduisent ou n'utilisent des machines.

Endocrine et Métabolisme

RAN-CLARITHROMYCIN contient du saccharose. P Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou d'insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Lors de la prescription à des patients diabétiques, la teneur en saccharose doit être prise en compte. Voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

Patients phénylcétonuriques

RAN-CLARITHROMYCIN contient de l'aspartame. L'aspartame contient de la phénylalanine qui peut présenter des risques pour la sécurité chez les patients phénylcétonuriques (PCU). Voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

Gastro-intestinal

Maladie associée à *Clostridioides difficile*

La maladie associée à *Clostridioides difficile* (MACD) a été signalée avec l'utilisation de nombreux agents antibactériens, y compris la clarithromycine. La gravité de la DACD peut varier d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon suite à l'administration de tout agent antibactérien. La DACD a été signalée plus de 2 mois après l'administration d'agents antibactériens.

Le traitement avec des agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et permettre la prolifération de *Clostridioides difficile*. *Clostridioides difficile* produit les toxines A et B, qui contribuent au développement de DACD. La DACD peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes. La CDAD peut être réfractaire au traitement antimicrobien.

Si le diagnostic de DACD est suspecté ou confirmé, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être initiées. Les cas bénins de DACD répondent généralement à l'arrêt des agents antibactériens non dirigés contre *Clostridioides difficile*. Dans les cas modérés à graves, il faut envisager une prise en charge avec des liquides et des électrolytes, une supplémentation en protéines et un traitement avec un médicament antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridioides difficile*. Une évaluation chirurgicale doit être instituée selon les indications cliniques, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves. Voir [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#).

Hépatique/biliaire/pancréatique

La prudence est recommandée chez les patients présentant une fonction hépatique altérée.

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie et les reins. Chez les patients présentant à la fois une insuffisance hépatique (légère à modérée) et une insuffisance rénale, une diminution de la dose de clarithromycine ou des intervalles d'administration prolongés peuvent être

appropriés. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère associée à une insuffisance rénale. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Un dysfonctionnement hépatique, y compris une augmentation des enzymes hépatiques et une hépatite hépatocellulaire et/ou cholestatique, avec ou sans ictère, ont été rapportés avec la clarithromycine. Ce dysfonctionnement hépatique peut être sévère et est généralement réversible. Dans certains cas, une insuffisance hépatique avec issue fatale a été signalée et a généralement été associée à des maladies sous-jacentes graves et/ou à des médicaments concomitants. Arrêtez immédiatement la clarithromycine si des signes et des symptômes d'hépatite apparaissent, tels que l'anorexie, la jaunisse, l'urine foncée, le prurit ou la sensibilité de l'abdomen.

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

En cas de réactions d'hypersensibilité aiguës sévères, telles que l'anaphylaxie, les effets indésirables cutanés sévères (SCAR) (par exemple, la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et l'éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)), le traitement par la clarithromycine doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié doit être instauré d'urgence.

Rénal

La prudence s'impose lors de l'administration de clarithromycine à des patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie et les reins. Chez les patients présentant à la fois une insuffisance hépatique (légère à modérée) et une insuffisance rénale ou en présence d'une insuffisance rénale sévère, une diminution de la dose de clarithromycine ou des intervalles d'administration prolongés peuvent être appropriés. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#).

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère associée à une insuffisance rénale. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Pour l'éradication de H. pylori, l'amoxicilline et la clarithromycine ne doivent pas être administrées aux patients insuffisants rénaux car la posologie appropriée dans cette population de patients n'a pas encore été établie.

Santé reproductive : potentiel féminin et masculin

- **La fertilité**

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) ; Toxicologie reproductive et développementale. Veuillez consulter l'ENCADRÉ [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES](#). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes](#).

- **Risque tératogène**

Veuillez consulter l'ENCADRÉ [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES](#). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes](#).

Sensibilité/Résistance

Le développement d'une résistance (11 isolats révolutionnaires sur 19 dans 1 étude) a été observé chez des patients séropositifs recevant de la clarithromycine pour la prophylaxie et le traitement de l'infection à MAC.

Compte tenu de la résistance émergente de Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus et Streptococcus pyogenes aux macrolides, il est important que les tests de sensibilité soient effectués lors de la prescription de clarithromycine pour une pneumonie communautaire et des infections non compliquées de la peau et des structures cutanées.

Pour éviter l'échec du traitement d'éradication avec un potentiel de développement d'une résistance antimicrobienne et un risque d'échec avec un traitement ultérieur, les patients doivent être informés de suivre de près le schéma thérapeutique prescrit.

Développement de bactéries résistantes aux médicaments

La prescription de TARO-CLARITHROMYCIN, TARO-CLARITHROMYCIN XL et RAN-CLARITHROMYCIN en l'absence d'infection bactérienne avérée ou fortement suspectée est peu susceptible d'apporter un bénéfice au patient et risque de développer des bactéries résistantes aux médicaments.

Résistance aux antibiotiques en relation avec l'éradication d'Helicobacter pylori

L'utilisation de toute thérapie antimicrobienne, telle que la clarithromycine, pour traiter l'infection à H. pylori peut sélectionner des organismes résistants aux médicaments.

Trithérapie avec l'oméprazole

Parmi les 113 receveurs de trithérapie avec des isolats de H. pylori avant traitement sensibles à la clarithromycine, 2 patients sur 102 (2 %) ont développé une résistance après un traitement par

l'oméprazole, la clarithromycine et l'amoxicilline. Parmi les patients qui ont reçu une trithérapie, 6 patients sur 108 (5,6 %) avaient des isolats de *H. pylori* avant traitement résistants à la clarithromycine. Sur ces 6 patients, 3 (50 %) avaient *H. pylori* éradiqué lors du suivi, et 3 (50 %) sont restés positifs après le traitement. Chez 5 patients sur 113 (4,4 %), aucune donnée de sensibilité au prétraitement par la clarithromycine n'était disponible. Le développement d'une résistance à la clarithromycine doit être considéré comme un risque possible, en particulier lorsque des schémas thérapeutiques moins efficaces sont utilisés.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Les avantages par rapport aux risques, en particulier au cours des 3 premiers mois de grossesse, doivent être soigneusement pesés par un médecin. Sur la base des résultats variables obtenus à partir d'études animales et de l'expérience chez l'homme, la possibilité d'effets indésirables sur le développement embryofœtal ne peut être exclue. Certaines études observationnelles évaluant l'exposition à la clarithromycine au cours du premier et du deuxième trimestre ont rapporté un risque accru de fausse couche par rapport à l'absence d'utilisation d'antibiotiques ou à l'utilisation d'autres antibiotiques au cours de la même période. Les études épidémiologiques disponibles sur le risque de malformations congénitales majeures avec l'utilisation de macrolides dont la clarithromycine pendant la grossesse donnent des résultats contradictoires. Par conséquent, l'utilisation pendant la grossesse n'est pas conseillée sans peser soigneusement les avantages et les risques.

La clarithromycine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf si aucun traitement alternatif n'est approprié, en particulier pendant les 3 premiers mois de la grossesse. Si une grossesse survient pendant la prise du médicament, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus. Voir [3 l'encadré Mises en garde et précautions importantes](#).

Quatre études de tératogénicité chez le rat (3 avec des doses orales et 1 avec des doses intraveineuses jusqu'à 160 mg/kg/jour administrées pendant la période d'organogenèse majeure) et 2 chez le lapin (avec des doses orales jusqu'à 125 mg/kg/jour ou des doses intraveineuses de 30 mg/kg/jour administré pendant les jours de gestation 6 à 18) n'a pas démontré de tératogénicité de la clarithromycine. Deux études orales supplémentaires chez une souche de rat différente à des doses similaires et dans des conditions similaires ont démontré une faible incidence d'anomalies cardiovasculaires à des doses de 150 mg/kg/jour administrées pendant les jours de gestation 6 à 15. Les taux plasmatiques après 150 mg/kg/jour étaient de 2 fois les taux sériques humains.

Quatre études chez la souris ont révélé une incidence variable de fente palatine après des doses orales de 1 000 mg/kg/jour pendant les jours de gestation 6 à 15. Une fente palatine a également été observée à 500 mg/kg/jour. L'exposition de 1 000 mg/kg/jour a entraîné des concentrations plasmatiques 17 fois supérieures aux concentrations sériques humaines. Chez les singes, une dose

orale de 70 mg/kg/jour a entraîné un retard de croissance fœtale à des taux plasmatiques 2 fois supérieurs aux taux sériques humains.

Des pertes embryonnaires ont été observées chez des singes et des lapins. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie reproductive et développementale](#).

7.1.2 Allaitement

La sécurité d'emploi de la clarithromycine pendant l'allaitement des nourrissons n'a pas été établie. La clarithromycine est excrétée dans le lait maternel humain en petites quantités. On a estimé qu'un nourrisson exclusivement allaité recevrait environ 1,7 % de la dose maternelle de clarithromycine ajustée en fonction du poids.

Les rats présevrés, exposés indirectement via la consommation de lait de mères traitées avec 150 mg/kg/jour pendant 3 semaines, n'ont pas été affectés, malgré des données indiquant des niveaux de médicament plus élevés dans le lait que dans le plasma.

7.1.3 Pédiatrie

Pédiatrie (6 mois à 12 ans) : L'utilisation de comprimés de clarithromycine et de comprimés à libération prolongée de clarithromycine chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.

L'utilisation de la clarithromycine pour suspension buvable chez les enfants de moins de 6 mois n'a pas été étudiée. Dans la pneumonie, les granules de clarithromycine n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 3 ans.

La sécurité de la clarithromycine n'a pas été étudiée chez les patients MAC âgés de moins de 20 mois.

Les animaux nouveau-nés et juvéniles ont toléré la clarithromycine de la même manière que les animaux adultes. Les jeunes animaux étaient légèrement plus intolérants au surdosage aigu et aux réductions subtiles des érythrocytes, des plaquettes et des leucocytes, mais étaient moins sensibles à la toxicité in le foie, les reins, le thymus et les organes génitaux.

Une augmentation des concentrations de valproate et de phénobarbital et une sédation extrême ont été notées chez un patient de 3 ans coïncidant avec un traitement à la clarithromycine. La relation de cause à effet ne peut être établie. Cependant, une surveillance des concentrations de valproate et de phénobarbital peut être envisagée.

7.1.4 Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : Un ajustement posologique doit être envisagé chez les patients âgés atteints d'insuffisance rénale sévère. Dans une étude à l'état d'équilibre au cours de laquelle des sujets âgés en bonne santé (âgés de 65 à 81 ans) ont reçu 500 mg toutes les 12 heures, les concentrations maximales de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine ont été augmentées. L'ASC a également été augmentée. Ces modifications de la pharmacocinétique sont parallèles aux diminutions connues de la fonction rénale liées à l'âge. Dans les essais cliniques, les patients âgés n'ont pas eu une incidence accrue d'événements indésirables par rapport aux patients plus jeunes.

8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

La majorité des effets secondaires observés dans les essais cliniques impliquant 3563 patients traités avec des comprimés de clarithromycine étaient de nature légère et transitoire. Moins de 3 % des patients adultes sans infection mycobactérienne ont interrompu le traitement en raison d'effets secondaires liés au médicament. Les effets indésirables liés au médicament les plus courants chez les adultes prenant de la comprimés de clarithromycine étaient les nausées, la diarrhée, les douleurs abdominales, la dyspepsie, les maux de tête, la dysgueusie (altération du goût) et les vomissements. Les événements les plus fréquemment rapportés chez les adultes prenant des comprimés à libération prolongée de clarithromycine étaient la diarrhée, un goût anormal et des nausées. Chez les patients pédiatriques prenant de la clarithromycine pour suspension buvable, les événements les plus fréquemment signalés étaient la diarrhée, les vomissements, les douleurs abdominales, la dyspepsie, la perversion du goût et l'infection.

8.2 Effets indésirables des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions bien précises. Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques ; par conséquent, peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer les taux d'effets indésirables des médicaments dans le monde réel.

Comprimés de clarithromycine

Patients atteints d'infections des voies respiratoires ou de la peau

Le tableau 4 fournit une liste des effets indésirables issus des essais cliniques ou de la surveillance post-commercialisation ainsi que des événements indésirables signalés au cours de la surveillance post-commercialisation. Les événements indésirables signalés au cours de la surveillance post-commercialisation peuvent inclure des patients traités pour diverses infections et ne se limitent pas aux patients souffrant d'infections des voies respiratoires ou de la peau.

Tableau 4 Réactions indésirables / effets secondaires du médicament chez des patients présentant des infections respiratoires ou cutanées ou d'autres infections traitées par comprimés de clarithromycine	
Système organique	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***
Troubles du système immunitaire	Anaphylaxie <i>Myasthenia gravis</i>

Tableau 4 Réactions indésirables / effets secondaires du médicament chez des patients présentant des infections respiratoires ou cutanées ou d'autres infections traitées par comprimés de clarithromycine	
Système organique	Réaction indésirable / effet secondaire
Infections et infestations	Infection Colite pseudo-membraneuse 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

Tableau 4 Réactions indésirables / effets secondaires du médicament chez des patients présentant des infections respiratoires ou cutanées ou d'autres infections traitées par comprimés de clarithromycine

Système organique	Réaction indésirable / effet secondaire
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

Tableau 4 Réactions indésirables / effets secondaires du médicament chez des patients présentant des infections respiratoires ou cutanées ou d'autres infections traitées par comprimés de clarithromycine	
Système organique	Réaction indésirable / effet secondaire
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Cas de réactions cutanées graves [p.ex. pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG)] Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique Éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) Prurit Éruption cutanée Hypersudation 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 les études d'adultes atteints de pneumonie comparant la clarithromycine à l'érythromycine base ou au stéarate d'érythromycine, il y avait significativement moins d'événements indésirables impliquant le système digestif chez les patients traités par la clarithromycine.

Patients atteints d'infections mycobactériennes

Chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et d'autres patients immunodéprimés traités avec des doses plus élevées de clarithromycine sur de longues périodes pour la prévention ou le traitement d'infections mycobactériennes, il était souvent difficile de distinguer les événements indésirables éventuellement associés à l'administration de clarithromycine des signes sous-jacents d'une maladie à VIH ou d'une maladie intercurrente.

Prophylaxie

L'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été nécessaire chez 18 % des patients atteints du SIDA recevant de la clarithromycine 500 mg deux fois par jour, contre 17 % des patients recevant un placebo dans une étude randomisée en double aveugle. Les principaux motifs d'arrêt chez les patients traités par la clarithromycine comprennent les maux de tête, les nausées, les vomissements, la dépression et la perversion du goût. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec une incidence de 2 % ou plus, à l'exclusion de ceux dus à l'affection concomitante du patient, sont répertoriés dans le tableau 5. Parmi ces événements, la perversion du goût était le seul événement dont l'incidence était significativement plus élevée chez les patients traités à la clarithromycine par rapport au groupe traité par placebo.

Tableau 5 Pourcentage des effets secondaires* chez des patients adultes immunodéprimés recevant la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe M. avium			
Système organique‡	Effet secondaire	Clarithromycine (n = 339)	Placebo (n = 339)
Troubles gastro-intestinaux	Douleurs abdominales	5,0 %	3,5 %
	Nausées	11,2 %	7,1 %
	Diarrhée	7,7 %	4,1 %
	Vomissements	5,9 %	3,2 %
	Dyspepsie	3,8 %	2,7 %
	Flatulence	2,4 %	0,9 %
Troubles du système nerveux	Dysgueusie	8,0 %	0,3 %
	Céphalées	2,7 %	0,9 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruptions cutanées	3,2 %	3,5 %
* Comprend les effets possiblement ou probablement liés au médicament à l'étude et exclut les effets résultant d'atteintes concomitantes.			
‡ Effets secondaires dont l'incidence est ≥ 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.			

Traitement des patients atteints d'infections mycobactériennes

En excluant les patients qui ont interrompu le traitement en raison de complications de leurs maladies non mycobactériennes sous-jacentes (y compris le décès), environ 14 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'événements indésirables liés au médicament.

Chez les patients adultes, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec une incidence de 3 % ou plus, à l'exclusion de ceux dus à l'affection concomitante du patient, sont répertoriés dans le tableau 6 en fonction de la dose quotidienne totale que le patient recevait au moment de l'événement. Au total, 867 patients ont été traités par la clarithromycine pour des infections mycobactériennes. Parmi ceux-ci, 43 % ont signalé un ou plusieurs événements indésirables. La plupart de ces événements ont été décrits comme étant de gravité légère à modérée, bien que 14 % aient été décrits comme graves.

L'incidence des événements indésirables était plus élevée chez les patients prenant des doses quotidiennes totales de 4000 mg par rapport aux doses plus faibles (**tableau 6**).

Tableau 6 Pourcentage des effets secondaires* chez des patients adultes immunodéprimés traités par la clarithromycine pour une infection mycobactérienne données présentées en fonction de la dose quotidienne totale au moment où l'effet est survenu				
Système organique	Effet secondaire	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 %
	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 de patients pédiatriques atteints du SIDA ont été traités avec une suspension de clarithromycine pour des infections mycobactériennes. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés, à l'exclusion de ceux dus à l'affection concomitante du patient, sont répertoriés dans le tableau 7 en fonction de la dose quotidienne totale de clarithromycine reçue par le patient.

System Organ Class	Adverse Event	< 15 mg/kg/day (n=19)	15 to < 25 mg/kg/day (n=13)	≥ 25 mg/kg/day (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 infectés par Helicobacter pylori

Trithérapie : clarithromycine/oméprazole/amoxicilline

Un résumé des taux d'incidence des événements indésirables liés aux médicaments est présenté dans le tableau 8.

Système organique	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 des essais cliniques – Pédiatrie

Clarithromycine pour suspension orale :

Le profil de sécurité de la clarithromycine pour suspension buvable est similaire à celui du comprimé à 250 mg chez les patients adultes.

Comme avec les autres macrolides, un dysfonctionnement hépatique, y compris une augmentation des enzymes hépatiques et une hépatite hépatocellulaire et/ou cholestatique, avec ou sans ictère, ont été rarement signalés avec clarithromycine pour suspension buvable. Ce dysfonctionnement hépatique peut être sévère et est généralement réversible. Dans de très rares cas, une insuffisance hépatique avec issue fatale a été signalée et a généralement été associée à des maladies sous-jacentes graves et/ou à des médicaments concomitants.

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

Comprimés de clarithromycine à libération prolongée

Moins de 2 % des patients adultes prenant des comprimés à libération prolongée de clarithromycine ont interrompu le traitement en raison d'effets secondaires liés au médicament. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les adultes prenant des comprimés à libération prolongée de clarithromycine étaient la diarrhée (6 %), un goût anormal (7 %) et des nausées (3 %). La plupart de ces événements ont été décrits comme étant d'intensité légère ou modérée. Parmi les événements indésirables signalés, moins de 1 % ont été décrits comme graves.

De rares cas de comprimés à libération prolongée de clarithromycine dans les selles ont été rapportés, dont beaucoup sont survenus chez des patients présentant des troubles gastro-intestinaux anatomiques (y compris iléostomie ou colostomie) ou fonctionnels avec des temps de transit GI raccourcis. Dans plusieurs rapports, des résidus de comprimés sont survenus dans le cadre de diarrhées. Il est recommandé que les patients qui présentent des résidus de comprimés dans les selles et aucune amélioration de leur état doivent passer à une autre formulation de clarithromycine (par exemple, une suspension) ou à un autre antibiotique.

Effets indésirables au médicament moins fréquents au cours des essais cliniques (< 1 %) pour les comprimés de clarithromycine à libération prolongée

Les effets indésirables suivants s'appliquent à toutes les indications approuvées pour cette formulation.

Troubles gastro-intestinaux :	reflux gastro-oesophagien et proctalgie
Infections et infestations :	gastro-entérite
Musculo-squelettique et Troubles du tissu conjonctif :	myalgie
Respiratoire, Thoracique et Troubles médiastinaux :	épistaxis

De rares cas de pancréatite et de convulsions ont été signalés.

Sur les 1829 patients qui ont reçu de la clarithromycine pour suspension buvable, 571 (31 %) ont signalé au moins un événement indésirable. Les événements indésirables signalés sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9 Effets secondaires signalés au cours des études chez les enfants	
Système organique	Nombre (%) de patients n = 1829
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%)

Tableau 9 Effets secondaires signalés au cours des études chez les enfants	
Système organique	Nombre (%) de patients n = 1829
* 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 rapporté des événements indésirables dans la SOC Affections gastro-intestinales (19 %) et la SOC Infections et infestations (9 %).

Les événements survenant le plus fréquemment dans la SOC Affections gastro-intestinales étaient la diarrhée (7 %), les vomissements (7 %), les douleurs abdominales (3 %), la dyspepsie (3 %) et les nausées (1 %).

Les autres événements indésirables comprenaient une infection (3 %), une rhinite (2,2 %), une éruption cutanée (2,2 %), une augmentation de la toux (2,1 %), de la fièvre (2,2 %), des maux de tête (1,6 %), une conjonctivite (1,1 %), une dysgueusie (3 %) et élévation transitoire de l'AST (0,9 %).

La majorité des événements indésirables ont été considérés par les investigateurs comme étant de gravité légère ou modérée. Trois cent soixante-quinze des 1829 patients (21 %) ont eu des effets indésirables légers, 175/1829 patients (10 %) ont eu des effets indésirables modérés et 20/1829 patients (1 %) ont eu des effets indésirables graves.

Dans les 2 études américaines sur l'otite moyenne aiguë comparant la clarithromycine à un antimicrobien/inhibiteur de bêta-lactamase, l'incidence des effets indésirables chez tous les patients traités, principalement la diarrhée (15 % contre 38 %) et l'érythème fessier (3 % contre 11 %) chez jeunes enfants, était cliniquement ou statistiquement plus faible dans le bras clarithromycine par rapport au bras contrôle.

Dans une autre étude américaine sur l'otite moyenne comparant la clarithromycine à la céphalosporine, l'incidence des événements indésirables chez tous les patients traités, principalement la diarrhée et les vomissements, n'a pas différé cliniquement ou statistiquement pour les 2 agents.

8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques

Comprimés de clarithromycine :

Les effets indésirables suivants s'appliquent à toutes les indications approuvées pour cette formulation.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : éosinophilie et neutropénie

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale

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

Troubles hépatobiliaires :	cholestase, élévation de la gamma-glutamyltransférase et hépatite
Investigations :	Élévation de la phosphatase alcaline sérique et élévation de la lactate déshydrogénase sérique

8.3.1 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques – Pédiatrie

Clarithromycine pour suspension orale :

Les effets indésirables suivants s'appliquent à toutes les indications approuvées pour cette formulation.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	thrombocythemia
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 indésirables ont été observés dans différentes populations de patients et au cours de la surveillance post-commercialisation. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament au cours des essais cliniques](#), **Tableau 1**.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, chimiques cliniques et autres données quantitatives Résultats des essais cliniques

Comprimés de clarithromycine :

Patients atteints d'infections des voies respiratoires ou de la peau

Les modifications des valeurs de laboratoire ayant une signification clinique possible signalées au cours des études cliniques ou au cours de la surveillance post-commercialisation sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10 - Résultats hématologiques et biochimiques anormaux chez les patients atteints des voies respiratoires ou de la peau infections traitées avec des comprimés de clarithromycine

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

Patients atteints d'infections mycobactériennes

Chez les patients immunodéprimés recevant une prophylaxie contre *M. avium*, les valeurs de laboratoire en dehors de la limite extrême haute ou basse pour le test spécifié ont été analysées (tableau 11).

Tableau 11 - Pourcentage de patients* dépassant la valeur de laboratoire extrême chez les patients immunodéprimés recevant une prophylaxie contre le complexe *M. avium*

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

Traitement des patients atteints d'infections mycobactériennes

Chez les patients immunodéprimés traités avec de la clarithromycine pour des infections mycobactériennes, les évaluations des valeurs de laboratoire ont été faites en analysant les valeurs en dehors du niveau sérieusement anormal (c'est-à-dire la limite extrême haute ou basse) pour le test spécifié (Tableau 12 et Tableau 13).

Tableau 12 - Pourcentage de patients adultes immunodéprimés traités par la clarithromycine pour des infections mycobactériennes qui présentaient des valeurs de laboratoire sous traitement qui étaient en dehors du niveau gravement anormal présenté par la dose quotidienne totale

Système organique	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 %
	Élévation de l'azote uréique du sang	> 50 mg/dL	< 1 %	< 1 %	4 %
Légende : LSN = Limite supérieure de la normale					

Tableau 13 Nombre de patients pédiatriques atteints du SIDA traités avec de la clarithromycine pour des infections mycobactériennes qui présentaient des valeurs de laboratoire sous traitement qui étaient en dehors du niveau gravement anormal présenté par la dose quotidienne totale

Système organique	Valeurs de laboratoire	Résultat très anormal	< 15 mg/kg/jour	de 15 à < 25 mg/kg/jour	≥ 25 mg/kg/jour
Investigations	Élévation de l'alanine aminotransférase	> 5 x LSN	0	1	0
	Élévation de la bilirubine sérique	> 12 mg/dL	1	0	0
	Réduction du Nombre de plaquettes	< 50 x 10 ⁹ /L	0	1	0
	Élévation de l'azote uréique du sang	> 50 mg/dL	0	1	0
Légende : LSN = Limite supérieure de la normale					

8.5 Effets indésirables post-commercialisation

La liste suivante des effets indésirables est une compilation des effets indésirables issus de la surveillance post-commercialisation et des études cliniques post-commercialisation pour toutes les formulations de clarithromycine.

Tableau 14 Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Système organique	Effet secondaire
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie
Troubles cardiaques ¹	Fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, extrasystoles, palpitations, torsades de pointes, fibrillation Ventriculaire, tachycardie ventriculaire
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Surdité, troubles de l'ouïe, perte de l'ouïe ² , acouphène, vertiges
Troubles gastro-intestinaux	Douleurs abdominales, constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, éructations, œsophagite, flatulences, gastrite, glossite, pancréatite, stomatite, coloration anormale de la langue, coloration anormale des dents, vomissements
Troubles généraux et atteintes au point d'administration	Asthénie
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique ³ , hépatite, hépatite cholestatique, jaunisse (cholestatique et hépatocellulaire)
Troubles du système immunitaire	œdème de Quincke (angio-œdème), 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	Ageusie, altération de l'odorat, anosmie, convulsions, étourdissements, dysgueusie, dyskinésie, céphalée, perte de conscience, paresthésie, parosmie, tremblements, somnolence
Troubles psychiatriques	Cauchemars, anxiété, confusion, dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucination, insomnie, manie, psychose
Troubles rénaux et urinaires	Néphrite interstitielle, insuffisance rénale
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Asthme, embolie pulmonaire
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Cas de réactions cutanées graves, [p. ex. pustulose exanth�mateuse aiguë généralisée (PEAG)], syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome DRESS (�ruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques), acné, dermatite bulleuse, purpura de Henoch-Schönlein, hypersudation, prurit, éruptions cutanées, urticaire
Troubles vasculaires	Hémorragie ⁴ , vasodilatation

Tableau 14 Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Système organique	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 de la colchicine lors de l'utilisation concomitante de clarithromycine et de colchicine ont été rapportés après commercialisation, en particulier chez les personnes âgées, dont certains sont survenus chez des patients insuffisants rénaux. Des décès ont été signalés chez certains patients. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- L'administration concomitante de clarithromycine avec l'astémizole, le cisapride, la dompéridone, la colchicine, le pimozide, la terfénaire, la lovastatine, la simvastatine, les alcaloïdes de l'ergot (par exemple, l'ergotamine, la dihydroergotamine) est contre-indiquée. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#).
- La clarithromycine est un inhibiteur de la sous-famille des isoformes 3A du cytochrome P450 (CYP3A) et du transporteur de la glycoprotéine P (P-gp). L'administration concomitante de clarithromycine et de médicaments métabolisés par le CYP3A et/ou transportés par la P-gp peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament co-administré, ce qui pourrait entraîner des problèmes de sécurité cliniquement significatifs.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

De nombreuses catégories de médicaments sont métabolisées par le CYP3A et/ou transportées par la P-gp localisée dans le foie et dans l'intestin. Certains médicaments peuvent inhiber ou induire les activités du CYP3A et/ou de la P-gp. L'administration de tels inhibiteurs ou inducteurs peut avoir un impact sur le métabolisme. Dans certains cas, les concentrations sériques peuvent être augmentées et dans d'autres diminuées. Il faut donc faire preuve de prudence lors de la co-administration de tels médicaments.

Effets de la clarithromycine sur d'autres médicaments

La clarithromycine est un inhibiteur du CYP3A et de la P-gp. Cette inhibition peut entraîner une augmentation ou une prolongation des taux sériques des médicaments également métabolisés par le CYP3A ou transportés par la P-gp lorsqu'ils sont co-administrés avec la clarithromycine. Pour de tels médicaments, la surveillance de leurs concentrations sériques peut être nécessaire.

La clarithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant un traitement avec d'autres médicaments connus pour être des substrats du CYP3A et/ou de la P-gp, en particulier si le substrat du CYP3A/P-gp a une marge de sécurité étroite (par exemple, la carbamazépine) et/ou si le substrat est largement métabolisé par le CYP3A ou transporté par la P-gp. Des ajustements posologiques peuvent être envisagés et, dans la mesure du possible, les concentrations sériques de ces médicaments doivent être étroitement surveillées chez les patients recevant simultanément de la clarithromycine.

Les médicaments ou classes de médicaments suivants sont connus ou suspectés d'être métabolisés par la même isoenzyme CYP3A : alprazolam, astémizole, carbamazépine, cilostazol, cisapride, cyclosporine, disopyramide, dompéridone, alcaloïdes de l'ergot de seigle, ibrutinib, lomitapide, lovastatine, méthylprednisolone, midazolam, oméprazole, anticoagulants oraux (par exemple warfarine, rivaroxaban, apixaban), antipsychotiques atypiques (par exemple quétiapine), pimozide, quinidine, rifabutine, sildénafil, simvastatine, tacrolimus, terfénadine, triazolam et vinblastine, mais cette liste n'est pas exhaustive. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Anticoagulants oraux à action directe (AOD) : Le dabigatran AOD est un substrat du transporteur d'efflux P-gp. Le rivaroxaban et l'apixaban sont métabolisés via le CYP3A4 et sont également des substrats de la P-gp. La prudence s'impose lorsque la clarithromycine est co-administrée avec ces agents, en particulier chez les patients à haut risque de saignement. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#).

Avec certains médicaments, la co-administration de clarithromycine est contre-indiquée ou doit être évitée (voir **Tableau 12**).

Effets d'autres médicaments sur la clarithromycine

La clarithromycine est un substrat du CYP3A. Co-administration d'inducteurs puissants du cytochrome le système métabolique P450 peut accélérer le métabolisme de la clarithromycine et ainsi réduire l'exposition à la clarithromycine tout en augmentant l'exposition à son métabolite 14-OH-clarithromycine, ce qui pourrait altérer l'effet thérapeutique recherché. De plus, il pourrait être nécessaire de surveiller les taux plasmatiques de l'inducteur du CYP3A, qui pourraient être augmentés en raison de l'inhibition du CYP3A par la clarithromycine (voir également les informations produit pertinentes pour l'inducteur du CYP3A4 administré). La co-administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A peut entraîner une augmentation de l'exposition à la clarithromycine et une diminution de l'exposition à son métabolite 14-OH-clarithromycine. Un ajustement de la posologie de la clarithromycine ou l'examen d'autres traitements peuvent être nécessaires.

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 du CYP3A.

Mécanismes supplémentaires

Des interactions avec la clarithromycine ont été signalées avec des médicaments métabolisés par des isoformes du cytochrome P450 autres que le système CYP3A. Des mécanismes supplémentaires, tels que les effets sur l'absorption, peuvent également être responsables de l'interaction entre les médicaments, y compris la zidovudine et la clarithromycine.

9.3 Interactions médicament-comportement

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

9.4 Interactions médicament-médicament

Certaines des interactions médicamenteuses qui ont été signalées entre la clarithromycine-macrolides et d'autres médicaments ou catégories de médicaments sont énumérées au tableau 15. Les médicaments répertoriés dans ce tableau sont basés soit sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction. (c'est-à-dire ceux identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 15 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Astémizole*/ terfénadine	ÉC	<p>↑ des concentrations du métabolite acide de la terfénadine</p> <p>↑ de l'intervalle QT</p>	<p>On a signalé que les macrolides modifient le métabolisme de la terfénadine, ce qui se traduit par une augmentation des concentrations sériques de la terfénadine, augmentation qui a parfois été associée à des arythmies, comme la prolongation de l'intervalle QT, la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et les torsades de pointes. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.</p> <p>Dans une étude portant sur 14 volontaires sains, l'administration concomitante de clarithromycine en comprimés et de terfénadine a donné lieu à des concentrations sériques du métabolite acide de la terfénadine, MDL 16 455, deux à trois fois supérieures et à une prolongation de l'intervalle QT. Des effets semblables ont été observés au moment de l'administration concomitante d'astémizole et d'autres macrolides.</p>
Atazanavir	ÉC	<p>↑ des concentrations de clarithromycine</p> <p>↑ de l'ASC de l'atazanavir</p>	<p>La clarithromycine et l'atazanavir sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A, et il existe des preuves d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et d'atazanavir (400 mg une fois par jour) a fait doubler l'exposition à la clarithromycine et diminuer de 70 % l'exposition à la 14-OH-clarithromycine, avec une augmentation de 28 % de l'ASC de l'atazanavir.</p> <p>Étant donné la large fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, il ne devrait pas être nécessaire de réduire la dose chez les patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients qui ont une fonction rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL/min), il faut réduire la dose de clarithromycine de 50 %. Chez ceux dont la clairance de la créatinine est <30 mL/min, il faut la réduire de 75 %, en utilisant une présentation appropriée de clarithromycine. Il ne faut pas administrer en concomitance des doses de clarithromycine supérieures à 1 000 mg par jour et des inhibiteurs de la protéase.</p>

Tableau 15 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
<u>Antipsychotiques atypiques</u> (p. ex. quétiapine)		↑ potentielle des concentrations de quétiapine et d'autres antipsychotiques atypiques	La clarithromycine ne doit pas être utilisée en association avec la quétiapine sauf en cas de nécessité clinique. En raison de l'inhibition du CYP3A par la clarithromycine, on s'attend à ce que les concentrations de quétiapine augmentent, ce qui peut entraîner des effets indésirables graves et/ou menaçant le pronostic vital, y compris le syndrome malin des neuroleptiques. Pour les autres médicaments antipsychotiques atypiques (aripiprazole et rispéridone) métabolisés par le CYP3A4, il est également recommandé d'éviter l'administration concomitante avec la clarithromycine en raison des interactions pharmacocinétiques potentielles.
<u>Bloqueurs des canaux calciques</u> (par exemple, <u>vérapamil</u> , <u>amlodipine</u> , <u>diltiazem</u>)	C	↑ potentielle des concentrations de vérapamil	La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de clarithromycine et d'inhibiteurs calciques métabolisés par le CYP3A4 (par exemple, vérapamil, amlodipine, diltiazem) en raison du risque d'hypotension. Les concentrations plasmatiques de clarithromycine ainsi que des inhibiteurs calciques peuvent augmenter en raison de l'interaction. Une hypotension, des bradyarythmies et une acidose lactique ont été observées chez des patients recevant simultanément du vérapamil, appartenant 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 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 .

Tableau 15 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine

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

Tableau 15 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Dompéridone	É, P	↑ des concentrations de dompéridone, entraînant une prolongation de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques	Des concentrations élevées de dompéridone ont été signalées chez des patients recevant un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la dompéridone en concomitance. Cela peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, y compris une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes. Ainsi, l'administration concomitante de dompéridone et de médicaments prolongeant l'intervalle QT et/ou de puissants inhibiteurs du CYP3A4, comme la clarithromycine, est contre-indiquée. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS .
<u>Alcaloïdes de l'ergot</u> Ergotamine / dihydroergotamine	É	Réactions ischémiques potentielles Toxicité potentielle par l'ergot	Des rapports postcommercialisation indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et d'ergotamine ou de dihydroergotamine a été associée à une intoxication aiguë par l'ergot caractérisée par des vasospasmes périphériques graves, une dysesthésie et une ischémie des extrémités et d'autres tissus, dont le système nerveux central. L'administration concomitante de clarithromycine et d'alcaloïdes de l'ergot est contre-indiquée. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS .
Étravirine	ÉC	↓ de la clarithromycine ↑ de la 14-OH-clarithromycine	L'exposition à la clarithromycine était réduite par l'étravirine; cependant, les concentrations du métabolite actif, la 14-OH-clarithromycine, étaient accrues. Comme la 14-OH-clarithromycine est moins active contre le complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), l'activité globale contre cet agent pathogène peut être altérée; on devrait donc envisager des solutions de rechange à la clarithromycine pour traiter les infections à MAC.
Fluconazole	ÉC	↑ de la C _{min} et de l'ASC de la clarithromycine	L'administration concomitante de fluconazole à 200 mg par jour et de clarithromycine à 500 mg deux fois par jour à 21 volontaires sains a fait augmenter la C _{min} et l'ASC moyennes de la clarithromycine à l'état d'équilibre de 33 et de 18 %, respectivement. L'administration concomitante de fluconazole n'a pas influé de façon significative sur les concentrations de 14-OH-clarithromycine à l'état d'équilibre. Aucun ajustement de la dose de clarithromycine n'est nécessaire.

Tableau 15 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
<p><u>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</u></p> <p><u>Lovastatine / simvastatine</u></p> <p>Atorvastatine Rosuvastatine</p>	<p>É</p> <p>É</p>	<p>Rares cas de rhabdomyolyse</p>	<p>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.</p> <p>On a également signalé de rares cas de rhabdomyolyse chez des patients prenant de l'atorvastatine ou de la rosuvastatine en concomitance avec la clarithromycine.</p> <p>L'utilisation concomitante d'atorvastatine et de clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à l'atorvastatine.</p> <p>Des précautions s'imposent lorsque l'on prescrit la clarithromycine à des patients traités par une statine. Dans les cas où l'emploi concomitant de clarithromycine et d'une statine ne peut être évité, il est recommandé de prescrire la dose la plus faible possible de statine. L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme de la CYP3A (p. ex., la fluvastatine) peut être envisagée. Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de myopathie.</p>
Itraconazole	ÉC, P	<p>↑ des concentrations de clarithromycine</p> <p>↑ des concentrations d'itraconazole</p>	<p>La clarithromycine et l'itraconazole sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A, ce qui entraîne une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole, tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. Il faut surveiller étroitement les patients prenant itraconazole et clarithromycine en concomitance afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet pharmacologique accru ou prolongé.</p>
Lansoprazole / oméprazole	ÉC	<p>Légers changements des concentrations de lansoprazole et de 14-OH-clarithromycine</p> <p>↑ de la C_{max} et de</p>	<p>D'après une étude, l'administration concomitante de clarithromycine et de lansoprazole a entraîné de légers changements des concentrations sériques de lansoprazole et de 14-OH-clarithromycine. Cependant, on considère que ces données ne commandent pas la modification de la posologie.</p> <p>On a donné de la clarithromycine à 500 mg trois fois par jour en association avec l'oméprazole à 40 mg une fois par jour à</p>

Tableau 15 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		<p>l'ASC₀₋₂₄ de l'oméprazole</p> <p>↑ des concentrations de clarithromycine</p>	<p>des sujets en bonne santé. Les concentrations plasmatiques de l'oméprazole à l'état d'équilibre ont augmenté (ainsi la C_{max}, l'ASC₀₋₂₄ et la T_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.</p> <p>L'administration d'oméprazole fait augmenter, quoique dans une moindre mesure, les concentrations sériques de clarithromycine. L'administration d'oméprazole fait également augmenter les concentrations de clarithromycine dans les tissus et le mucus.</p>
<p><u>Anticoagulants oraux</u></p> <p>Warfarine / acénocoumarol</p>	É	↑ de l'effet anticoagulant	<p>Des rapports indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et d'anticoagulants oraux augmente l'effet anticoagulant de ces derniers. On doit donc surveiller étroitement les paramètres de la coagulation. Il peut en outre être nécessaire de modifier la dose des anticoagulants.</p> <p>On a également signalé que la clarithromycine augmente l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol.</p> <p>Il y a un risque d'hémorragie grave et d'augmentations 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 PRECAUTIONS, Utilisation de la clarithromycine avec d'autres médicaments, Anticoagulants oraux.</p>
<p><u>Hypoglycémiantes oraux</u></p> <p>(p. ex., insuline)</p>	É P	Hypoglycémie	<p>L'administration concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiantes oraux (comme les sulphonylurées) et (ou) d'insuline peut entraîner une importante hypoglycémie. Avec certains hypoglycémiantes 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.</p>

Tableau 15 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la phosphodiesterase (p. ex., sildenafil, tadalafil, vardenafil)	P	↑ de l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiesterase	Le sildenafil, la tadalafil et le vardenafil sont métabolisés, du moins en partie, par la CYP3A, et la CYP3A peut être inhibée par la clarithromycine administrée en concomitance. L'administration de clarithromycine en concomitance avec du sildenafil, du tadalafil ou du vardenafil entraînerait vraisemblablement une augmentation de l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiesterase. On doit envisager une diminution des doses de sildenafil, de tadalafil et de vardenafil lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec la clarithromycine.
Rifabutine	É	↓ de la clarithromycine ↑ de la rifabutine	D'après certains rapports, la clarithromycine fait augmenter les concentrations sériques et tissulaires de rifabutine et peut donc augmenter le risque de toxicité. Les concentrations de clarithromycine diminuent lorsqu'on administre la clarithromycine et la rifabutine en concomitance. 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 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 rénale normale. Toutefois, chez ceux qui présentent une insuffisance rénale, il faut envisager d'adapter la

Tableau 15 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		<p>↑ de l'ASC de l'indinavir ↑ de l'ASC de la clarithromycine</p>	<p>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 ↑ 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	<p>↑ potentielle des concentrations de tacrolimus</p>	<p>L'administration concomitante de tacrolimus et de clarithromycine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus et des risques de toxicité.</p>

Tableau 15 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine

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 passé par la CYP3A. Dans ce sous-ensemble de la population, l'inhibition de la CYP3A résulte en des concentrations sériques significativement plus élevées de toltérodine. Une diminution de la dose de toltérodine peut être nécessaire en présence d'inhibiteurs de la CYP3A, comme la clarithromycine, dans la population dont l'activité de l'isoforme 2D6 est faible.</p>
<p><u>Triazolobenzodiazépines</u> (p. ex., triazolam, alprazolam)</p> <p><u>Autres benzodiazépines semblables</u> (p. ex., midazolam)</p>	ÉC, É, P	↑ de l'ASC du midazolam	<p>Lorsque le midazolam a été administré en concomitance avec des comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), l'ASC du midazolam a augmenté de 2,7 fois après l'administration du midazolam par voie intraveineuse et de 7 fois après son administration par voie orale. L'administration concomitante de midazolam oral et de clarithromycine est contre-indiquée. Voir 2 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.</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 clarithromycine et de triazolam. Il est suggéré de surveiller le patient pour noter toute augmentation éventuelle des effets pharmacologiques sur le SNC.</p>

Tableau 15 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Zidovudine	É	↓ potentielle des concentrations de zidovudine	L'administration orale simultanée de clarithromycine en comprimés et de zidovudine à des adultes infectés par le VIH peut abaisser les concentrations de zidovudine à l'état d'équilibre. Comme la clarithromycine semble nuire à l'absorption de la zidovudine administrée concurremment par voie orale; on peut en grande partie éviter cette interaction en échelonnant les prises de clarithromycine et de zidovudine. Cette interaction ne semble pas se produire chez les enfants infectés par le VIH qui prennent de la clarithromycine en suspension avec la zidovudine ou la didéoxynosine. Aucune étude similaire n'a été menée sur les interactions de la clarithromycine à libération prolongée avec la zidovudine.
<u>Autres médicaments métabolisés par la CYP3A</u> (p. ex., alfentanil, bromocriptine, cilostazol, méthylprednisolone, 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.
Autres médicaments inducteurs du cytochrome P450 (p. ex., éfavirenz, névirapine, rifampine, rifabutine, rifampicine, phénobarbital, rifapentine)	ÉC, P	↓ des concentrations de clarithromycine	De puissants inducteurs du métabolisme du cytochrome P450 comme l'éfavirenz, la névirapine, la rifampine, la rifabutine, la rifampicine, le phénobarbital et la rifapentine* peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine et diminuer ainsi les concentrations plasmatiques de cette dernière, tout en augmentant celles de la 14-OH-clarithromycine, métabolite qui est également microbiologiquement actif. Comme les activités microbiologiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine diffèrent selon les bactéries, l'effet thérapeutique escompté pourrait être compromis par l'administration en concomitance de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques.
Légende : É = Étude de cas; ÉC = Étude clinique; P = Potentielle Les			

Tableau 15 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine			
Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.			
* non commercialisé au Canada.			

Thérapie combinée avec l'oméprazole et/ou l'amoxicilline

Pour plus d'informations sur les interactions médicamenteuses de l'oméprazole et de l'amoxicilline, reportez-vous à leurs monographies de produit respectives, sous [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

9.5 Interactions médicament-aliment

TARO-CLARITHROMYCIN et RAN-CLARITHROMYCIN peuvent être administrés avec ou sans repas. Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies. TARO-CLARITHROMYCIN XL doit être pris avec de la nourriture.

9.6 Interactions médicament-herbe

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un inducteur du CYP3A et peut induire le métabolisme de la clarithromycine. Cela peut entraîner des niveaux sous-thérapeutiques de clarithromycine conduisant à une efficacité réduite.

9.7 Interactions médicament-test de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

Général

La clarithromycine exerce son action antibactérienne en se liant à la sous-unité ribosomale 50S des bactéries sensibles et en supprimant la synthèse des protéines.

10.2 Pharmacodynamie

Éradication d'*Helicobacter pylori*

H. pylori est maintenant établi comme un facteur étiologique majeur dans l'ulcère duodéal. La présence de *H. pylori* peut endommager l'intégrité de la muqueuse en raison de la production d'enzymes (catalase, lipases, phospholipases, protéases et uréase), d'adhésines et de toxines ; la réponse inflammatoire générée contribue aux lésions muqueuses.

L'administration concomitante d'un ou plusieurs antimicrobiens tels que la clarithromycine et un agent antisécrétoire améliore l'éradication de *H. pylori* par rapport à l'administration individuelle de médicaments. Le pH plus élevé résultant du traitement antisécrétoire optimise l'environnement pour l'action pharmacologique du ou des agents antimicrobiens contre *H. pylori*.

10.3 Pharmacocinétique

Comprimés de clarithromycine

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de comprimés pelliculés de clarithromycine est fourni dans le Tableau 16. Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#).

Tableau 16 - 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 (h)	ASC_{0-t} (mg·h/L)
Dose unique*				
250 mg Moyenne	1	1,5	2,7	5,47
500 mg Moyenne	1,77	2,2	--	11,66
Doses multiples**				
250 mg b.i.d. Moyenne	1	--	3 à 4	6,34
500 mg b.i.d. Moyenne	3,38	2,1	5 à 7	44,19
* Dose unique (voir les tableaux 21 et 22)				
** Doses multiples (voir les tableaux 22)				
Légende : b.i.d. = deux fois par jour				

Comprimés de clarithromycine à libération prolongée

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de comprimés à libération prolongée de clarithromycine est présenté au **tableau 17**. Voir [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique](#).

Tableau 17			
Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de clarithromycine en comprimés à libération prolongée			
	C_{max} (mg/L)	t_{max} (hr)	ASC_{0-t} (mg•hr/L)
2 x 500 mg une fois par jour			
Moyenne * (à jeun)	2,21	5,5	33,72
2 x 500 mg une fois par jour			
Moyenne * (non à jeun)	3,77	5,6	48,09
* voir le tableau 46			

Clarithromycine pour suspension orale

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine chez des volontaires adultes après l'administration de clarithromycine pour suspension buvable est fourni dans le **tableau 18**. Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#).

Tableau 18 - 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} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$ASC_{0-\infty}$ (mg•hr/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 47				

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine chez les patients pédiatriques suite à l'administration de clarithromycine pour suspension buvable est fourni dans le **Tableau 19**. Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#).

Tableau 19 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine chez des enfants après l'administration de clarithromycine pour suspension buvable.			
	C_{max} (mg/L)	t_{max} (hr)	ASC_{0-t} (mg·hr/L)
Dose unique (125 mg/5mL)			
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 54			
Légende : b.i.d. = deux fois par jour			

Absorption

Comprimés de clarithromycine

La biodisponibilité absolue des comprimés de clarithromycine à 250 mg et 500 mg est d'environ 50 %. La nourriture retarde légèrement le début de l'absorption de la clarithromycine mais n'affecte pas le degré de biodisponibilité. Par conséquent, les TARO-CLARITHROMYCIN peuvent être administrés sans tenir compte des repas.

Chez les sujets humains en bonne santé à jeun, les concentrations sériques maximales sont atteintes dans les 2 heures suivant l'administration orale. Les concentrations sériques maximales de clarithromycine à l'état d'équilibre, qui sont atteintes en 2 à 3 jours, sont d'environ 1 mg/L avec une dose de 250 mg deux fois par jour et de 2 à 3 mg/L avec une dose de 500 mg deux fois par jour. La demi-vie d'élimination de la clarithromycine est d'environ 3 à 4 heures avec 250 mg administrés deux fois par jour, mais augmente à environ 5 à 7 heures avec 500 mg administrés deux fois par jour.

La clarithromycine présente une pharmacocinétique non linéaire à des doses cliniquement pertinentes, produisant des augmentations plus que proportionnelles de l'ASC avec l'augmentation de la dose. Le degré de non-linéarité est réduit lors de l'administration chronique de clarithromycine (c'est-à-dire à l'état d'équilibre). La non-linéarité de la pharmacocinétique du principal métabolite, la 14-OH-clarithromycine, est faible aux doses recommandées de 250 mg et

500 mg administrées deux fois par jour. Avec 250 mg deux fois par jour, la 14-OH-clarithromycine atteint une concentration maximale à l'état d'équilibre d'environ 0,6 mg/L et a une demi-vie d'élimination de 5 à 6 heures. Avec une dose de 500 mg deux fois par jour, l'état d'équilibre maximal des concentrations de 14 OH de clarithromycine est légèrement plus élevé (jusqu'à 1 mg/L) et sa demi-vie d'élimination est d'environ 7 heures. Quelle que soit la dose, la concentration à l'état d'équilibre de ce métabolite est généralement atteinte en 2 à 3 jours.

Patients adultes vivant avec le VIH

Les concentrations à l'état d'équilibre de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine observées après l'administration de doses de 500 mg de clarithromycine deux fois par jour à des patients adultes infectés par le VIH étaient similaires à celles observées chez des volontaires sains. Cependant, aux doses de clarithromycine plus élevées qui peuvent être nécessaires pour traiter les infections mycobactériennes, les concentrations de clarithromycine peuvent être beaucoup plus élevées que celles observées à des doses de clarithromycine de 500 mg. Chez les patients adultes infectés par le VIH prenant 2 000 mg/jour en deux doses fractionnées, les valeurs de C_{max} de la clarithromycine à l'état d'équilibre variaient de 5 à 10 mg/L. Des valeurs de C_{max} aussi élevées que 27 mg/L ont été observées chez des patients adultes infectés par le VIH prenant 4 000 mg/jour en deux doses fractionnées de comprimés de clarithromycine.

Les demi-vies d'élimination semblaient également être allongées à ces doses plus élevées. Les concentrations plus élevées de clarithromycine et les demi-vies d'élimination plus longues observées à ces doses sont compatibles avec la non-linéarité connue de la pharmacocinétique de la clarithromycine.

Clarithromycine et oméprazole

La clarithromycine 500 mg trois fois par jour et l'oméprazole 40 mg une fois par jour ont été étudiés chez des sujets adultes sains à jeun. Lorsque la clarithromycine était administrée seule à raison de 500 mg toutes les 8 heures, la valeur moyenne de la C_{max} à l'état d'équilibre était d'environ 3,8 mcg/mL et la valeur moyenne de la C_{min} était d'environ 1,8 mcg/mL. L'ASC₀₋₈ 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 dosée à 500 mg trois fois par jour. Lorsque la clarithromycine a été administrée avec l'oméprazole, des augmentations de la demi-vie de l'oméprazole et de l'ASC₀₋₂₄ ont été observées. Pour tous les sujets combinés, l'ASC₀₋₂₄ moyenne de l'oméprazole était supérieure de 89 % et la moyenne harmonique de l'oméprazole t_{1/2} était supérieure de 34 % lorsque l'oméprazole était administré avec la clarithromycine que lorsque l'oméprazole était administré seul. Lorsque la clarithromycine a été administrée avec de l'oméprazole, la C_{max}, la C_{min} et l'ASC₀₋₈ à l'état d'équilibre de la clarithromycine ont augmenté de 10 %, 27 % et 15 %, respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque la clarithromycine était administrée avec un placebo.

Comprimés de clarithromycine à libération prolongée

Les comprimés à libération prolongée de clarithromycine ont permis une absorption prolongée de la clarithromycine par le tractus gastro-intestinal après administration orale. Par rapport à une dose égale de comprimés pelliculés de clarithromycine à libération immédiate, les comprimés à libération prolongée de clarithromycine fournissent des concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre plus faibles et plus tardives, mais des ASC équivalentes sur 24 heures pour la clarithromycine et son métabolite microbiologiquement actif, le 14-OH -clarithromycine.

Alors que l'étendue de la formation de 14-OH-clarithromycine après l'administration de comprimés à libération prolongée de clarithromycine (2 x 500 mg une fois par jour) à l'état d'équilibre n'est pas affectée par les aliments, l'administration à jeun est associée à une diminution d'environ 30 % de la clarithromycine ASC relative à l'administration avec de la nourriture. De même, l'administration d'une dose unique de clarithromycine à libération prolongée (500 mg une fois par jour) est associée à une diminution de 25 % de l'ASC de la clarithromycine par rapport à l'administration de comprimés pelliculés à libération immédiate de clarithromycine (250 mg deux fois par jour). Par conséquent, il est recommandé que les TARO-CLARITHROMYCIN XL soient administrés avec de la nourriture.

Illustration de la **figure 1** es le profil de concentration plasmatique de clarithromycine à l'état d'équilibre en fonction du temps pour la comprimés à libération prolongée de clarithromycine (2 x 500 mg une fois par jour) par rapport aux comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour).

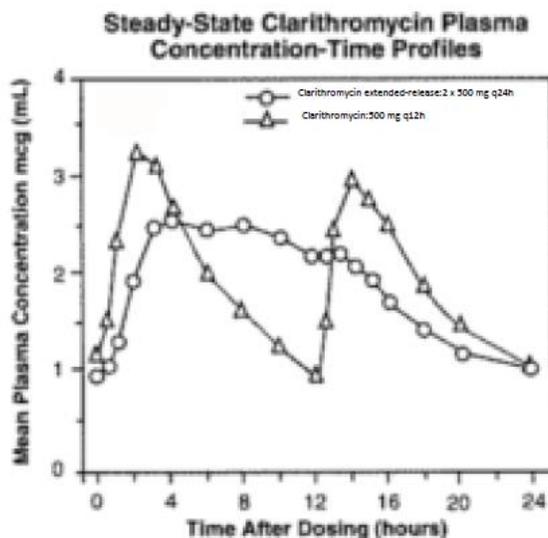


Figure 1 : Profils de concentration plasmatique de clarithromycine à l'état d'équilibre pour la comprimés à libération prolongée de clarithromycine (2 x 500 mg une fois par jour) par rapport aux comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour)

Chez des sujets humains en bonne santé, des concentrations plasmatiques maximales de clarithromycine à l'état d'équilibre d'environ 2 à 3 mg/L ont été atteintes environ 5 à 8 heures

après l'administration orale de 2 × 500 mg de comprimés à libération prolongée de clarithromycine une fois par jour ; pour la 14-OH-clarithromycine, des concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre d'environ 0,8 mg/L ont été atteintes 6 à 9 heures après l'administration. Des concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre d'environ 1 à 2 mg/L ont été atteintes environ 5 à 6 heures après l'administration orale d'un seul comprimé à libération prolongée de 500 mg de clarithromycine une fois par jour ; pour la 14-OH-clarithromycine, des concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre d'environ 0,6 mg/L ont été atteintes environ 6 heures après l'administration.

Clarithromycine pour suspension orale

Bénévoles adultes

Des études sur des volontaires adultes à doses uniques et multiples ont montré que la formulation en suspension n'était pas significativement différente de la formulation en comprimés en termes de C_{max} de clarithromycine et d'ASC, bien que le début et/ou le taux d'absorption de la formulation en suspension aient été plus lents que ceux du comprimé. Comme avec la formulation en comprimés, l'état d'équilibre est atteint par la cinquième dose d'un régime de suspension à doses multiples de 12 heures.

Enfants

Chez les enfants prenant 15 à 30 mg/kg/jour en deux doses fractionnées, les valeurs de la C_{max} de la clarithromycine à l'état d'équilibre variaient généralement de 8 à 20 mcg/mL. Des valeurs de C_{max} aussi élevées que 23 mcg/mL ont été observées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH prenant 30 mg/kg/jour en deux doses fractionnées. Chez les enfants nécessitant une antibiothérapie, l'administration de doses de 7,5 mg/kg toutes les 12 heures de clarithromycine sous forme de suspension a généralement entraîné des concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre de 3 à 7 mcg/mL pour la clarithromycine et de 1 à 2 mcg/mL pendant 14 heures. - OH-clarithromycine. Chez les enfants infectés par le VIH prenant 15 mg/kg toutes les 12 heures, les concentrations maximales de clarithromycine à l'état d'équilibre variaient généralement de 6 à 15 mcg/mL. Une étude à dose unique et à doses multiples menée chez des patients pédiatriques a montré que la nourriture entraîne un léger retard dans le début de l'absorption, mais n'affecte pas la biodisponibilité globale de la clarithromycine.

La clarithromycine et son métabolite 14-OH pénètrent dans l'épanchement de l'oreille moyenne (MEE) des patients atteints d'otite moyenne sécrétoire.

Chez les patients adultes, la biodisponibilité de 10 ml de la suspension à 125 mg/5 ml est similaire à celle d'une suspension à 250 mg. tablette.

Des études sur des volontaires adultes à dose unique montrent que la clarithromycine reformulée (125 mg/5 ml et 250 mg/5 ml) et la clarithromycine actuelle (125 mg/5 ml) pour suspension buvable ont une biodisponibilité comparable à jeun et non à jeun.

Distribution

La clarithromycine se distribue facilement dans les tissus et les fluides corporels et fournit des concentrations tissulaires supérieures aux concentrations sériques. Des exemples de concentrations tissulaires et sériques sont présentés dans le **tableau 20**.

Type de tissu	Concentrations	
	Tissulaires (mcg/g)	Sériques (mg/L)
Amygdales	1.6	0.8
Poumons	8.8	1.7
Leucocytes*	9.2	1.0

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

Métabolisme

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie et les reins. Le principal métabolite retrouvé dans l'urine est la 14-OH-clarithromycine.

Élimination

À 250 mg deux fois par jour, environ 20 % d'une dose de comprimé pelliculé de clarithromycine administrée par voie orale sont excrétés dans l'urine sous forme de médicament parent inchangé. L'excrétion urinaire de la clarithromycine inchangée est quelque peu supérieure (environ 30 %) avec une dose de 500 mg deux fois par jour. La clairance rénale de la clarithromycine est cependant relativement indépendante de la dose et se rapproche du taux de filtration glomérulaire normal. Le principal métabolite trouvé dans l'urine est la 14-OH-clarithromycine qui représente 10 à 15 % supplémentaires de la dose avec une administration biquotidienne de 250 mg ou 500 mg. La majeure partie du reste de la dose est éliminée dans les fèces, principalement par la bile. Environ 5 à 10 % de la molécule mère sont récupérés dans les matières fécales. Les métabolites fécaux sont en grande partie des produits de la N-déméthylation, de la 14-hydroxylation ou des deux.

Populations et conditions particulières

Pédiatrie

Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#), Absorption.

Gériatrie

Un ajustement posologique doit être envisagé chez les personnes âgées présentant une insuffisance rénale sévère. Dans une étude à l'état d'équilibre dans laquelle des sujets âgés en bonne santé (âgés de 65 à 81 ans) ont reçu 500 mg de clarithromycine toutes les 12 heures, les concentrations maximales de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine ont été augmentées. L'ASC a également été augmentée. Ces modifications de la pharmacocinétique sont parallèles aux diminutions connues de la fonction rénale liées à l'âge. Dans les essais cliniques, les patients âgés n'ont pas eu une incidence accrue d'événements indésirables par rapport aux patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique

Les concentrations à l'état d'équilibre de la clarithromycine chez les sujets présentant une fonction hépatique altérée ne différaient pas de celles des sujets normaux ; cependant, les concentrations de 14-OH-clarithromycine étaient plus faibles chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique. La diminution de la formation de 14-OH-clarithromycine a été au moins partiellement compensée par une augmentation de la clairance rénale de la clarithromycine chez les sujets présentant une insuffisance hépatique par rapport aux sujets sains. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#).

Insuffisance rénale

L'élimination de la clarithromycine était altérée chez les patients présentant une insuffisance rénale. La dose quotidienne de clarithromycine doit être limitée à 500 mg chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Général

Helicobacter pylori

La présence de *H. pylori* peut endommager l'intégrité et les défenses muqueuses de sorte que l'exposition à l'acide/pepsine, même à des concentrations normales, produit une ulcération.

H. pylori affiche une puissante activité uréasique qui peut produire un environnement alcalin autour de l'organisme. L'excès d'ammoniac produit par l'hydrolyse de l'urée est toxique pour les cellules muqueuses et peut entraîner une défaillance des cellules pariétales et/ou une perturbation de la rétroaction négative normale de l'acide vers les cellules G antrales 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 encore dégrader la couche muqueuse et endommager la membrane des cellules épithéliales. De plus, la présence de *H. pylori* stimule une réponse inflammatoire active qui contribue aux lésions muqueuses.

Gustavson et al. (1995) ont montré que des concentrations de 39,3, 23,1 et 25,2 mcg/g de clarithromycine étaient 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 , 1,1 et 4,1 mcg/g respectivement. Des résultats similaires ont été obtenus que la clarithromycine soit administrée seule ou en association avec 40 mg d'oméprazole une fois par jour (Logan et al., 1995). Bien que l'activité du métabolite 14-OH représente environ la moitié de celle de la molécule mère et que ses concentrations soient plus faibles, il peut tout de même contribuer à l'activité antibactérienne.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la clarithromycine et du métabolite 14-OH-clarithromycine après l'administration orale d'une dose unique ou de doses multiples de clarithromycine est décrite ci-dessous.

Comprimés de clarithromycine

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

Une seule dose

Les taux plasmatiques ont été déterminés chez 20 sujets après administration orale d'une dose unique de 250 mg ou 500 mg de clarithromycine à jeun. La C_{max} s'est produite à 1,00 et 1,77 (mg/L) et la T_{max} était de 1,5 et 2,2 heures, respectivement pour les 250 mg et 500 mg (**Tableau 21, Figure 2 et Figure 3**).

Tableau 21 Moyenne des paramètres pharmacocinétiques (±ÉT) pour la clarithromycine administrée en dose unique en l'absence de nourriture		
Paramètres	Dose de clarithromycine	
	250 mg	500 mg
Nombre de patients masculins évaluable	20	20
C _{max} (mg/L)	1.00 ± 0.34	1.77 ± 0.65
C _{max} /100 mg ¹	0.40	0.35
T _{max} (hr)	1.5 ± 0.8	2.2 ± 0.7
ASC (mg.h/L)	5.47 ± 1.93 ²	11.66 ± 3.67 ³
ASC/100 mg ¹	2.19	2.33
¹ C _{max} /100 mg = C _{max} × $\frac{100 \text{ mg}}{\text{dose}}$; ASC/100 mg = ASC × $\frac{100 \text{ mg}}{\text{dose}}$ ² ASC _{0-12 heures} ³ ASC _{0-14 heures}		

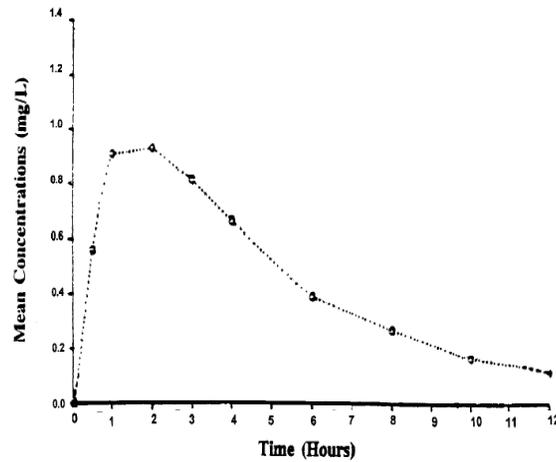


Figure 2 : Concentration plasmatique de clarithromycine (mg/mL) par rapport au temps suivant l'administration orale d'une dose unique de clarithromycine 250 mg

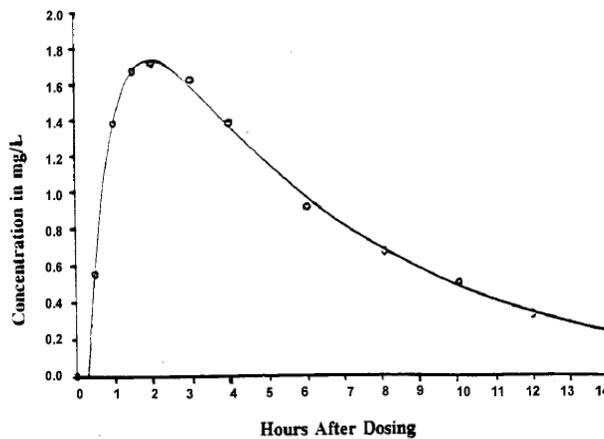


Figure 3 : Concentration plasmatique de clarithromycine (mg/L) en fonction du temps après l'administration orale d'une dose unique de clarithromycine 500 mg

Doses multiples

Les paramètres pharmacocinétiques représentatifs estimés pour la clarithromycine et le métabolite 14-OH-clarithromycine après une dose orale unique de 250 mg et après la 5^{ème} dose de clarithromycine administrée par voie orale à 250 mg deux fois par jour sont répertoriés dans le **tableau 22**.

Tableau 22 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.)

	Clari.	14-OH	Clari.	14-OH
C_{max} (mg/L)	0.74 ± 0.24	0.61 ± 0.17	1.00 ± 0.29	0.63 ± 0.19
$t_{1/2}$ (hr)	2.7	4.2	3.5	4.7
ASC_{0-12} (mg•h/L)	4.27 ± 1.52	4.91 ± 1.12	6.34 ± 1.82	4.72 ± 1.29

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

La pharmacocinétique de la clarithromycine et de son métabolite 14-OH indique que la concentration à l'état d'équilibre est atteinte à la 5e dose en utilisant 250 mg de clarithromycine deux fois par jour.

La concentration plasmatique moyenne en fonction du temps le long des courbes prédites pour la clarithromycine et le métabolite 14-OH-clarithromycine est illustrée à la **figure 4**.

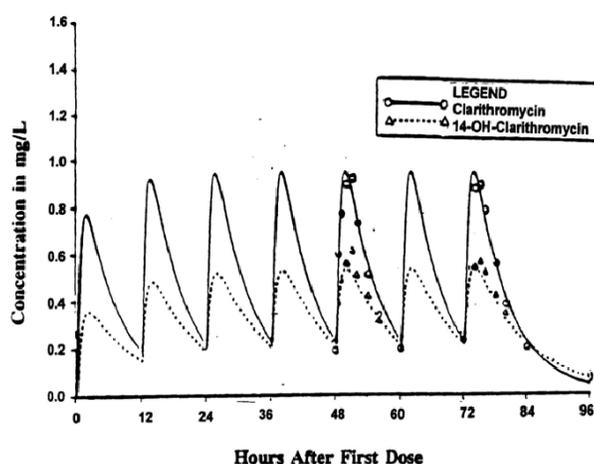


Figure 4 : Concentrations plasmatiques moyennes de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine en fonction du temps après sept doses de 250 mg B.I.D. Doses orales de clarithromycine

À 250 mg deux fois par jour, environ 20 % d'une dose administrée par voie orale sont excrétés dans l'urine sous forme de médicament parent inchangé. L'excrétion urinaire de la clarithromycine inchangée est quelque peu supérieure (environ 30 %) avec une dose de 500 mg deux fois par jour. La clairance rénale de la clarithromycine est cependant relativement indépendante de la dose et se rapproche du taux de filtration glomérulaire normal. Le principal métabolite trouvé dans l'urine est la 14-OH-clarithromycine qui représente 10 à 15 % supplémentaires de la dose avec une administration biquotidienne de 250 mg ou 500 mg.

La majeure partie du reste de la dose est éliminée dans les fèces, principalement par la bile. Environ 5 à 10 % de la molécule mère sont récupérés dans les matières fécales. Les métabolites fécaux sont en grande partie des produits de la N-déméthylation, de la 14-hydroxylation ou des deux.

Les concentrations à l'état d'équilibre de la clarithromycine chez les sujets présentant une fonction hépatique altérée ne différaient pas de celles des sujets normaux ; cependant, les concentrations de 14-OH-clarithromycine étaient plus faibles chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique. La diminution de la formation de 14-OH-clarithromycine a été au moins partiellement compensée par une augmentation de la clairance rénale de la clarithromycine chez les sujets présentant une fonction hépatique altérée par rapport aux sujets sains.

La pharmacocinétique de la clarithromycine a également été altérée chez les sujets présentant une insuffisance rénale. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

Clarithromycine et Oméprazole

Une étude pharmacocinétique a été menée avec la clarithromycine 500 mg trois fois par jour et l'oméprazole 40 mg une fois par jour. Lorsque la clarithromycine était administrée seule à 500 mg toutes les 8 heures, la valeur moyenne de la C_{max} à l'état d'équilibre était environ 31 % plus élevée et la valeur moyenne de la C_{min} était environ 119 % plus élevée que lorsque la clarithromycine était comparée à une étude précédente à 500 mg toutes les 12 heures. L'ASC₀₋₂₄ moyenne de la clarithromycine était supérieure de 65 % lorsque 500 mg de clarithromycine étaient administrés toutes les 8 heures plutôt que toutes les 12 heures. Ni les valeurs de T_{max} ni de demi-vie ne semblaient sensiblement différentes entre les régimes toutes les 8 heures et toutes les 12 heures.

Lorsque la clarithromycine a été administrée avec l'oméprazole, des augmentations de la demi-vie de l'oméprazole et de l'ASC₀₋₂₄ ont été observées. Pour tous les sujets combinés, l'ASC₀₋₂₄ moyenne de l'oméprazole était supérieure de 89 % et la moyenne harmonique de l'oméprazole t_{1/2} était supérieure de 34 % lorsque l'oméprazole était administré avec la clarithromycine que lorsque l'oméprazole était administré seul. Lorsque la clarithromycine a été administrée avec de l'oméprazole, la C_{max}, la C_{min} et l'ASC₀₋₈ à l'état d'équilibre de la clarithromycine ont augmenté de 10 %, 27 % et 15 %, respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque la clarithromycine était administrée avec un placebo.

À l'état d'équilibre, les concentrations de mucus gastrique de clarithromycine 6 heures après l'administration étaient environ 25 fois plus élevées dans le groupe clarithromycine/oméprazole que dans le groupe clarithromycine seule. Six heures après l'administration, les concentrations moyennes de clarithromycine dans les tissus gastriques étaient environ 2 fois plus élevées lorsque la clarithromycine était administrée avec de l'oméprazole que lorsque la clarithromycine était administrée avec un placebo.

La clarithromycine se distribue facilement dans les tissus et les fluides corporels et fournit des concentrations tissulaires supérieures aux concentrations sériques. Des exemples de concentrations tissulaires et sériques sont présentés dans le **tableau 23**.

Tableau 23 Concentrations tissulaires et sériques représentatives de la clarithromycine
--

Tissu	Concentrations (après 250 mg b.i.d.)	
	Tissulaires (mcg/g)	Sériques (mcg/mL)
Amygdales	1.6	0.8
Poumons	8.8	1.7
Leukocytes*	9.2	1.0

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

Clarithromycine pour suspension orale

Adultes

Les concentrations plasmatiques de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine ont été étudiées chez 17 volontaires sains de sexe masculin après l'administration de granules de clarithromycine pour suspension. Une phase de dose unique a été suivie par la phase de doses multiples. Au cours de la phase de dose unique, une dose orale de 250 mg (10 ml) de granulés de clarithromycine pour suspension a été administrée. Les doses ont été administrées à jeun (2 heures avant le petit-déjeuner après une nuit de jeûne et 2 heures après le dîner). Les concentrations plasmatiques moyennes de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine sont illustrées à la **figure 5**.

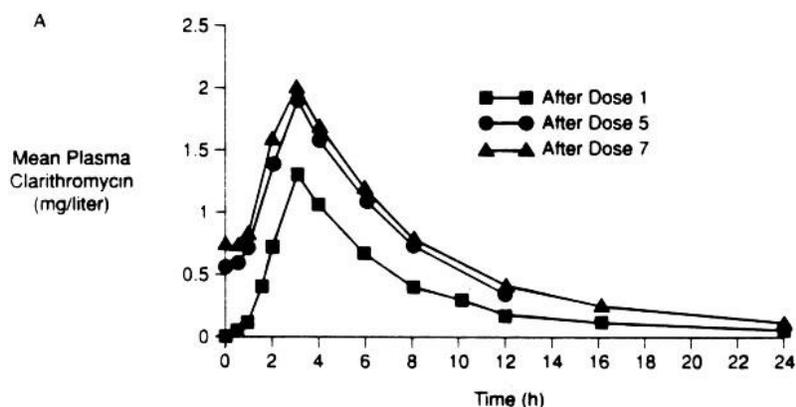


Figure 5 : Concentration plasmatique moyenne de clarithromycine (A) et de 14-OH-clarithromycine (B) après administration de doses uniques et multiples (toutes les 12 heures) de 250 mg de clarithromycine

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques est présenté dans le tableau 24. Après l'administration d'une dose unique et de doses multiples de clarithromycine sous forme de suspension, les temps nécessaires pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine ont été prolongés, comme en témoignent les valeurs moyennes de Tmax allant de 2,8 à 3,2 et de 2,9 à 3,4 heures, respectivement. L'état d'équilibre a été atteint à la dose 5.

Tableau 24 Paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine

Paramètres (Unités)	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} (hr)	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	*	*
ASC ² (mcg·hr/mL)	7.80 ± 2.87	11.5 ± 4.6	12.7 ± 4.8	*	NS
t _½ ³ (hr)	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} (hr)	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·hr/mL)	4.87 ± 1.24	5.33 ± 1.20	5.85 ± 1.17	*	*
t _½ ³ (hr)	7.2	4.9	6.4	--	--
f _u (%de la dose)	--	17.1 ± 3.1	18.4 ± 5.0	--	NS
<p>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 $p < 0,05$</p> <p>2 ASC_{0-∞} pour les doses uniques et ASC₁₂ pour les doses multiples.</p> <p>3 Moyennes harmoniques.</p>					

Patients pédiatriques

Enfants atteints de pharyngite, d'otite moyenne ou d'infections cutanées

Une autre étude a été menée chez des patients pédiatriques et comprenait à nouveau une phase à dose unique (2 groupes, non à jeun et à jeun) et une phase à doses multiples (1 groupe, à jeun). Elle a été menée chez 28 nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 10 ans atteints de pharyngite, d'otite moyenne ou d'infections cutanées. La phase de dose unique impliquait l'administration d'une dose unique de 7,5 mg/kg de granulés de clarithromycine pour suspension (125 mg/5 ml) à jeun ou à jeun (2 heures avant ou 1,5 heure après avoir mangé).

Dans la phase de doses multiples, les patients ont reçu plusieurs doses de 7,5 mg/kg (toutes les 12 heures pendant 4 ou 5 jours) de granulés de clarithromycine pour suspension à jeun.

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques est présenté dans le tableau 25.

Tableau 25 Paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine chez les enfants

Paramètres (unités)	Dose unique à jeun moyenne ± ÉT	Dose unique non à jeun moyenne ± ÉT	9 ^e dose b.i.d. à jeun moyenne ± ÉT
	(Group I)	(Group III)	(Group II)
Clarithromycine			
C _{max} (mcg/mL)	3.59 ± 1.47	4.58 ± 2.76	4.60 ± 2.08
T _{max} (hr)	3.1 ± 1.0	2.8 ± 0.7	2.8 ± 1.0
C _{min} (mcg/mL)	--	--	1.67 ± 1.44
Délai (hr)	0.6	0.4	--
ASC ₆ (mcg·hr/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} (hr)	3.2 ± 1.0	4.0 ± 1.0	2.7 ± 1.7
C _{min} (mcg/mL)	--	--	1.08 ± 0.84
Délai (hr)	0.6	0.7	--
ASC ₆ (mcg·hr/mL)	3.66 ± 1.49	4.37 ± 1.79	6.69 ± 2.97

Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de clarithromycine et du métabolite 14-OH après l'administration d'une dose unique à jeun étaient de 3,59 et 1,19 mg/L, respectivement. Les différences de C_{max} et d'ASC dans les groupes non à jeun et à jeun n'étaient pas statistiquement significatives. L'étude ne montre aucun effet délétère de la co-administration d'aliments sur la biodisponibilité de la clarithromycine chez les nourrissons et les enfants, similaire aux résultats précédemment notés chez les adultes recevant la formulation en comprimés.

Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine après administration de doses multiples (toutes les 12 heures pendant 4 à 5 jours) de 7,5 mg/kg de suspension de clarithromycine à jeun étaient de 4,60 et 1,64 mg/L, respectivement. Ces valeurs se comparent favorablement à celles observées chez l'adulte après administration orale de doses multiples de 250 et 500 mg de clarithromycine. La C_{max} et l'ASC augmentent après administration multiple par rapport aux valeurs après administration d'une dose unique, ce qui est également comparable aux données obtenues chez l'adulte. Cela indique qu'il n'y a pas d'accumulation inhabituelle chez les nourrissons et les enfants.

Enfants atteints d'otite moyenne sécrétoire

Des doses orales multiples de clarithromycine (7,5 mg/kg toutes les 12 heures pendant 7 jours) ont été administrées à 31 enfants âgés de 2 à 12 ans avec un diagnostic d'otite moyenne sécrétoire. Les concentrations sériques de clarithromycine et d'épanchement de l'oreille moyenne (MEE) étaient respectivement de 1,73 ± 1,21 (intervalle de 0,16 à 4,96) mg/L et de 2,53 ± 2,31 (intervalle de 0,39 à 10,62) mg/kg. Chez 16 des 24 patients, les concentrations de MEE étaient égales ou supérieures à celles du sérum. Le rapport de MEE à la concentration sérique

était de $2,48 \pm 3,57$ (intervalle de 0,19 à 15,31).

Les concentrations sériques de 14-OH-clarithromycine et de MEE étaient respectivement de $0,82 \pm 0,32$ (intervalle de 0,26 à 1,53) mg/L et de $1,27 \pm 0,99$ (intervalle de 0,24 à 4,20) mg/kg (tableau 26). Chez 14 des 24 patients, les concentrations de MEE étaient égales ou supérieures à celles du sérum. Le rapport de MEE à la concentration sérique était de $1,73 \pm 1,4$ (intervalle de 0,25 à 5,87).

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

Lorsque des enfants (n = 10) ont reçu une dose orale unique de 7,5 mg/kg de suspension, la nourriture a augmenté la concentration plasmatique moyenne de clarithromycine de $3,6 (\pm 1,5)$ mcg/mL à $4,6 (\pm 2,8)$ mcg/mL et le degré d'absorption de $10,0 (\pm 5,5)$ mcg•h/mL à $14,2 (\pm 9,4)$ mcg•h/mL.

Bien que le début et/ou le taux d'absorption de la formulation en suspension soient significativement plus lents que ceux de la formulation en comprimés, cela n'a que peu de pertinence clinique.

11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

TARO-CLARITHROMYCIN

Conserver entre 15°C et 25°C dans un récipient hermétiquement fermé. Protéger de la lumière.

TARO-CLARITHROMYCIN XL

A conserver entre 15°C et 25°C dans un récipient hermétiquement fermé. Protégez de la lumière et de l'humidité.

RAN-CLARITHROMYCIN

Conserver la poudre sèche à température ambiante contrôlée entre 15° C et 30° C. Protéger de la lumière. Après reconstitution, conserver entre (15°C et 25°C) et utiliser dans les 14 jours. Ne pas réfrigérer. Jeter après 14 jours. La seringue graduée utilisée pour l'administration du dosage doit être rincée entre les utilisations. Ne laissez pas la seringue dans le flacon. Ne pas conserver la suspension reconstituée dans la seringue.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'autres instructions de manipulation spéciales pour ce produit (voir [11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION](#)).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

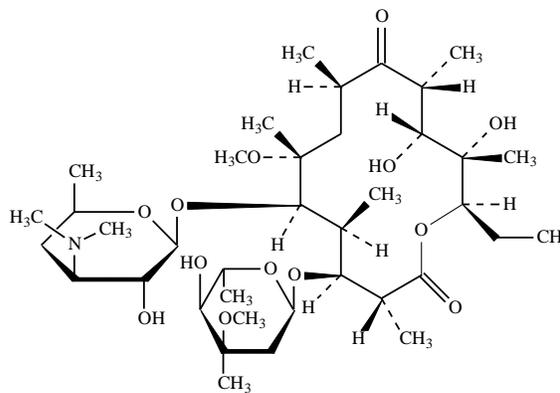
Nom propre : Clarithromycine

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: $C_{38}H_{69}NO_{13}$, 748 g/mol

Formule développée:

Formule développée:



Clarithromycin

Propriétés physicochimiques:

Clarithromycine pour TARO-CLARITHROMYCIN: La clarithromycine est une poudre cristalline blanc à blanc cassé. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, et dans dichlorométhane, légèrement soluble dans le méthanol. Le pKa de la clarithromycine est de 8,48; le pH d'une boue à 0,2 % (méthanol:eau, 5:95) est de 8,8.

Clarithromycine pour TARO-CLARITHROMYCIN XL: La clarithromycine est une poudre cristalline blanc à blanc cassé. Elle est soluble dans l'acétone, pratiquement soluble dans alcool déshydraté, dans le méthanol et l'acétonitrile, et pratiquement insoluble dans l'eau. Légèrement soluble dans un tampon de phosphate au pH se situant entre 2 et 5.

Clarithromycine pour RAN-CLARITHROMYCIN: La clarithromycine est une poudre cristalline blanc à blanc cassé. Elle est soluble dans l'acétone, pratiquement soluble dans alcool déshydraté, dans le méthanol et l'acétonitrile, et pratiquement insoluble dans l'eau. Légèrement soluble dans un tampon de phosphate au pH se situant entre 2 et 5.

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 données démographiques de l'étude

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

14.2 Résultats de l'étude

Comprimés de clarithromycine

Infections mycobactériennes – Prophylaxie :

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

Légende : b.i.d. = deux fois par jour

Plus de patients dans le bras placebo que dans le bras clarithromycine ont arrêté prématurément l'étude (75,6 % et 67,4 %, respectivement). Cependant, si les arrêts prématurés dus au complexe Mycobacterium avium (MAC) ou au décès sont exclus, des pourcentages approximativement égaux de patients de chaque bras (54,8 % sous clarithromycine et 52,5 % sous placebo) ont arrêté le médicament à l'étude prématurément pour d'autres raisons.

	Clarithromycine	Placebo	Rapport de risques (IC à 95 %)	Valeur de p	Réduction des risques
Bactériémie à MAC					
# Patients avec infection à MAC	19/333 (5.7%)	53/334 (15.9%)	0.307 (0.177, 0.533)	< 0.001*	- 69.3%
Survie					
# Décès	106/341 (31.1%)	136/341 (39.9%)	0.710 (0.533, 0.934)	0.014*	28.2%
Apparition des signes et symptômes d'une infection à MAC					
	# respectant les critères/total	# respectant les critères/total			
Perte de poids > 10 %	5/333 (2%)	23/322 (7%)	0.179 (0.067, 0.481)	0.001*	82.1%
Pyrexie modérée ou grave	2/332 (< 1%)	10/329 (3%)	0.191 (0.041, 0.883)	0.034*	80.9%
Sueurs nocturnes modérées ou graves	1/325 (< 1%)	7/327 (2%)	0.130 (0.016, 1.081)	0.059	87.0%

Sueurs nocturnes ou pyrexie modérées ou graves	2/325 (< 1%)	13/326 (4%)	0.140 (0.031, 0.632)	0.011*	86.0%
Anémie modérée ou grave	0/319 (0%)		0		
Épreuves de la fonction hépatique (niveau 3 ou 4)	3/325 (< 1%)		0.739 (0.118, 4.649)	0.747	
Sous-échelons de la qualité de la vie (délai avant la 1 ^{re} réduction ≥ 10 points)					
	# respectant les critères/total	# 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					
# de patients hospitalisés	166/339 (49%)	189/330 (57%)	0.764 (0.610, 0.955)	0.018*	- 23.6%

En intention de traiter, l'incidence cumulée sur 1 an de la bactériémie à MAC était de 5,0 % pour les patients randomisés pour recevoir de la clarithromycine et de 19,4 % pour les patients randomisés pour recevoir un placebo (**tableau 23**). Alors que seulement 19 des 341 patients randomisés pour la clarithromycine ont développé un MAC, 11 de ces cas étaient résistants à la clarithromycine. Les patients atteints de bactériémie MAC résistante avaient une numération initiale médiane des CD4 de 10 cellules/mm³ (gamme de 2 à 25 cellules/mm³). Les informations concernant l'évolution clinique et la réponse au traitement des patients atteints de bactériémie MAC résistante sont limitées. Les 8 patients qui ont reçu de la clarithromycine et qui ont développé une bactériémie sensible au MAC avaient un nombre initial médian de CD4 de 25 cellules/mm³ (intervalle de 10 à 80 cellules/mm³). Comparativement, 53 des 341 patients sous placebo ont développé un MAC ; aucun de ces isolats n'était résistant à la clarithromycine. La numération initiale médiane des CD4 était de 15 cellules/mm³ pour les patients sous placebo qui ont développé un MAC.

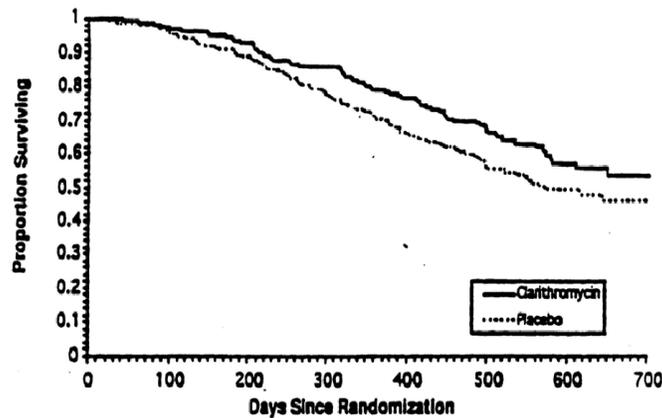


Figure 6 : Survie de tous les patients adultes immunodéprimés randomisés recevant de la clarithromycine en prophylaxie contre le complexe *M. avium* ou un placebo

Tableau 29 Incidence cumulative de la bactériémie à MAC et de la mortalité chez des patients adultes immunodéprimés ayant reçu de la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe *M. avium*

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

* D'après les estimations de Kaplan-Meier

Étant donné que l'analyse à 18 mois inclut les patients ne recevant plus de prophylaxie, le bénéfice de survie de la clarithromycine peut être sous-estimé.

Traitement des infections mycobactériennes

Trois études résumées dans le tableau 30 ont été conçues pour évaluer les critères d'évaluation suivants :

- Modification de la bactériémie MAC ou hémocultures négatives pour *M. avium*.
- Modification des signes cliniques et des symptômes de l'infection à MAC, y compris un ou plusieurs des éléments suivants : fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, diarrhée, splénomégalie et hépatomégalie.

Tableau 30 - Aspects démographiques et organisation des études**Efficacité de la clarithromycine dans le traitement des infections mycobactériennes**

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)
500	Double insu, répartition aléatoire	500 mg b.i.d 1000 mg b.i.d 2000 mg b.i.d.	sida selon les critères du CDC et CD ₄ < 100 cellules/μL (n = 154)	Adulte
577	Ouverte*	500 mg b.i.d 1000 mg b.i.d	sida selon les critères du CDC et CD ₄ < 100 cellules/μL (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/μL (n = 25)	1 – 20 mois

*compassionate use.

Legend: b.i.d. = twice daily

Les résultats de l'étude 500 sont décrits ci-dessous. Les résultats de l'étude 577 étaient similaires aux résultats de l'étude 500. Les résultats avec la dose de 7,5 mg/kg deux fois par jour dans l'étude pédiatrique étaient comparables à ceux du schéma posologique de 500 mg deux fois par jour dans les études chez l'adulte.

Bactériémie MAC :

Des diminutions de la bactériémie MAC ou des hémocultures négatives ont été observées chez la majorité des patients dans tous les groupes de dose. Les réductions moyennes des unités formant colonies (UFC) sont présentées ci-dessous. Le tableau contient les résultats d'une étude distincte avec un régime à 4 médicaments (ciprofloxacine, éthambutol, rifampicine et clofazimine). Étant donné que les populations de patients et les procédures d'étude peuvent varier entre ces 2 études, les comparaisons entre les résultats de la clarithromycine et les résultats de la thérapie combinée doivent être interprétées avec prudence (**tableau 31**).

Tableau 31 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 1000 mg et 2000 mg deux fois par jour aient montré un contrôle significativement meilleur de la bactériémie pendant les 4 premières semaines de traitement, aucune différence significative n'a été observée au-delà de ce point. Le pourcentage de patients dont le sang a été stérilisé comme indiqué par 1 ou plusieurs cultures négatives à tout moment pendant le traitement aigu était de 61 % (30/49) pour le groupe 500 mg deux fois par jour et de 59 % (29/49) et 52 % (25 /28) pour les groupes 1000 et 2000 mg deux fois par jour, respectivement. Le pourcentage de patients ayant eu au moins 2 cultures négatives pendant le traitement aigu qui se sont maintenues jusqu'au 84e jour de l'étude était de 25 % (12/49) dans les groupes recevant 500 et 1 000 mg deux fois par jour et de 8 % (4/48) pour les groupes recevant 2 000 mg groupe mg deux fois par jour. Au jour 84, 23 % (11/49), 37 % (18/49) et 56 % (27/48) des patients étaient décédés ou avaient abandonné l'étude, et 14 % (7/49), 12 % (6/49) et 13 % (6/48) des patients avaient rechuté dans les groupes recevant respectivement 500, 1 000 et 2 000 mg deux fois par jour. Tous les isolats avaient une concentration minimale inhibitrice (CMI) < 8 mcg/mL au prétraitement. La rechute était presque toujours accompagnée d'une augmentation de la CMI. Le délai médian jusqu'à la première culture négative était de 54, 41 et 29 jours pour les groupes 500, 1 000 et 2 000 mg deux fois par jour, respectivement.

Maladie à MAC disséminée cliniquement significative

Parmi les patients souffrant de sueurs nocturnes avant le traitement, 84 % ont montré une résolution ou une amélioration à un moment donné au cours des 12 semaines de clarithromycine à des doses de 500 à 2 000 mg deux fois par jour. De même, 77 % des patients ont signalé une résolution ou une amélioration de la fièvre à un moment donné. Les taux de réponse pour les signes cliniques de MAC sont donnés dans le **Tableau 32**.

Tableau 32 Taux de réponse des signes cliniques de l'infection à MAC					
Disparition de la fièvre			Disparition des sueurs nocturnes		
dose b.i.d.(mg)	% des sujets apyrétiques à un moment ou à un autre	% des sujets apyrétiques ≥ 6 semaines	dose b.i.d (mg)	% de disparition à un moment ou à un autre	% de disparition ≥ 6 semaines
500	67	23	500	85	42
1000	67	12	1000	70	33
2000	62	22	2000	72	36
Gain de poids > 3 %			Augmentation de l'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, définie comme l'amélioration de la résolution des signes et symptômes cliniques, était de 2 à 6 semaines.

L'étude n'ayant pas été conçue pour déterminer le bénéfice de la monothérapie au-delà de 12 semaines, la durée de la réponse peut être sous-estimée pour les 25 à 33 % de patients qui ont continué à montrer une réponse clinique après 12 semaines.

Survie:

La durée médiane de survie depuis l'entrée dans l'étude (étude 500) était de 249 jours à la dose de 500 mg deux fois par jour, contre 215 jours avec la dose de 1000 mg deux fois par jour. Cependant, au cours des 12 premières semaines de traitement, il y a eu 2 décès chez 53 patients du groupe 500 mg deux fois par jour contre 13 décès chez 51 patients du groupe 1000 mg deux fois par jour. La raison de cette différence apparente de mortalité n'est pas connue. La survie dans les 2 groupes était similaire au-delà de 12 semaines. Les temps de survie médians pour ces dosages étaient similaires aux témoins historiques récents avec MAC lorsqu'ils étaient traités avec des thérapies combinées.

Le temps de survie médian à partir de l'entrée dans l'étude dans l'étude 577 était de 199 jours pour la dose de 500 mg deux fois par jour et de 179 jours pour la dose de 1000 mg deux fois par jour. Au cours des 4 premières semaines de traitement, alors que les patients étaient maintenus à leur dose initiale, il y a eu 11 décès chez 255 patients prenant 500 mg deux fois par jour et 18 décès chez 214 patients prenant 1000 mg deux fois par jour.

Otite moyenne:

Dans une étude clinique contrôlée (317) sur l'otite moyenne aiguë réalisée aux États-Unis, où des taux significatifs d'organismes producteurs de bêta-lactamase ont été trouvés, la clarithromycine a été comparée à une céphalosporine orale. Chez un petit nombre de patients, des déterminations microbiologiques ont été faites lors de la visite pré-thérapeutique. Le tableau 33 résume les

éradications bactériennes présumées/résultats cliniques de guérison (c.-à-d. succès clinique). Un résumé des caractéristiques démographiques de l'étude et de la conception de l'essai est présenté ci-dessous.

Tableau 33 - Summary of Demographics and Trial Design U.S. Acute Otitis Media Study Clarithromycin versus Oral Cephalosporin				
N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude	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. Céfaclor en suspension 20 mg/kg (max. 100 mg q.d.) b.i.d.	379 patients	Clarithromycine : 3,8 (de 0 à 13 ans) Céfaclor : 4,0 (de 0 à 12 ans)
		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. Augmentin® en suspension 13,3 mg/kg/dose d'amoxicilline (max. 500 mg) toutes les 8 heures	433	Clarithromycine : 3,5 (de 0 à 12 ans) Augmentin : 3,3 (de 0 à 12 ans)
		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. Augmentin en suspension 13,3 mg/kg/dose d'amoxicilline (max. 500 mg) toutes les 8 heures	312	Clarithromycine : 3,1 (de 6 mois à 12 ans) Augmentin : 3,5 (de 6 mois à 12 ans)
		Orale 10 jours		
Légende : b.i.d. = deux fois par jour; q8h = every 8 hours; q.d. = une fois par jour				

Tableau 34 - 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 événements indésirables chez tous les patients traités, principalement la diarrhée (15 % contre 38 %) et l'érythème fessier (3 % contre 11 %) chez les jeunes enfants, a été cliniquement ou statistiquement plus faible dans le bras clarithromycine par rapport au bras contrôle.

Dans 2 autres essais cliniques contrôlés sur l'otite moyenne aiguë réalisés aux États-Unis, où des taux significatifs d'organismes producteurs de bêta-lactamase ont été trouvés, la clarithromycine a été comparée à un agent antimicrobien oral contenant un inhibiteur spécifique de la bêta-lactamase.

Pour les patients qui ont subi des déterminations microbiologiques lors de la visite préalable au traitement, le tableau 35 résume les résultats présomptifs d'éradication bactérienne/de guérison clinique (c'est-à-dire le succès clinique).

Tableau 35 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 événements indésirables chez tous les patients traités, principalement la diarrhée et les vomissements, n'a pas différé cliniquement ou statistiquement pour les 2 agents.

Des tests de culture et de sensibilité appropriés doivent être effectués avant le début du traitement afin d'isoler et d'identifier les organismes responsables de l'infection et de déterminer leur sensibilité à la clarithromycine. Le traitement par la clarithromycine peut être initié avant que les résultats de ces tests ne soient connus. Cependant, une modification de ce traitement peut être nécessaire une fois les résultats disponibles ou s'il n'y a pas d'amélioration clinique.

Éradication d'*Helicobacter pylori*

Triple thérapie : comprimés de clarithromycine/oméprazole/amoxicilline

Dans une étude en double aveugle bien contrôlée, des patients atteints d'ulcère duodéal infectés par *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ont reçu une trithérapie avec de la clarithromycine 500 mg deux fois par jour, de l'oméprazole 20 mg par jour et de l'amoxicilline 1000 mg deux fois par jour pendant 10 jours ou une bithérapie avec de la clarithromycine 500 mg trois fois par jour et 40 mg d'oméprazole par jour pendant 14 jours. *H. pylori* a été éradiqué chez 90 % des patients recevant une trithérapie à la clarithromycine et chez 60 % des patients recevant une bithérapie.

Un résumé de la conception de l'essai est présenté dans le tableau 36.

Tableau 36 Résumé de l'organisation de l'étude				
Efficacité de la clarithromycine – Éradication de <i>H. pylori</i> – Trithérapie				
N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)

183	Phase III, répartition aléatoire, double insu, multicentrique	<u>Traitement 1</u> <u>Clarithromycine : 500 mg b.id.</u> <u>Oméprazole : 20 mg q.d. Amoxicilline : 1000 mg b.i.d.</u>	267 patients	de 18 à 75 ans
		<u>Traitement 2</u> <u>Clarithromycine : 500 mg b.id.</u> <u>Oméprazole : 40 mg q.d.</u>		
		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 sont présentés dans le tableau 37.

Tableau 37 - 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	p
Évaluables sur le plan clinique	93 % (118/127) [87,0, 96,7]	91 % (104/114) [84,5, 95,7]	0,641
Étude n° 1 (patients retenus au début de l'étude)	93 % (122/131) [87,4, 96,8]	92 % (111/121) [85,3, 96,0]	0,812
Étude n° 2 (patients retenus au début de l'étude)	90 % (122/136) [83,3, 94,3]	85 % (111/130) [78,1, 91,0]	0,353

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

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

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

Les taux d'éradication de *H. pylori* et les intervalles de confiance à 95 % correspondants sont résumés dans le tableau 38.

Pour tous les sous-groupes de patients, la trithérapie avec la clarithromycine, l'oméprazole et l'amoxicilline a atteint un taux d'éradication statistiquement plus élevé que la bithérapie ($p < 0,001$). Ces différences ont également été observées lorsque les taux d'éradication ont été ajustés en fonction de facteurs potentiellement influents tels que les caractéristiques de l'ulcère, l'âge et le tabagisme. De plus, les taux d'éradication au sein de chaque groupe de traitement étaient similaires pour les fumeurs et les non-fumeurs.

Tableau 38 - Taux global d'éradication [IC à 95 %] à la visite de suivi (4 à 6 semaines)

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

Étude internationale, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo

Dans une étude internationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo impliquant plus de 100 patients dans chacun des 6 groupes de traitement, les patients atteints d'un ulcère duodénal avéré ont été randomisés pour recevoir un traitement deux fois par jour pendant 1 semaine avec de l'oméprazole, 20 mg (O), plus un placebo (P) ou des combinaisons de 2 des antimicrobiens suivants : amoxicilline, 1 g (A), clarithromycine, 250 mg ou 500 mg (C250, C500), ou métronidazole, 400 mg (M). Les taux d'éradication de *H. pylori* pour l'analyse « tous les patients traités » étaient de 96 % (OAC500), 95 % (OMC250), 90 % (OMC500), 84 % (OAC250), 79 % (OAM) et 1 % (OP).

Étude indépendante, ouverte et non randomisée

Dans une étude indépendante, ouverte et non randomisée, des patients infectés par H. pylori ont reçu un traitement d'éradication avec de la clarithromycine 500 mg deux fois par jour en association avec de l'amoxicilline 1000 mg deux fois par jour et de l'oméprazole 20 mg une fois par jour (groupe A) ou de l'oméprazole 20 mg deux fois par jour. (Groupe B) pendant 7 jours. Chez les patients non préalablement traités par anti-H. pylori, H. pylori a été éradiqué chez 86 % (IC à 95 % = 69-95) des patients du groupe A et 75 % (IC à 95 % = 62-85) des patients du groupe B, la différence n'était pas statistiquement significative.

(Pour plus d'informations sur l'utilisation de la comprimés de clarithromycine en trithérapie pour le traitement de l'infection à H. pylori et de la récurrence active de l'ulcère duodénal, se référer à la monographie de produit Hp-PAC®).

Pneumonie

Comprimés de clarithromycine à libération prolongée

Les taux de guérison clinique et bactériologique pour tous les sujets cliniquement et bactériologiquement évaluables traités avec la clarithromycine à libération prolongée (ER) dans l'étude pivot sur la pneumonie acquise en communauté (PAC) étaient de 87 % et 86 %, respectivement.

Les taux de guérison clinique et bactériologique avec les intervalles de confiance correspondants pour les sujets cliniquement et bactériologiquement évaluables dans 2 études sont présentés dans le **tableau 40**.

Un résumé des caractéristiques démographiques de l'étude et de la conception de l'essai est présenté ci-dessous.

Tableau 39				
Résumé des données démographiques et organisation des études				
N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)
Étude pivot : M99-007	Phase III, double insu, répartition aléatoire, groupes	Clarithromycine en comprimés à libération prolongée : 2 x 500 mg q.d.	299	Clarithromycine : 49 (de 19 à 89 ans) Lévofloxacine : 51,2 (de 18 à 91 ans)
		Lévofloxacine en comprimés : 2 x 250 mg q.d.		
		orale 7 jours		
Étude ne constituant pas une étude pivot : M98-927	Phase III, double insu, répartition aléatoire, groupes	Clarithromycine en comprimés à libération immédiate : 1 x 250 mg b.i.d. / Clarithromycine en comprimés à libération	176	Clarithromycine à libération prolongée : 47,6 (de 19 à 81 ans)

	parallèles, multicentrique	prolongée : 2 x 500 mg q.d. Mésylate de trovafloxacin en comprimés (mis en capsules) : 1 x 200 mg q.d.		Clarithromycine à libération immédiate : 49,1 (de 18 à 76 ans) Trovafloxacin : 47,3 (de 19 à 80 ans)
		orale		
		7 jours		
Légende : q.d. = une fois par jour; b.i.d = deux fois par jour				

Tableau 40 Taux de guérison clinique et de guérison bactériologique à la visite de vérification de la guérison*		
	Étude pivot	Étude ne constituant pas une étude pivot
	Clarithromycine à libération prolongée n/N (%) [IC à 95 %] ^a	Clarithromycine à libération prolongée n/N (%) [IC à 95 %] ^a
Taux de guérison clinique ^b	81/93 (87 %) [78,5 – 93,2]	52/58 (90 %) [78,8 – 96,1]
p^c , [IC à 95 %] ^d	> 0,999 [-10,0 – 8,9]	0,292 [-15,8 – 3,6]
Taux de guérison bactériologique ^b	80/93 (86 %) [77,3 – 92,3]	52/58 (90 %) [78,8 – 96,1]
p^c [IC à 95 %] ^d	0,831 [-11,2 – 8,0] ^e	0,728 [-14,5 – 6,5] ^f
<p>a Intervalle de confiance binomial exact</p> <p>b L'évaluation s'est faite 7 jours après le traitement dans l'étude pivot et de 7 à 28 jours après le traitement dans l'étude qui ne constituait pas une étude pivot, à moins que le sujet n'ait subi un échec clinique.</p> <p>c La valeur de p est tirée de la méthode exacte de Fisher qui compare les groupes de traitement. d L'intervalle de confiance binomial est fondé sur une approximation normale.</p> <p>e Comparativement à la lévofloxacin</p> <p>f Comparativement au mésylate de trovafloxacin</p> <p>* Sujets évaluables sur les plans clinique et bactériologique dans les études sur la pneumonie extra-hospitalière</p>		

Exacerbation bactérienne aiguë de la bronchite chronique

Comprimés de Clarithromycine à libération prolongée)

Régime de traitement de 5 jours

Une étude contrôlée en double aveugle a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la clarithromycine à libération prolongée 1000 mg une fois par jour pendant 5 jours de traitement de l'ABECB, comme présenté dans le **tableau 41**.

Tableau 41				
Résumé des données démographiques et organisation de l'étude				
Efficacité de la clarithromycine à libération prolongée dans le traitement de la SBBC – Traitement de 5 jours				
N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)
472	Phase III, double insu, répartition aléatoire, groupes parallèles, multicentrique	Clarithromycine à libération prolongée : 2 x 500 mg q.d. pendant 5 jours	Patients atteints de SBBC (n = 485)	Clarithromycine à libération prolongée 62,1 (18 – 93)
		Clarithromycine à libération immédiate : 500 mg b.i.d. pendant 7 jours		Clarithromycine à libération immédiate 61,6 (34 – 88)
Orale				
Légende : b.i.d. = deux fois par jour; q.d. = une fois par jour				

Le taux de guérison bactériologique pour tous les sujets cliniquement et bactériologiquement évaluables traités avec la clarithromycine à libération prolongée dans l'étude pivot ABECB (Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis) était de 87 %.

Les taux de guérison bactériologique avec les intervalles de confiance correspondants pour les sujets cliniquement et bactériologiquement évaluables sont présentés dans le **tableau 42**.

Tableau 42		
Taux de guérison bactériologique à la visite de vérification de la guérison*		
	Clarithromycine à libération prolongée n/N (%)	Clarithromycine à libération immédiate n/N (%)
Taux de guérison bactériologique ^b	82/94 (87 %)	91/102 (89 %)
IC à 95 % ^a	[78,8 – 93,2]	[81,5 – 94,5]
Comparaison des taux de guérison		
p^c	0,825	
IC à 95 % pour la différence dans le taux de guérison ^d	[-11,6 – 7,6]	
<p>a Intervalle de confiance binomial exact</p> <p>b L'évaluation bactériologique s'est faite à l'évaluation 4 (entre les jours 14 et 40 de l'étude), à moins que le sujet n'ait subi un échec clinique.</p> <p>c La valeur de p est tirée de la méthode exacte de Fisher qui compare les groupes de traitement. L'intervalle de confiance binomial est fondé sur une approximation normale avec une correction de continuité</p> <p>*Sujets évaluables sur les plans clinique et bactériologique dans l'étude sur la SBBC.</p>		

Les taux de guérison clinique pour tous les sujets cliniquement et bactériologiquement évaluable traités avec la clarithromycine à libération prolongée dans l'étude pivot ABECB (Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis) sont présentés dans le **tableau 43**.

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

a. La valeur de p est tirée de la méthode exacte de Fisher qui compare les groupes de traitement

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

Régime de traitement de 7 jours

Un essai clinique contrôlé en double aveugle a été mené pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la clarithromycine 500 mg deux comprimés une fois par jour pendant 7 jours de traitement de l'ABECB, comme présenté dans le **tableau 44**.

Tableau 44				
Résumé des données démographiques et organisation de l'étude Efficacité de la clarithromycine à libération prolongée dans le traitement de la SBBC – Traitement de 7 jours				
N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)
756	Phase III, double insu, répartition aléatoire, groupes parallèles, multicentrique	Clarithromycine à libération prolongée 2 x 500 mg q.d. pendant 7 jours Clarithromycine à libération immédiate 500 mg b.i.d. pendant 7 jours	Patients atteints de SBBC (n = 627)	54,4 ans (de 14 à 89 ans)

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

Les principaux paramètres d'efficacité évalués dans l'étude 756 étaient les taux de guérison bactériologique, l'éradication des agents pathogènes cibles et les taux de guérison clinique. Les taux de guérison bactériologique et clinique avec les intervalles de confiance correspondants pour les sujets cliniquement et bactériologiquement évaluable sont présentés dans le **tableau 45**.

Tableau 45			
Taux de guérison bactériologique et clinique à la visite de vérification de la guérison – Étude 756			
	Clarithromycine à libération prolongée n/N (%) [IC à 95 %] ^b	Clarithromycine à libération immédiate n/N (%) [IC à 95 %] ^b	<i>p</i> ^a [IC à 95 %] ^c
Taux de guérison bactériologique ^d	85/99* (86 %) [77,4 – 92,0]	70/82 (85 %) [75,8 – 92,2]	0,999 [-9,8 – 10,8]
Taux de guérison clinique	83/100 (83 %) [74,2 – 89,8]	67/82 (82 %) [71,6 – 89,4]	0,847 [-9,9 – 12,4]

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

Les taux d'éradication globaux et les intervalles de confiance correspondants, ainsi que les taux d'éradication des agents pathogènes cibles, pour les sujets cliniquement et bactériologiquement évaluable sont présentés dans le **tableau 46**.

Tableau 46			
Taux d'éradication des agents pathogènes cibles à la visite de vérification de la guérison – Étude 756			
	Clarithromycine à libération prolongée n/N (%) [95% CI] ^b	Clarithromycine à libération immédiate n/N (%) [95% CI] ^b	<i>p</i> ^a [IC à 95 %] ^c
Taux d'éradication global des agents pathogènes ^d	100/116 (86 %) [78,6 – 91,9]	86/98 (88%) [79,6, – 93.5]	0,840 [-10,6 – 7,5]
Taux d'éradication ^d			0,840 [-10,6, 7.5]
<i>H. influenzae</i>	22/28 (79 %)	17/22 (77 %)	
<i>M. catarrhalis</i>	22/25* (88 %)	25/26* (96 %)	
<i>S. pneumoniae</i>	22/25 (88 %)	9/11 (82 %)	
<i>H. parainfluenzae</i>	24/26 (92 %)	25/28 (89 %)	
<i>S. aureus</i>	10/12 (83 %)	10/11 (91 %)	

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

a La valeur de p est tirée de la méthode exacte de Fisher qui compare les groupes de traitement.

b Intervalle de confiance binomial exact

c L'intervalle de confiance binomial est fondé sur une approximation normale.

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

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

TARO-CLARITHROMYCIN, Comprimés de clarithromycine

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, à deux voies, à dose unique et croisée des comprimés TARO-CLARITHROMYCIN à 500 mg (Sun Pharma Canada Inc.) avec les comprimés BIAXIN BID® à 500 mg (Abbott Laboratories Ltd., Canada) a été menée chez des adultes en bonne santé, sujets masculins à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité des 24 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ ÉTUDE

Clarithromycine (1 x 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg*hr/mL)	22,90/ 23,50 (21,9)	24,60/ 25,89 (34,6)	93,1	85,3-101,6
ASC _i (mcg*hr/mL)	25,24/ 25,68 (19,2)	26,20/ 27,68 (35,9)	94,5	86,8-102,8
C _{max} (mcg/mL)	2,72/ 2,88 (36,4)	2,85/ 2,99 (32,4)	95,4	83,4-109,2
T _{max} ³ (h)	1,62 (0,75-8,00)	2,00 (1,25-6,00)	-	-
T _½ ⁴ (h)	5,68 (15,3)	5,60 (17,9)	-	-

¹ TARO-CLARITHROMYCIN comprimés à 500 mg (Sun Pharma Canada Inc.)

² BIAXIN® BID (comprimés de clarithromycines, USP) 500 mg (Abbott Laboratories Limited, Canada)

³ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

⁴ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement.

TARO-CLARITHROMYCIN XL, Comprimés de clarithromycine à libération prolongée

Une étude comparative de biodisponibilité croisée, à répartition aléatoire, à dose unique et à double dose de TARO-CLARITHROMYCIN XL en comprimés de 500 mg (Sun Pharma Canada Inc.) et de BIAXIN® XL en comprimés de 500 mg (Abbott Laboratories Ltd., Canada) a été menée chez des patients sains, sujets adultes de sexe masculin à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité des 51 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ ÉTUDE

Clarithromycine (1 X 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test¹	Référence²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg·h/mL)	12,77 14,19 (45,1)	13,58 15,34 (46,3)	94,5	83,8 – 106,6
ASC _I (mcg·h/mL)	13,08 14,51 (44,8)	13,90 15,66 (46,1)	94,5	84,0 – 106,3
C _{max} (mcg·h/mL)	0,82 0,87 (30,9)	0,85 0,90 (32,6)	97,4	90,6 - 104,7
T _{max} ³ (h)	7,00 (2,00 – 18,00)	11,00 (2,00 – 22,00)	-	-
T _½ ⁴ (h)	5,11 (26,0)	5,20 (23,7)	-	-

¹TARO-CLARITHROMYCIN XL comprimés à libération prolongée 500 mg fabriqué par Sun Pharma Canada Inc.

²BIAXIN® XL (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) 500 mg par Abbott Laboratories, Ltd., acheté au Canada.

³ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

⁴ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude comparative de biodisponibilité croisée, à répartition aléatoire, à dose unique et à double dose de TARO-CLARITHROMYCIN XL en comprimés de 500 mg (Sun Pharma Canada Inc.) et de BIAXIN® XL en comprimés de 500 mg (Abbott Laboratories Ltd., Canada) a été menée chez des patients sains, sujets adultes de sexe masculin dans des conditions d'alimentation riches en graisses et en calories. Les données comparatives de biodisponibilité des 25 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ ÉTUDE

Clarithromycine (1 x 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg·h/mL)	20,90 21,67 (29,6)	20,23 21,60 (36,7)	103,5	91,3 – 117,3
ASC _I (mcg·h/mL)	21,48 22,27 (29,4)	20,93 22,31 (36,6)	102,9	90,7 – 116,8
C _{max} (mcg/mL)	1,84 1,93 (31,6)	1,64 1,76 (34,6)	112,3	97,6 – 129,4
T _{max} ³ (h)	7,00 (2,00 – 12,00)	5,00 (2,00 – 16,00)	-	-
T _½ ⁴ (h)	5,52 (19,6)	6,05 (33,3)	-	-

¹TARO-CLARITHROMYCIN XL comprimés à libération prolongée 500 mg fabriqué par Sun Pharma Canada Inc.

²BIAXIN® XL (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) 500 mg par Abbott Laboratories, Ltd., acheté au Canada.

³ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

⁴ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement.

RAN-CLARITHROMYCIN, Clarithromycine pour suspension orale

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée de RAN-CLARITHROMYCIN 125 mg/5 mL (Sun Pharma Canada Inc.) avec BIAXIN® 125 mg/5 mL (Abbott Laboratories Ltd., Canada) a été menée en sujets masculins adultes en bonne santé dans des conditions de jeûne. Les données comparatives de biodisponibilité des 23 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ ÉTUDE

Clarithromycine (5 mL x 125 mg/5 mL) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	4022,00 4304,74 (39,4)	4445,51 4637,90 (29,7)	90,8	84,6 – 97,5
ASC _I (ng·h/mL)	4187,36 4480,88 (39,2)	4597,58 4794,79 (29,6)	91,4	85,2 – 98,2
C _{max} (ng/mL)	672,93 705,63 (34,5)	782,21 808,30 (26,9)	86,1	79,0 – 93,9
T _{max} ³ (h)	3,15 (25,5)	3,13 (22,9)	-	-
T _½ ³ (h)	4,32 (21,2)	4,21 (16,8)	-	-

[†] RAN-CLARITHROMYCIN 125 mg/5 ml pour suspension buvable (Sun Pharma Canada Inc.)

²BIAXIN® (clarithromycine pour suspension buvable, USP) 125 mg/5 mL (Abbott Laboratories Limited, Canada)

³Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée de RAN-CLARITHROMYCIN 250 mg/5 mL (Sun Pharma Canada Inc.) avec BIAXIN® 250 mg/5 mL (Abbott Laboratories Ltd., Canada) a été menée en sujets masculins adultes en bonne santé dans des conditions de jeûne. Les données comparatives de biodisponibilité des 20 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ ÉTUDE

Clarithromycine (5 mL x 250 mg/5 ml) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg·h /mL)	12,52/13,46 (40,7)	13,19/14,17 (40,8)	94,9	87,78 – 102,6
ASC _I (mcg·h /mL)	12,97/13,90 (39,8)	13,72/14,72 (40,4)	94,6	87,7 – 101,9
C _{max} (mcg/mL)	1,79/1,86 (29,4)	1,98/2,07 (31,6)	90,49	81,86 – 100,04
T _{max} ³ (h)	3,33 (2,00 – 4,33)	3,17 (2,00 – 5,00)	-	-
T _½ ⁴ (h)	5,07 (15,5)	5,10 (19,2)	-	-

¹RAN-CLARITHROMYCIN (clarithromycine pour suspension buvable) 250 mg/5 ml (Sun Pharma Canada Inc.)

²BIAXIN® (clarithromycine pour suspension buvable) 250 mg/5 mL (Abbott Laboratories Limited, Canada)

³ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement

⁴ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée de RAN-CLARITHROMYCIN 250 mg/5 mL (Sun Pharma Canada Inc.) avec BIAXIN® 250 mg/5 mL (Abbott Laboratories Ltd., Canada) a été menée en sujets mâles adultes en bonne santé dans des conditions d'alimentation riches en graisses et en calories. Les données comparatives de biodisponibilité des 36 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ
ÉTUDE**

Clarithromycine (5 mL x 250 mg/5 ml) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg·h /mL)	7,17/7,41 (25,68)	7,99/8,48 (34,61)	89,9	83,8 – 96,4
ASC _i (mcg·h /mL)	7,42/7,66 (25,19)	8,26/8,75 (34,23)	89,9	84,0 – 96,3
C _{max} (mcg/mL)	0,83/0,86 (27,97)	0,94/1,00 (34,56)	88,3	81,5 – 95,7
T _{max} ³ (h)	5,67 (2,67 – 9,00)	6,00 (2,67 – 10,00)	-	-
T _½ ⁴ (h)	5,35 (16,83)	5,27 (18,02)	-	-

¹ RAN-CLARITHROMYCIN (clarithromycine pour suspension buvable) 250 mg/5 ml (Sun Pharma Canada Inc.)

² BIAXIN® (clarithromycine pour suspension buvable USP) 250 mg/5 mL (Abbott Laboratories Limited, Canada)

³ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

⁴ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Comprimés de clarithromycine à libération prolongée

Biodisponibilité relative des formulations de comprimés à libération prolongée de clarithromycine et de comprimés pelliculés de clarithromycine

Des études pharmacocinétiques à l'état d'équilibre ont comparé la nouvelle forme posologique de comprimés à libération prolongée de clarithromycine à 500 mg aux comprimés pelliculés standard à libération immédiate de 250 mg et 500 mg de clarithromycine.

Dans la première étude, la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine a été étudiée chez 30 sujets sains dans des conditions non à jeun (repas modérément gras). Les sujets ont reçu des comprimés à libération prolongée de clarithromycine (2 × 500 mg une fois par jour) ou des comprimés pelliculés à libération immédiate de clarithromycine (500 mg deux fois par jour). Les paramètres pharmacocinétiques et de biodisponibilité de la clarithromycine sont résumés dans le tableau 47.

Tableau 47						
Biodisponibilité comparée de la clarithromycine à l'état d'équilibre – Trois lots de à 500 mg (comprimés à libération prolongée) vs à 500 mg (comprimés à libération immédiate), sujets non à jeun (repas moyennement riche en lipides)						
Paramètre	Moyenne arithmétique (% CV)				Biodisponibilité relative	
	Comprimé à libération prolongée (Schéma A)	Comprimé à libération prolongée (Schéma B)	Comprimé à libération prolongée (Schéma C)	Comprimé à libération prolongée (Schéma D)	Estimation ponctuelle (%)+	Intervalle de confiance*
ASC_t (mcg•h/mL)	42,2 (30)	44,9 (34)	42,1 (31)	46,1 (30)	A vs. D: 92,1 B vs. D: 96,2 C vs. D: 90,3	85,4 – 99,4 89,1 – 103,8 83,7 – 97,5
C_{max} (mcg/mL)	2,81 (37)	2,78 (34)	2,59 (27)	3,51 (28)	A vs. D: 79,2 B vs. D: 77,2 C vs. D: 72,9	71,8 – 87,3 70,0 – 85,1 66,1 – 80,4
C_{min} (mcg/mL)	0,83 (41)	0,83 (53)	0,76 (49)	0,91 (43)	A vs. D: 94,3 B vs. D: 86,0 C vs. D: 79,0	75,9 – 117,3 69,1 – 106,9 63,5 – 98,2
T_{max} (hr)	6,5 (61)	5,5 (63)	7,8 (51)	2,1 (28)	--	--
IF (%)	113 (26)	107 (27)	108 (26)	138 (18)	--	--
Schéma A = 2 comprimés à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, lot 1, chaque matin pendant 5 jours. Schéma B = 2 comprimés à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, lot 2, chaque matin pendant 5 jours. Schéma C = 2 comprimés à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, lot 3, chaque matin pendant 5 jours. Schéma D = 1 comprimé à 500 mg de clarithromycine à libération immédiate toutes les 12 heures pendant 5 jours. + Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des						

moindres carrés pour les logarithmes

- Intervalles de confiance à 90 % pour l'ASC_T, à 95 % pour la C_{max} et la C_{min}.

Légende : IF = Indice de fluctuation

Les résultats de cette étude à doses multiples ont montré qu'à l'état d'équilibre dans des conditions autres que le jeûne, les 3 lots de la formulation test à libération prolongée répondaient aux exigences de démonstration de la biodisponibilité en ce qui concerne l'ASC_T. Les valeurs de C_{max} de la clarithromycine significativement inférieures et les valeurs de T_{max} plus longues suggèrent que la formulation d'essai a fourni une libération prolongée de la clarithromycine in vivo. Les valeurs de l'indice de fluctuation (FI) significativement plus faibles ont indiqué que les concentrations plasmatiques de clarithromycine fluctuaient moins pour les régimes de comprimés à libération prolongée que pour le régime de comprimés à libération immédiate.

Dans la deuxième étude, la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine a été étudiée chez 32 sujets sains dans des conditions non à jeun (repas modérément gras). Les sujets ont reçu un comprimé à libération prolongée de clarithromycine à 500 mg une fois par jour ou un comprimé pelliculé à libération immédiate de clarithromycine à 250 mg deux fois par jour.

Les paramètres pharmacocinétiques et de biodisponibilité de la clarithromycine sont résumés dans le **tableau 48**.

Paramètre	Moyenne arithmétique (% CV)		Biodisponibilité relative	
	Comprimé à libération prolongée (Schéma A)	Comprimé à libération prolongée (Schéma B)	Estimation ponctuelle (%)+	Intervalle de confiance*
ASC _T (mcg•h/mL)	20,4 (43)	21,0 (33)	94,6	84,8 – 105,5
C _{max} (mcg/mL)	1,45 (30)	1,94 (35)	75,8	67,7 – 84,9
C _{min} (mcg/mL)	0,31 (73)	0,34 (45)	75,1	59,2 – 102,8
T _{max} (hr)	5,6 (38)	2,4 (59)	--	--
IF (%)	148 (36)	184 (22)	--	--

Schéma A = 1 comprimé à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, chaque matin pendant 5 jours.
Schéma B = 1 comprimé enrobé à 250 mg de clarithromycine à libération immédiate toutes les 12 heures pendant 5 jours.

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

- Intervalles de confiance à 90 % pour l'ASC_T, à 95 % pour la C_{max} et la C_{min}.

Légende : IF = Indice de fluctuation

Les résultats de cette étude à doses multiples ont montré que le comprimé à libération prolongée n'était pas significativement différent du comprimé pelliculé à 250 mg en termes d'ASC_t. Les valeurs de C_{max} de la clarithromycine significativement inférieures et les valeurs de T_{max} plus longues suggèrent que la formulation d'essai a fourni une libération prolongée de la clarithromycine in vivo. Les valeurs FI significativement plus faibles ont indiqué que les concentrations plasmatiques de clarithromycine fluctuaient moins pour le régime de comprimés à libération prolongée que pour le régime de libération immédiate.

Dans la troisième étude, la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine a été étudiée chez 32 sujets sains. Les sujets ont reçu des comprimés à libération prolongée de clarithromycine (2 x 500 mg) une fois par jour à jeun ou non (repas riche en graisses). Les paramètres pharmacocinétiques et de biodisponibilité de la clarithromycine sont résumés dans le **tableau 49**.

Tableau 49 - Effet de la nourriture sur la biodisponibilité à l'état d'équilibre de la clarithromycine –à Clarithromycine comprimés à libération prolongée 500 mg (comprimés à libération prolongée) sujets à jeun vs non à jeun (repas riche en lipides)

Paramètre	Moyenne arithmétique (% CV)		Biodisponibilité relative	
	Comprimé à libération prolongée À jeun (Schéma A)	Comprimé à libération prolongée Non à jeun (Schéma B)	Estimation ponctuelle (%) ⁺	Intervalle de confiance*
ASC _t (mcg•h/mL)	35,9 (35)	49,2 (21)	70,1	62,4 – 78,7
C _{max} (mcg/mL)	2,33 (30)	3,91 (27)	58,7	51,4 – 67,0
C _{min} (mcg/mL)	0,76 (58)	0,80 (48)	95,9	72,0 – 125,8
T _{max} (hr)	5,5 (57)	5,6 (35)	--	--
IF (%)	113 (40)	153 (29)	--	--

Schéma A = 2 comprimés à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, administrés à jeun chaque matin pendant 5 jours.

Schéma B = 2 comprimés à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, administrés non a jeun chaque matin pendant 5 jours.

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

*Intervalle de confiance à 90 % pour l'ASC_t, à 95 % pour la C_{max} et la C_{min}.

Légende : IF = Indice de fluctuation

Les résultats de cette étude à doses multiples ont montré que les valeurs centrales de la C_{max} et de l'ASC_t de la clarithromycine pour la formulation de comprimés de clarithromycine à libération prolongée administrée à jeun étaient respectivement d'environ 41 % et 30 % inférieures aux valeurs centrales de la même formulation administrée avec des doses élevées. - repas gras. Les valeurs C_{min} de la clarithromycine étaient similaires lorsque la formulation à libération prolongée était administrée à jeun par rapport à des conditions non à jeun.

Clarithromycine pour suspension orale

Biodisponibilité relative de la clarithromycine pour suspension orale et du comprimé de clarithromycine formules

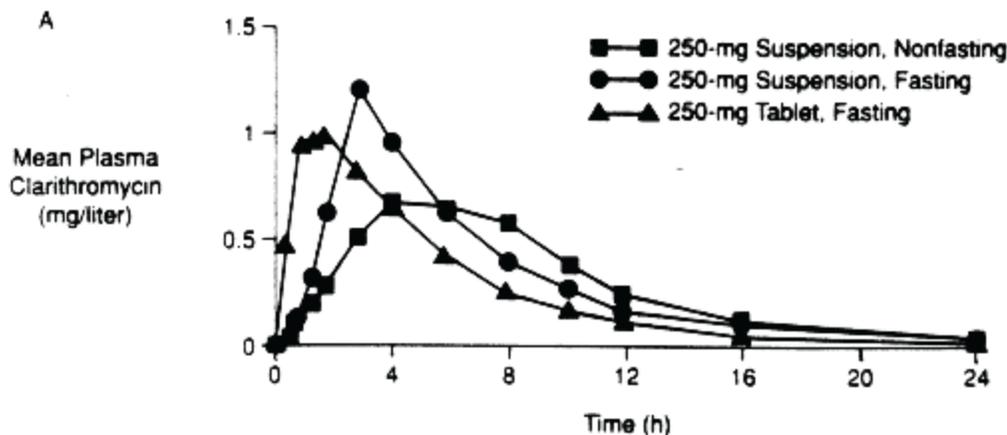
Les concentrations plasmatiques de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine ont été étudiées chez 22 adultes volontaires sains de sexe masculin après administration de doses orales uniques de 250 mg de clarithromycine sous forme de granulés pour suspension ou de comprimés à libération immédiate de 250 mg. Chaque participant a reçu 3 régimes de clarithromycine :

Régime A : 250 mg (10 mL) de suspension orale de clarithromycine dans des conditions autres que le jeûne (30 min après le début du petit-déjeuner) ;

Régime B : 250 mg (10 mL) de suspension orale de clarithromycine à jeun (2 heures avant le petit-déjeuner après un minimum de 12 heures de jeûne nocturne) ;

Régime C : 1 comprimé à libération immédiate de 250 mg à jeun (2 heures avant le petit-déjeuner après un minimum de 12 heures de jeûne nocturne).

Les concentrations plasmatiques moyennes de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine sont illustrées à la figure 7.



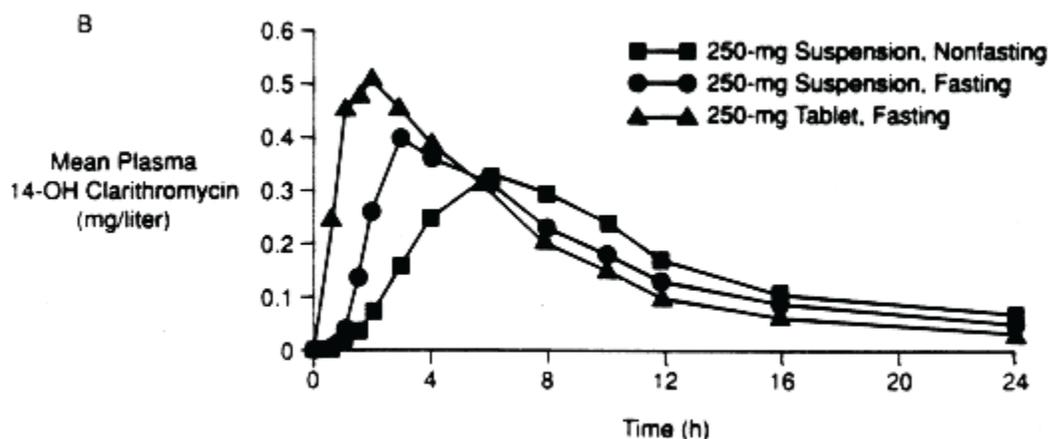


Figure 7 : Concentration plasmatique moyenne de clarithromycine (A) et de 14-OH-clarithromycine (B) par rapport aux données temporelles après administration orale de 250 mg de clarithromycine

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques est présenté dans le **tableau 50**.

Tableau 50 - Biodisponibilité comparées de doses uniques de clarithromycine – clarithromycine pour suspension buvable vs à 250 mg comprimé à libération immédiate chez des sujets à jeun et effet de la nourriture sur la biodisponibilité de clarithromycine pour suspension buvable					
	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					
ASC4 (mcgXh/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} (hr)	5,3 (36)	3,3 (35)	1,7 (36)	--	--
t _{1/2} (hr)*	3,7	3,7	3,3	--	--
14(R)-hydroxy-clarithromycine					
ASC4 (mcgXh/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} (hr)	5,8 (27)	3,4 (36)	1,9 (30)	--	--
t _{1/2} (h)*	6,7	7,9	6,9	--	--
<p>Schéma A = 250 mg (10 mL) de suspension orale, sujets non à jeun (30 minutes après le début du petit déjeuner)</p> <p>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)</p> <p>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).</p> <p>*Moyenne harmonique de la demi-vie</p> <p>+ Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes</p>					

La biodisponibilité relative de la formulation de suspension buvable par rapport au comprimé peut être observée en comparant le régime B au régime C. La différence de T_{max} de clarithromycine (3,30 ± 1,20 contre 1,70 ± 0,60 h) avec les formulations de suspension orale et de comprimé, respectivement, montre que le début et/ou le taux d'absorption de la suspension est plus lent. Une tendance similaire est observée avec le métabolite 14-OH. Pour la clarithromycine, la C_{max} n'était pas significativement différente entre les formulations, mais pour le métabolite 14-OH, la C_{max} après l'administration de la suspension était significativement plus faible qu'après l'administration des comprimés. Le degré d'absorption de la clarithromycine n'était pas significativement différent de celui du comprimé tel qu'évalué par l'ASC, alors que pour le métabolite 14-OH, la formulation du comprimé était associée à un degré de formation de métabolite significativement plus élevé que la formulation en suspension.

La différence entre les valeurs T_{max} de la clarithromycine dans des conditions non à jeun et à jeun (Régimes A et B) était de 5,30 ± 1,90 contre 3,30 ± 1,20 h, respectivement, et était similaire pour la 14-OH-clarithromycine (5,80 ± 1,60 contre 3,40 ± 1,20 h). Par conséquent, le début et/ou la vitesse d'absorption de la formulation en suspension sont ralentis par la présence d'aliments.

Pour la clarithromycine, la C_{max} était significativement plus élevée à jeun qu'à jeun. L'étendue de l'absorption de la clarithromycine et la formation de 14-OH-clarithromycine n'étaient pas significativement différentes entre le jeûne et les conditions sans jeûne telles qu'évaluées à l'aide de l'ASC.

Des études sur des volontaires adultes à doses uniques et multiples ont établi que les formulations en suspension et en comprimés ont une pharmacocinétique similaire.

15 MICROBIOLOGIE

La clarithromycine exerce son action antimicrobienne en se liant à la sous-unité ribosomale 50S des micro-organismes sensibles, ce qui entraîne une inhibition de la synthèse des protéines.

La clarithromycine est active in vitro contre divers organismes aérobies et anaérobies gram-positifs et gram-négatifs ainsi que la plupart des micro-organismes MAC. L'activité in vitro de la clarithromycine est présentée dans le **tableau 51**.

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

La clarithromycine est bactéricide pour *H. pylori* ; cette activité est plus importante à pH neutre qu'à pH acide.

Les plages de CMI de la clarithromycine, du métabolite 14-OH-clarithromycine et des CMI nécessaires pour inhiber 50 % (CMI50) et 90 % (CMI90) des bactéries sont présentées dans les **tableaux 52 et 53**. La production de bêta-lactamase ne devrait avoir aucun effet sur l'activité de la clarithromycine.

La résistance croisée à l'azithromycine a été documentée. Une attention particulière doit être portée à la possibilité d'une résistance croisée entre la clarithromycine et d'autres médicaments macrolides, ainsi que la lincomycine et la clindamycine.

Les données in vitro indiquent que les entérobactéries, les espèces de *Pseudomonas* et d'autres bacilles à Gram négatif ne fermentant pas le lactose ne sont pas sensibles à la clarithromycine.

La clarithromycine s'est avérée active contre la plupart des souches des micro-organismes suivants, à la fois in vitro et dans les infections cliniques (voir [1 INDICATIONS](#))

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

Les données in vitro suivantes sont disponibles, mais leur signification clinique est inconnue. La clarithromycine présente une activité in vitro contre la plupart des souches des micro-organismes suivants ; cependant, l'innocuité et l'efficacité de la clarithromycine dans le

traitement des infections cliniques dues à ces micro-organismes n'ont pas été établies dans des essais cliniques adéquats et bien contrôlés (voir [15 MICROBIOLOGIE](#), tableaux 51-53 ci-dessous):

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

Tableau 51 Sensibilité in vitro* des souches de bactéries Gram-positives et Gram-négatives à la clarithromycine

Microorganismes	Nombre de souches	Pourcentage cumulatif des souches inhibées à la CMI (mg/L)											
		0,03 1	0,062	0,125	0,250	0,500	1,00	2,00	4,00	8,00	16,0	32,0	64,0
<u>Gram-positifs</u>													
<i>Staphylococcus aureus</i> (souches résistantes à la méthicilline)	25	-	4	4	8	8	12	12	12	12	12	12	100
<i>Staphylococcus aureus</i> (souches sensibles à la méthicilline)	126	-	20	75	84	86	87	87	87	88	88	88	100
<i>Staphylococcus aureus</i> (toutes les souches)	151	-	17	63	72	73	74	74	74	75	75	75	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	59	-	18	37	42	44	45	47	50	50	54	54	100
Autres souches de <i>Staphylococcus</i> à coagulase négative	27	-	14	44	44	48	48	48	55	55	59	59	100
<i>Streptococcus pyogenes</i> (groupe A)	48	89	91	93	97	97	97	100	-	-	-	-	-
<i>Enterococcus</i>	97	1	4	8	25	59	61	63	63	64	64	68	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	26	38	84	84	84	100	-	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus agalactiae</i> (groupe B)	41	95	95	95	95	95	97	100	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i>	15	86	86	86	93	93	93	93	93	93	93	93	100
Autres souches de <i>Streptococcus</i> β-hémolytiques	19	78	78	78	84	84	84	89	89	94	94	94	100
Espèces <i>Corynebacterium</i>	11	27	45	54	63	63	63	81	81	90	100	-	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	7	28	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

<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 meningitides</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 52 Sensibilité in vitro de différentes bactéries à la clarithromycine

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

[†] Hardy DJ, Hanson CW, Hensey DM, Beyer JM, Fernandes PB. Susceptibility of *Campylobacter pylori* to macrolides and fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:631-6.

Tableau 53 Sensibilité in vitro de différentes bactéries à la 14-OH-clarithromycine

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

La clarithromycine tue la cinétique contre Helicobacter pylori

Le **figure 8** illustre la cinétique de destruction de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine contre H. pylori à $8 \times \text{MIC}$ et à pH 8,0 ; et le **figure 9** illustre la cinétique de destruction de la clarithromycine et de l'amoxicilline contre H. pylori à pH 6,5.

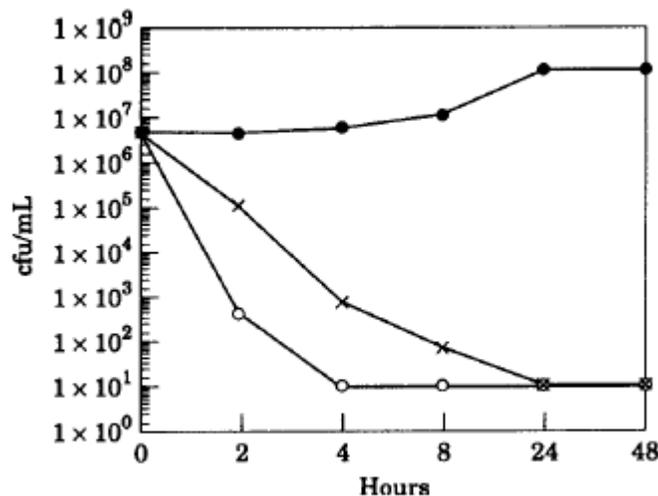


Figure 8 : Cinétique de destruction de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine contre la souche 2597 de H. pylori à $8 \times \text{MIC}$ et à pH 8,0. Un flacon a été inoculé pour produire un inoculum de départ d'environ 10^6 cfu/mL. Le flacon a ensuite été incubé dans un pot anaérobie avec CampyPak® et agité doucement à 37°C. Les comptages ont été effectués à 0, 2, 4, 8, 24 et 48 h dans du sérum physiologique après 72 h d'incubation. ●, aucun antimicrobien ; ○, clarithromycine (0,12 mg/L); x, 14-OH-clarithromycine (0,24 mg/L).

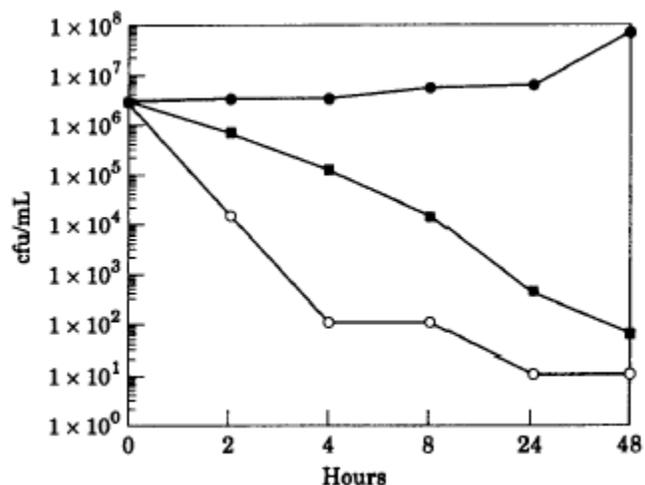


Figure 9 : Cinétique de destruction de la clarithromycine et de l'amoxicilline contre la souche 2597 de *H. pylori* à pH 6,5. Les comptages ont été effectués à 0, 2, 4, 8, 24 et 48 h dans du sérum physiologique après 72 h d'incubation. ●, aucun antimicrobien ; ○, clarithromycine (3 mg/L); ■, amoxicilline (3 mg/L)

Tests de sensibilité à l'exclusion des mycobactéries et des Helicobacter

Techniques de dilution

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les concentrations inhibitrices minimales antimicrobiennes (CMI). Ces CMI fournissent des estimations de la sensibilité des bactéries aux composés antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées à l'aide d'une procédure normalisée. Les procédures standardisées sont basées sur une méthode de dilution⁴³ (bouillon ou gélose) ou équivalent avec des concentrations d'inoculum standardisées et des concentrations standardisées de poudre de clarithromycine.

Le test de sensibilité standard à un seul disque (utilisant le disque de clarithromycine de 15 mcg) et le test de sensibilité à la dilution doivent être interprétés selon les critères du **tableau 54**.

Tableau 54 - 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 .		

Le test standard de sensibilité à un seul disque (utilisant le disque de clarithromycine de 15 mcg) pour H. Influenzae doit être interprété selon les critères du **tableau 55**.

Tableau 55 - 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.		

Un rapport de "Susceptible" indique que l'agent pathogène est susceptible de répondre à la monothérapie avec la clarithromycine.

Un rapport "Intermédiaire" indique que le résultat doit être considéré comme équivoque, et si le micro-organisme n'est pas entièrement sensible aux autres médicaments cliniquement réalisables, le test doit être répété. Cette catégorie implique une applicabilité clinique possible dans des sites corporels où la clarithromycine est physiologiquement concentrée ou dans des situations où des doses élevées de clarithromycine peuvent être utilisées. Cette catégorie fournit une zone tampon qui empêche les petits facteurs techniques incontrôlés de provoquer des divergences majeures dans les interprétations.

Un rapport de "résistant" indique que les concentrations de médicament réalisables sont peu susceptibles d'être inhibitrices et qu'un autre traitement doit être sélectionné.

Techniques de diffusion

Les méthodes quantitatives qui nécessitent la mesure des diamètres de zone fournissent également des estimations reproductibles de la sensibilité des bactéries aux composés antimicrobiens. Une de ces procédures standardisées⁴⁴ nécessite l'utilisation de concentrations d'inoculum standardisées. Cette procédure utilise des disques de papier imprégnés de 15 mcg de clarithromycine pour tester la sensibilité des micro-organismes à la clarithromycine.

Les rapports du laboratoire fournissant les résultats du test de sensibilité standard à disque unique avec un disque de clarithromycine de 15 mcg doivent être interprétés selon les critères du **tableau 54**.

Techniques de dilution standardisées

Les procédures de test de sensibilité standardisées nécessitent l'utilisation de micro-organismes de contrôle de laboratoire pour contrôler les aspects techniques des procédures de laboratoire. La poudre standard de clarithromycine doit fournir les valeurs de CMI suivantes pour *S. aureus* et *H. influenzae* (**tableau 56**).

Tableau 56 CMI de la poudre de clarithromycine standard		
Microorganismes		CMI (mcg/mL)
<i>S. aureus</i>	ATCC 29213	de 0,12 à 0,5
<i>H. influenzae</i>	ATCC 49247	de 4 à 16

Techniques de diffusion standardisées

Comme pour les techniques de dilution standardisées, les méthodes de diffusion nécessitent l'utilisation de micro-organismes de contrôle de laboratoire qui sont utilisés pour contrôler les aspects techniques des procédures de laboratoire. Pour la technique de diffusion, le disque de clarithromycine de 15 mcg doit fournir les diamètres de zone suivants pour *S. aureus* et *H. influenzae* (**Tableau 57**).

Tableau 57 Diamètre de la zone d'inhibition avec un disque de 15 mcg de clarithromycine		
Microorganisms		Zone Diameter (mm)
<i>S. aureus</i>	ATCC 25923	de 26 à 32
<i>H. influenzae</i>	ATCC 49247	de 11 à 17

Activité *in vitro* de la clarithromycine contre les mycobactéries

La clarithromycine a démontré une activité *in vitro* contre les micro-organismes MAC isolés à la fois chez des patients atteints du SIDA et non atteints du SIDA. Alors que les techniques de sonde génétique peuvent être utilisées pour distinguer les espèces de *M. avium* de *M. intracellulare*, de nombreuses études n'ont rapporté des résultats que sur des isolats de MAC.

Diverses méthodologies *in vitro* utilisant un bouillon ou un milieu solide à différents pH, avec et sans acide oléique-albumine-dextrose-catalase (OADC), ont été utilisées pour déterminer les valeurs de CMI de la clarithromycine pour les espèces mycobactériennes. En général, les valeurs de CMI diminuent de plus de 16 fois lorsque le pH du bouillon Middlebrook 7H12 augmente de 5,0 à 7,4. À pH 7,4, les valeurs de CMI déterminées avec la gélose Mueller-Hinton étaient 4 à 8 fois supérieures à celles observées avec le milieu Middlebrook 7H12. Il a été démontré que l'utilisation de l'OADC dans ces tests modifie davantage les valeurs de CMI.

L'activité de la clarithromycine contre 80 isolats de MAC provenant de patients atteints du SIDA et 211 isolats de MAC provenant de patients non atteints du SIDA a été évaluée à l'aide d'une méthode de microdilution avec le bouillon Middlebrook 7H9. Les résultats ont montré des valeurs de CMI $\leq 4,0$ mcg/mL dans 81 % et 89 % des isolats de MAC SIDA et non SIDA, respectivement. Douze pour cent des isolats non liés au SIDA avaient une valeur de CMI $\leq 0,5$ mcg/mL. L'activité de la clarithromycine a été évaluée contre le MAC phagocyté dans des cultures de cellules de macrophages de souris et humaines ainsi que dans le modèle d'infection de souris beige.

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

*Test de sensibilité pour le complexe *Mycobacterium avium**

Les techniques de diffusion et de dilution sur disque pour les tests de sensibilité contre les bactéries gram-positives et gram-négatives ne doivent pas être utilisées pour déterminer les valeurs de CMI de la clarithromycine contre les mycobactéries. Les méthodes de test de sensibilité *in vitro* et les produits de diagnostic actuellement disponibles pour déterminer les valeurs de CMI contre les organismes MAC n'ont pas été normalisés ni validés. Les valeurs de CMI de la clarithromycine varient en fonction de la méthode de test de sensibilité utilisée, de la composition et du pH du milieu et de l'utilisation de suppléments nutritionnels. Les seuils permettant de déterminer si les isolats cliniques de *M. avium* ou de *M. intracellulare* sont sensibles ou résistants à la clarithromycine n'ont pas été établis.

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

La clarithromycine a démontré une activité *in vitro* contre *H. pylori* isolé chez des patients atteints d'ulcères duodénaux. Les méthodes de test de sensibilité *in vitro* (microdilution en bouillon, dilution en gélose, test E et diffusion sur disque) et les produits de diagnostic actuellement disponibles pour déterminer les CMI et les tailles de zone n'ont pas été normalisés, validés ou approuvés pour tester *H. pylori*. Les valeurs de CMI de la clarithromycine et la taille des zones varient en fonction de la méthodologie de test de sensibilité utilisée, des milieux, des additifs de croissance, du pH, de la concentration d'inoculum testée, de la phase de croissance, de l'atmosphère d'incubation et du temps.

Test de sensibilité pour *Helicobacter pylori*

Les méthodes de test de sensibilité in vitro et les produits de diagnostic actuellement disponibles pour déterminer les CMI et les tailles de zone n'ont pas été normalisés, validés ou approuvés pour tester les micro-organismes *H. pylori*. Les valeurs de CMI pour les isolats de *H. pylori* recueillis au cours de 2 essais cliniques américains évaluant la clarithromycine plus l'oméprazole ont été déterminées par la méthodologie de microdilution en bouillon (Hachem CY et al., 1996). Les résultats obtenus au cours des essais cliniques sur la clarithromycine plus l'oméprazole se situent dans une distribution bimodale distincte des CMI de la clarithromycine sensibles et résistantes.

Si la méthodologie de microdilution en bouillon de CMI publiée dans Hachem CY et al., 1996 est utilisée et que les seuils provisoires suivants sont utilisés, il devrait y avoir une corrélation raisonnable entre les résultats de la CMI et les résultats cliniques et microbiologiques pour les patients traités avec la clarithromycine plus l'oméprazole (**tableau 58**).

Tableau 58 Épreuve de sensibilité de <i>H. pylori</i> chez les patients à qui l'on administre l'association clarithromycine-oméprazole	
CMI (mcg/mL)	Interprétation
≤ 0.06	Sensible
0.12 to 2.0	Limite
≥ 4	Résistant

Ces seuils ne doivent pas être utilisés pour interpréter les résultats obtenus à l'aide de méthodes alternatives.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Comprimés de clarithromycine

La toxicité aiguë de la clarithromycine administrée par diverses voies a été étudiée chez la souris et le rat. La dose létale médiane par voie orale variait de 2,7 à > 5,0 g/kg. La toxicité aiguë ne différait pas de façon marquée entre les sexes (**tableau 59**).

Tableau 59 - DL50 aiguës après l'administration de clarithromycine			
Espèce	Sexe	Voie	DL₅₀ (g/kg)
Souris	M	p.o.	2,74
	F	p.o.	2,70
	M	s.c.	> 5,0
	F	s.c.	> 5,0
	M	i.p.	1,03
	F	i.p.	0,85
	M	i.v.	0,17
	F	i.v.	0,20
Rats	M	p.o.	3,47
	F	p.o.	2,70
	M	s.c.	> 5,0
	F	s.c.	> 5,0
	M	i.p.	6,69
	F	i.p.	7,58

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

Les principaux signes de toxicité comprenaient une réduction des activités, des comportements, des gains de poids, des taux de respiration et de la sédation. L'activité émétique de la clarithromycine a empêché la détermination de la dose létale chez le chien.

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

Toxicité subchronique

Comprimés de clarithromycine

Des études ont été menées chez des rats, des chiens et des singes avec de la clarithromycine administrée par voie orale. La durée d'administration variait de 14 jours à 42 jours.

Les rats

Une étude chez le rat (avec des doses orales allant jusqu'à 800 mg/kg/jour) n'a pas mis en évidence d'effets indésirables chez les rats exposés à 50 mg/kg/jour pendant 4 semaines. Les signes cliniques observés aux doses toxiques étaient une motilité réduite, une horripilation, une hypothermie et une coloration des urines périnéales. Des changements sont survenus dans les

paramètres biochimiques à 200 et 800 mg/kg/jour indiquant une hépatotoxicité qui a été confirmée par des résultats histopathologiques de nécrose des hépatocytes.

D'autres résultats pathologiques aux 2 niveaux de dose les plus élevés comprenaient un gonflement de l'épithélium tubulaire cortical rénal et des modifications atrophiques des systèmes lymphatique et génital. Le même profil de toxicité a été observé chez des rats immatures suite à l'administration quotidienne de doses orales allant jusqu'à 150 mg/kg/jour de clarithromycine pendant 6 semaines. À 150 mg/kg/jour, il y a eu une augmentation des poids relatifs du foie et des reins.

Chiens

Des chiens ont reçu par voie orale 0, 6,25, 25, 100 ou 400 mg/kg/jour de clarithromycine par jour pendant 28 jours. Des vomissements sont survenus sporadiquement chez les chiens traités. Aucun autre effet indésirable n'a été observé chez les chiens exposés à 6,25 mg/kg/jour. Les signes cliniques à des doses plus élevées comprenaient des selles molles, un larmolement et une conjonctivite.

Une légère anorexie a été notée chez les chiens recevant 100 mg/kg/jour ou plus. Les chiens à 400 mg/kg/jour ont présenté une diminution du nombre de globules rouges, de l'hématocrite, de la concentration d'hémoglobine, de l'albumine sérique, du pH moyen de l'urine et de la gravité spécifique. Des augmentations ont été observées dans les concentrations sériques de transaminase, de phosphatase alcaline et de bilirubine totale.

La bilirubine a été détectée dans l'urine. D'autres changements pathologiques à 400 mg/kg/jour comprenaient une hyperplasie biliaire, une atrophie glandulaire gastrique, une atrophie épithéliale des tubules rénaux, un œdème de l'iris, du corps ciliaire et de la choroïde, une prolifération capillaire dans la cornée, une suppression de la spermatogenèse et une dégénérescence médullosurrénale.

Singes

Des singes ont été traités quotidiennement pendant 1 mois avec des doses orales de 0, 25, 100 ou 400 mg/kg/jour. Deux animaux sur 10 recevant 400 mg/kg/jour sont morts. La salivation a été enregistrée à tous les niveaux de dosage. Aucun autre effet indésirable n'a été observé chez les animaux traités quotidiennement avec 25 mg/kg/jour.

Les signes cliniques observés à des doses plus élevées et le plus fréquemment à 400 mg/kg/jour étaient des vomissements, des vomissements, des yeux enfoncés, une déshydratation, une émaciation, une température rectale basse, une perte de poids corporel, une consommation alimentaire réduite, une opacité de la cornée et une réduction des pression oculaire. Des excréments jaunes décolorés ont été expulsés à quelques occasions isolées par certains animaux ayant reçu une dose de 400 mg/kg/jour. Comme pour les autres espèces, le foie était la cible principale aux doses toxiques, comme le montre l'élévation précoce de la concentration sérique de glucose, BUN, créatinine, ALT, AST, LDH, amylase et/ou triglycéride ; un déséquilibre

électrolytique et de faibles niveaux de protéines, de cholestérol, de phospholipides ; élévation de la leucine aminopeptidase (LAP).

Les principaux changements histopathologiques ont été observés principalement chez les singes à dose élevée, mais certains singes à dose moyenne ont présenté des altérations similaires. Les changements comprenaient la nécrose et la vacuolisation des hépatocytes, la vacuolisation des tubules corticaux rénaux, l'absence de spermatogenèse, la régression thymique et la nécrose unicellulaire de l'estomac. Chez l'homme, la dose recommandée est de 500 à 1000 mg/jour ou de 7,1 à 14,3 mg/kg/jour (personne de 70 kg).

Toxicité chronique

Comprimés de clarithromycine

Des rats (20/sexe/groupe) ont été traités quotidiennement avec des doses orales de 0, 15, 37,5, 75 ou 150 mg/kg/jour pendant 3 mois. Il y a eu 8 décès accidentels, mais aucun d'entre eux n'a été considéré comme lié au traitement. Les signes cliniques comprenaient une augmentation de la salivation, une déshydratation, une hyperactivité et ont été observés en fonction de la dose. Le seul effet toxique noté était une certaine variation du gain de poids corporel. Aucun changement significatif sur le plan toxicologique n'est survenu dans les résultats d'hématologie, de biochimie ou d'analyse d'urine.

Post mortem, il y a eu une augmentation du poids relatif moyen du foie et des reins à la dose maximale. Aucun changement microscopique n'a été détecté dans les reins, mais dans le foie, il y a eu une augmentation liée au sexe/à la dose des hépatocytes multinucléés. Les effets n'ont été observés que chez les femelles à 150 mg/kg/jour, mais chez les mâles, ils n'ont été observés qu'à 37,5 mg/kg/jour.

Une étude orale de 6 mois a été réalisée chez des rats (20 à 27/sexe/groupe) à des doses de 0, 1 à 6, 8, 40 ou 200 mg/kg/jour. Sept rats mâles et femelles du groupe témoin et des groupes recevant 40 et 200 mg/kg/jour ont bénéficié d'une période de récupération sans dose de 63 jours. Aucun décès n'est survenu. Le poids corporel et l'apport alimentaire ont été réduits à haute h doses pendant la phase de dosage mais normalisées pendant la récupération.

La consommation d'eau et le volume d'urine ont augmenté chez les hommes et les femmes des groupes recevant 40 et 200 mg/kg/jour. Les changements hématologiques liés à la dose comprenaient une réduction des érythrocytes et de l'HCT avec une augmentation du MCV, du MCH et du MCHC et du nombre relatif d'éosinophiles. Les changements biochimiques étaient principalement limités au groupe à dose élevée et comprenaient une augmentation de l'ALP et une diminution des phospholipides ; diminution du cholestérol total et des triglycérides, augmentation de l'AST et de l'ALT chez les hommes seulement et diminution de l'albumine chez les femmes seulement.

On a constaté que les augmentations de poids des organes comprenaient le caecum, les surrénales, le foie et la rate. Les examens histopathologiques ont montré des augmentations liées au médicament, réversibles à la récupération, des hépatocytes multinucléés associées à une nécrose minimale et focale dans les foies des deux sexes aux 2 niveaux de dose les plus élevés. Aucune pathologie pertinente n'a été trouvée dans le caecum, les surrénales ou la rate pour expliquer l'augmentation de poids. Après récupération, seul le groupe 200 mg/kg/jour présentait une augmentation des hépatocytes multinucléés.

Des chiens (7/sexe/groupe) ont reçu quotidiennement des doses orales de 0, 10, 30 ou 100 mg/kg/jour de clarithromycine pendant 3 mois. Des vomissements sont survenus à des concentrations de 30 mg/kg et plus. Un chien mâle ayant reçu la dose élevée a été tué in extremis au jour 69. Des lésions liées au médicament ont été observées dans le foie, la vésicule biliaire, le thymus et l'estomac.

Les modifications hématologiques et biochimiques à la dose élevée comprenaient une diminution des globules rouges et des HCT, une augmentation de l'ALT, de l'ALP, de la GGT et une diminution des protéines totales et de l'albumine. Aucun changement significatif du poids des organes n'a été enregistré, mais des altérations microscopiques liées au traitement dans le foie et l'estomac des chiens recevant des doses légères et élevées ont été observées, ainsi que des modifications de la vésicule biliaire, de la rate et du thymus des animaux recevant des doses élevées.

Une étude orale de 6 mois a également été réalisée chez le chien (4 à 5/sexe/groupe) à des doses de 0, 0,8, 4, 20 ou 100 mg/kg/jour. Aux doses de 0 et 100 mg/kg, 1 chien mâle et 1 chienne ont bénéficié d'une période de récupération d'un mois sans dose. Un chien mâle ayant reçu la dose élevée est mort au jour 174. Ce décès a été considéré comme le résultat direct de l'administration de clarithromycine. L'examen histopathologique a révélé des lésions parenchymateuses hépatiques, identifiant la cause de l'ictère clinique. Les signes cliniques pendant la phase de dosage de l'étude étaient limités aux 2 niveaux de dose les plus élevés et comprenaient des vomissements et des signes oculaires. La consommation alimentaire et la consommation d'eau ont été réduites à 20 et 100 mg/kg/jour.

Des modifications hématologiques à 100 mg/kg indiquaient une anémie subclinique. Des altérations biochimiques au même niveau ont été associées à des lésions hépatiques. Les modifications oculaires n'étaient apparentes qu'à la dose maximale.

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

Des singes (5 à 6/sexe/groupe) ont reçu de la même manière de la clarithromycine à raison de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg/jour pendant 6 mois. Aux doses de 0 et 100 mg/kg, 1 singe mâle et 1

singe femelle ont bénéficié d'une période de récupération d'un mois. Une femelle ayant reçu la dose élevée est décédée au cours de la semaine 25. L'inhalation de vomi a été considérée comme la cause du décès. Les signes cliniques se limitaient à une incidence dose-dépendante de vomissements et de salivation. Aucun effet lié au traitement n'a été trouvé dans la consommation alimentaire, l'ophtalmoscopie ou l'hématologie. La perte de poids était limitée à 1 femelle recevant la dose élevée. Des modifications mineures de la chimie sérique ont été observées au niveau de 100 mg/kg, en particulier dans les protéines plasmatiques. L'analyse d'urine a révélé une baisse liée à la dose du pH et du SG à 13 semaines seulement. Des augmentations du poids des organes dans le foie, les surrénales et les reins ont été observées à des doses élevées, mais la pathologie était limitée à des modifications hépatiques minimales consistant en une raréfaction cytoplasmique des hépatocytes centrolobulaires. Toutes les modifications ont été annulées pendant la période de récupération.

Cancérogénicité

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène de la clarithromycine.

Mutagénicité

Les tests de mutagénicité in vitro suivants ont été menés avec la clarithromycine : test sur les microsomes de Salmonella/mammifères, test de fréquence des mutations induites par des bactéries, test d'aberration chromosomique in vitro, test de synthèse d'ADN d'hépatocytes de rat, test de lymphome de souris, étude de létalité dominante chez la souris, test du micronoyau chez la souris.

Tous les tests ont eu des résultats négatifs à l'exception du test d'aberration chromosomique in vitro qui a été faiblement positif dans un test et négatif dans un autre. De plus, un test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) a été effectué sur les métabolites de la clarithromycine avec des résultats négatifs.

Toxicologie reproductive et développementale :

Des études de fertilité et de reproduction ont montré que des doses quotidiennes de 150 à 160 mg/kg/jour administrées à des rats mâles et femelles n'ont provoqué aucun effet indésirable sur le cycle œstral, la fertilité, la parturition ou le nombre et la viabilité de la progéniture. Les taux plasmatiques chez les rats après 150 mg/kg/jour étaient 2 fois supérieurs à ceux du sérum humain vels.

Dans les études sur les singes à 150 mg/kg/jour, les taux plasmatiques étaient 3 fois supérieurs aux taux sériques humains. Lorsqu'elle est administrée par voie orale après 150 mg/kg/jour, il a été démontré que la clarithromycine produit une perte embryonnaire chez le singe. Cet effet a été attribué à une toxicité maternelle marquée du médicament à cette dose élevée.

Chez le lapin, une perte fœtale in utero s'est produite à une dose intraveineuse de 33 mg/m², soit 17 fois moins que la dose quotidienne orale humaine maximale proposée de 618 mg/m².

Toxicologie spéciale :

Toxicité rénale aiguë

Il n'y avait aucun signe de néphrotoxicité de la clarithromycine chez le rat à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour.

Hépatotoxicité

Dans les études d'hépatotoxicité in vitro et in vivo comparant la clarithromycine à l'érythromycine, il a été constaté que la clarithromycine ne provoquait pas une plus grande cytotoxicité que le stéarate d'érythromycine et beaucoup moins de toxicité que l'estolate d'érythromycine. L'induction des enzymes hépatiques n'a pas été observée à des doses inférieures à 500 mg/kg/jour. Chez les singes cynomolgus, le modèle métabolique le plus proche pour l'homme, des élévations d'ALT et de LDH ont été identifiées à 200 mg/kg/jour.

Chez le chien, une élévation de l'ALT a été observée à 100 mg/kg/jour, et chez le rat Wistar, une élévation similaire des enzymes a été observée à 200 mg/kg/jour. Les lésions morphologiques liées à une exposition prolongée à la clarithromycine (jusqu'à 6 mois) ont été cohérentes avec les changements rapportés réversibles dans les études sur le rat, le chien et le singe. De telles doses sont plusieurs fois au-delà de la plage thérapeutique chez l'homme, qui se situe entre 8 et 10 mg/kg/jour.

Toxicité oculaire

Les lésions oculaires semblent confinées aux chiens et aux singes recevant des doses létales, qui étaient de grands multiples de la dose thérapeutique humaine. Les études sur la clarithromycine radiomarquée indiquent que l'œil n'est pas sélectivement chargé par les dépôts de médicament et que la clairance de ce tissu suit celle observée dans d'autres tissus. Les opacités se produisent dans la cornée à la suite de modifications généralisées des tissus extraoculaires qui sont détectables par de nombreuses méthodes de diagnostic. Une pression intraoculaire réduite précède l'opacité cornéenne de manière relativement prédictive. Certaines preuves d'opacité transitoire et de résolution au moins partielle ont été notées dans les études sur les animaux, mais la plupart des animaux ont succombé à d'autres dysfonctionnements d'organes peu de temps après l'observation des opacités.

Les animaux ayant reçu des doses proches de la dose thérapeutique n'ont présenté aucun changement oculaire. Aucun effet ophtalmologique n'a été noté chez les lapins traités aux doses de 40 et 160 mg/kg/jour pendant 28 jours.

Ototoxicité

Aucun effet sur le réflexe pavillonnaire n'a été observé chez les cobayes à une dose de 400 mg/kg/jour, mais les cellules ciliées internes et externes ont disparu, suggérant des dommages toxiques. Aucun signe de dommage n'a été signalé à 200 mg/kg/jour.

Toxicité juvénile :

Clarithromycine pour suspension orale

La clarithromycine a été administrée par voie orale à des rats et des souris 3 jours après la naissance. La conception de l'étude était d'animaux 10M/10F dans les groupes de dose, 20M/20F dans le groupe témoin. Les animaux ont reçu par gavage une dose unique d'une suspension de clarithromycine dans 5 % de gomme arabique ; les animaux témoins ont reçu une solution de gomme arabique à 5 %. La période de récupération était de 14 jours.

Souris

Les souris ont reçu des doses de 714, 857, 1028, 1233, 1480 et 1776 mg/kg ; les rats à 769, 1000, 1300, 1690, 2197 et 3713 mg/kg.

La DL50 (limites 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 1230 mg/kg (1130 à 1340 mg/kg) chez les femelles ; la différence entre les sexes était considérée comme négligeable.

La DL50 de la clarithromycine administrée par voie orale à des souris adultes est d'environ 2700 mg/kg ; la toxicité aiguë était plus notable chez les animaux juvéniles que chez les adultes. La DL50 des antibiotiques du groupe pénicilline, du groupe céphalosporine et du groupe macrolide est généralement plus faible chez les animaux juvéniles que chez les adultes ; la clarithromycine a montré des résultats similaires.

Le poids corporel a été réduit ou son augmentation a été supprimée chez les mâles et les femelles de chaque groupe de dosage de 1 à 4, 7 ou 9 jours après l'administration, mais ses changements par la suite étaient comparables à ceux du groupe témoin.

Certains animaux sont morts de 1 à 7 jours après l'administration. L'état général, le comportement d'allaitement et les mouvements spontanés ont été déprimés chez certaines des souris ayant reçu 1028 mg/kg ou plus de clarithromycine dès le jour suivant l'administration, mais ces changements ont disparu 7 jours après l'administration chez celles qui ont survécu à la période d'observation.

L'autopsie de ceux qui sont morts spontanément a révélé des poumons rougeâtres foncés chez plus de la moitié des animaux. Cette découverte suggère que la mort de ces animaux était due à un affaiblissement résultant d'un comportement de succion réduit.

Chez les survivants, l'autopsie a montré une dilatation du pelvis rénal chez 1 mâle du groupe 1028 mg/kg et une hypoplasie du rein chez 1 femelle du groupe 1233 mg/kg, mais ces affections peu fréquentes sont considérées comme accidentelles.

Les rats

La DL50 (limites de confiance à 95 %) chez les rats était de 1 330 mg/kg (1 210 à 1 470 mg/kg) chez les mâles et de 1 270 mg/kg (1 150 à 1 400 mg/kg) chez les femelles, la différence entre les sexes a été considérée comme négligeable.

La DL50 de l'agent administré par voie orale à des rats adultes est d'environ 3000 mg/kg ; la toxicité aiguë était plus notable chez les animaux juvéniles que chez les animaux adultes. La DL50 des antibiotiques du groupe de la pénicilline, du groupe des céphalosporines et du groupe des macrolides est généralement plus faible chez les animaux juvéniles que chez les animaux adultes ; la clarithromycine a montré des résultats similaires.

Le poids corporel a été réduit ou son augmentation a été supprimée chez les mâles et les femelles de chaque groupe de dosage de 1 à 4 ou 7 jours après l'administration, mais les changements de poids corporel par la suite étaient comparables à ceux du groupe témoin.

Certains des animaux des deux sexes sont morts de 2 à 5 jours après l'administration. L'état général, le comportement d'allaitement et les mouvements spontanés ont été déprimés chez certains animaux à partir de 1 ou 2 jours après l'administration, mais chez les survivants, ces changements ont disparu 13 jours après l'administration. Dans le groupe témoin, 1 mâle et femelle d'une même portée ont présenté un comportement de succion déprimé et des mouvements spontanés dès 13 jours après l'administration, et la femelle a été cannibalisée par sa mère 14 jours après l'administration. Ceci est considéré comme étant dû à la mort de tous les autres animaux de la portée et à une réduction résultante de l'activité d'allaitement de la mère.

L'autopsie de ceux qui sont morts spontanément a montré des poumons rouge foncé chez environ 25 %. Une substance rouge-noir a été notée dans les intestins de quelques mâles et femelles de chaque groupe ayant reçu 2197 mg/kg ou plus de clarithromycine, probablement à cause d'un saignement des intestins. D'après ces résultats, les décès ont été considérés comme étant dus à un affaiblissement résultant d'un comportement d'allaitement déprimé ou d'un saignement des intestins.

L'autopsie des survivants a révélé des côtes nodulées chez 1 mâle du groupe témoin. Cet animal ayant présenté une réduction de poids corporel à partir de 11 jours après l'administration, ces nodules sont considérés comme ayant été provoqués par une suppression du développement des côtes associée à un retard de croissance. Des taches blanches à la surface du foie des groupes recevant 769 mg/kg et 1 300 mg/kg, ainsi qu'une masse bombée à la surface du foie et une adhésion du foie au diaphragme ont été observées chez 1 femelle du groupe recevant 769 mg/kg. Étant donné que ces changements étaient peu fréquents et n'ont pas été observés chez les animaux morts pendant la période d'observation, ils sont considérés comme étant fortuits.

Trois formulations pédiatriques de clarithromycine en cours de développement, un complexe de carbopol, une forme d'enrobage thermofusible pulvérisé et une forme posologique congelée par pulvérisation, ont été évaluées pour la toxicité orale aiguë chez le rat. Cinq hommes et 5 femmes ont reçu une dose orale unique de 1 des 3 formulations pédiatriques de clarithromycine à une concentration de 250 mg/mL. La dose pour tous les rats était de 20 ml/kg (c'est-à-dire 5 g/kg). À l'exception d'un rat considéré comme ayant reçu une mauvaise dose de la forme posologique congelée par pulvérisation, aucun des rats n'est mort et aucun signe de toxicité n'a été observé.

Aucun changement morphologique grossier n'a été trouvé lorsque les rats ont été tués et autopsiés 2 semaines après le traitement.

Les doses supérieures à 5 g/kg ont été considérées comme excessives (5 g/kg est généralement utilisé comme dose d'essai la plus élevée pour les matériaux d'essai dont la toxicité est trop faible pour déterminer la dose létale minimale). Ainsi, les formulations pédiatriques de clarithromycine se sont avérées non toxiques pour les rats à la dose maximale applicable de 5 g/kg.

Clarithromycine pour suspension orale

Les rats

Une étude de toxicité de deux semaines a été réalisée avec des granules de clarithromycine administrés par voie orale à des rats en pré-sevrage. Des ratons CrI:CD*(SD)BR, âgés de 5 jours au début du traitement, ont été dosés par gavage oral avec une suspension pendant 17 à 20 jours (**tableau 60**).

Tableau 60 - Étude de toxicité subaiguë sur les granules de clarithromycine administrés par voie orale CrI:CD*(SD)BR ratons 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	2,4 6	10	10
T ₂	Granulés de clarithromycine	55	9,0 2	10	10

T ₃	Granulés de clarithromycine	200	32,79	10	10
a Posologie exprimée sous la forme de la base libre b Exprimée sous la forme de granulés en vrac (puissance de 610 µg/mg) c Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) à 0,2 %					

Un chiot femelle du groupe témoin du véhicule a été trouvé mort au jour 18. Une incidence sporadique de taches rougeâtres sur la peau ou d'érythème cutané s'est produite chez certains chiots T₃. Les gains de poids moyens des jours 0 à 17 pour les hommes et les femmes T₃ étaient respectivement d'environ 20 et 10 % inférieurs à ceux des hommes et des femmes T₀. Il n'y a pas eu d'effets ophtalmiques. Des diminutions statistiquement significatives se sont produites dans les valeurs de l'hémoglobine moyenne, de l'hémoglobine cellulaire moyenne et du volume cellulaire moyen des rats mâles T₃ (200 mg/kg/jour); Les ratons femelles T₃ (200 mg/kg/jour) avaient des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite inférieures à celles des témoins, mais les différences n'étaient pas significatives ; de même, la valeur moyenne de l'hématocrite des chiots mâles T₃ était également inférieure à celle des témoins. Une augmentation statistiquement significative a été observée dans le poids relatif moyen des reins des ratons T₃ par rapport aux témoins. Une dégénérescence vacuolaire multifocale minime à légère liée au traitement de l'épithélium des voies biliaires intrahépatiques et une incidence accrue de lésions néphrétiques ont été observées chez les ratons T₃ (200 mg/kg/jour).

Une dose de 200 mg/kg/jour pendant 2 semaines a entraîné une diminution du gain de poids corporel, une diminution des valeurs moyennes d'hémoglobine et d'hématocrite ainsi que des changements histopathologiques dans le foie et les reins des rats en pré-sevrage. La posologie « sans effet toxique » dans cette étude de 2 semaines sur le rat avant le sevrage a été estimée à 55 mg/kg/jour. Cette découverte est similaire à celle rapportée après administration à des rats adultes pendant 1 mois. Les rats en pré-sevrage ne semblaient donc pas plus sensibles que les rats adultes.

Des rats immatures Crl:CD*(SD)BR, âgés de 15 jours au début du traitement, ont reçu une dose quotidienne par voie orale par gavage pendant 6 semaines. Les rats ont reçu des doses de 0, 15, 50 et 150 mg/kg de clarithromycine, avec 10 mâles et 10 femelles répartis dans chaque groupe de traitement. Le groupe témoin a été traité avec un véhicule à 0,2 % d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) uniquement.

Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude. Aucun signe induit par le médicament n'a été observé. Les chiots mâles T₃ avaient un poids corporel moyen systématiquement inférieur à celui des chiots mâles T₀ sur les courbes de croissance. Ceci est considéré comme un effet lié au médicament. Les rats mâles T₃ avaient une consommation alimentaire moyenne inférieure à celle des rats mâles T₀; les rats mâles et femelles T₂ semblent avoir une consommation

alimentaire moyenne systématiquement plus élevée que les rats mâles et femelles T0 (non statistiquement significatif). Les augmentations suivantes du poids relatif moyen des organes ont été observées : foie et reins de rats mâles et femelles T3, reins de rats mâles T1 et rate de rats femelles T3. Les augmentations du poids relatif du foie et des reins des rats T3 mâles et femelles ont été considérées comme induites par le médicament, mais aucune micropathologie concomitante liée au médicament n'a été observée.

Une hydronéphrose rénale est survenue chez 1 rat femelle T2, ce qui n'a pas été considéré comme étant lié au médicament. Un petit nombre d'altérations microscopiques a été distribué au hasard dans les groupes de contrôle et de traitement. Aucun n'était lié à la drogue.

Le niveau « sans effet toxique » a été considéré comme étant de 50 mg/kg/jour. Ce résultat est similaire à l'administration de clarithromycine à des rats adultes pendant 1 mois. Les rats immatures ne semblaient donc pas plus sensibles à la clarithromycine que les rats matures. Des rats juvéniles CrI:CD*(SD)BR, âgés de 16 jours au début du traitement, ont reçu une dose par gavage oral pendant 42 à 44 jours de traitement (**tableau 61**).

Tableau 61 - Étude de toxicité subaiguë sur les granulés de clarithromycine administrés par voie orale CrI:CD*(SD)BR rats 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	24,40	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 µg/mg)				
c)	Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) à 0,2 %				

Il n'y a eu aucun décès dans l'étude. Une salivation excessive est survenue chez certains rats T3 (1 à 2 heures après l'administration) au cours des 3 dernières semaines de traitement. Les rats mâles et femelles ayant reçu 150 mg/kg/jour (T3) avaient systématiquement des poids corporels moyens inférieurs à ceux des témoins tout au long de la période de traitement. Les différences étaient statistiquement significatives au cours des 3 premières semaines de traitement. Les gains de poids moyens des jours 0 à 40 pour les hommes et les femmes T3 étaient respectivement de 9,4 et 6,9 % inférieurs à ceux des hommes et des femmes T0. Il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes de contrôle et de traitement médicamenteux dans la consommation alimentaire. Aucun effet ophtalmique lié au traitement n'a été observé.

Aucune différence significative n'a été trouvée dans les analyses d'urine et les paramètres hématologiques pour les rats traités avec le médicament et les rats témoins.

Il y avait une diminution statistiquement significative des valeurs moyennes d'albumine des rats mâles et femelles T3 par rapport aux témoins et une augmentation statistiquement significative des poids relatifs moyens du foie des rats T3 par rapport aux témoins. Aucune observation macroscopique ou microscopique liée au traitement n'a été trouvée. Une dose de 150 mg/kg/jour a produit une légère toxicité chez les rats traités. Par conséquent, la dose sans effet a été jugée à 50 mg/kg/jour.

Des rats Wistar, âgés de 4 jours au début du traitement, ont reçu une dose par gavage oral pendant 28 jours de traitement suivis d'une période de récupération de 28 jours (**tableau 62**).

Tableau 62 - 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 ou anomalie de l'état général des animaux n'est survenu pendant les périodes d'administration ou de récupération dans tous les groupes traités.

Le gain de poids corporel a été supprimé chez les mâles et les femelles du groupe de 200 mg/kg à partir du 4^{ème} jour d'administration, mais le gain de poids corporel normal a été restauré par l'arrêt de l'administration. L'analyse d'urine a montré une légère élévation du pH des groupes ayant reçu 50 mg/kg ou plus de clarithromycine, mais elle s'est normalisée après l'arrêt de l'administration.

Les examens hématologiques ont montré une réduction de l'hématocrite et une réduction de l'hémoglobine chez les deux sexes, une réduction de la MCHC chez les mâles et une réduction de la MCH chez les femelles du groupe 200 mg/kg. Les plaquettes ont été réduites chez les mâles du groupe de 200 mg/kg et les femelles de tous les groupes de dosage, et les globules blancs ont été réduits chez les deux sexes du groupe de 200 mg/kg. Ces changements, cependant, ont été inversés ou réduits par l'arrêt de l'administration.

Les analyses biochimiques sériques ont révélé une réduction de l'AST, de l'ALP, des protéines totales et de l'albumine chez les deux sexes, une réduction du taux de calcium chez les mâles et une élévation du taux de glucose sanguin et une réduction du taux de créatinine chez les femelles de 200 mg/kg grouper. Ces changements pourraient cependant être inversés par l'arrêt de l'administration.

L'autopsie n'a révélé aucune anomalie dans aucun des groupes. Concernant le poids des organes, les poids absolu et relatif du thymus ont été réduits chez les mâles et les femelles

du groupe 200 mg/kg, mais les poids normaux ont été restaurés par l'arrêt de l'administration.

Des changements considérés comme liés à la suppression des gains de poids corporel ont été observés dans le cerveau, les poumons, le cœur (mâles uniquement), le foie, la rate, les reins, le caecum et les testicules (mâles uniquement) chez les deux sexes du groupe de 200 mg/kg/. Le poids de ces organes récupéré après l'arrêt de l'administration. Les études histopathologiques n'ont montré aucun changement considéré comme lié à l'administration de clarithromycine.

Chiens

La clarithromycine a été administrée quotidiennement à des beagles juvéniles par cathéter buccal pendant 4 semaines à des doses de 0 (témoin), 30, 100 et 300 mg/kg, suivies d'une période d'attente de 4 semaines pour évaluer la récupération. Au début de l'étude, les beagles avaient 3 semaines ; chaque groupe était composé de 3 hommes et 3 femmes ; et 1 femelle et 1 mâle ont été ajoutés aux groupes de contrôle et à forte dose pour l'étude de récupération.

Aucun des animaux n'est mort pendant la période d'administration ou de récupération, et aucun changement dans l'état général des animaux n'a été observé.

Aucun changement considéré comme dû à l'administration de clarithromycine n'a été observé dans la consommation alimentaire, le poids corporel ou les résultats des examens ophtalmologiques, hématologiques ou biochimiques sériques. L'analyse d'urine a indiqué une très légère présence de sang occulte chez 1 femelle du groupe recevant la dose élevée (300 mg/kg) à la fin de la période d'administration, mais on a considéré que cela n'était pas lié à l'administration.

Les examens pathologiques ont montré des réductions liées à la dose du poids relatif des reins chez les femelles, mais ces changements ont été considérés comme non liés à l'administration car les valeurs individuelles n'étaient pas anormales. L'autopsie n'a révélé aucune anomalie. Au cours de l'examen histologique, un dépôt graisseux d'hépatocytes centrolobulaires et une infiltration cellulaire des zones portales ont été observés par la microscopie optique, et une augmentation des gouttelettes de graisse hépatocellulaire a été notée par microscopie électronique dans le groupe 300 mg/kg.

Dans ce groupe, également, une augmentation du dépôt de graisse a été notée relativement fréquemment dans les reins. D'autres résultats, considérés comme non liés à l'administration, comprenaient une congestion et une prolifération mégacaryocytaire dans la rate, une atélectasie régionale et des lésions localisées de pneumonie dans les poumons, une infiltration leucocytaire autour des bronches intrapulmonaires, une formation microfolliculaire des glandes thyroïdiennes et une coloration réduite (dégénérescence) des cellules de Purkinje.

D'après ces résultats, la dose sans effet de clarithromycine dans une étude de toxicité orale subaiguë de 4 semaines et une étude de récupération de 4 semaines chez des beagles juvéniles a été considérée comme étant de 100 mg/kg pour les mâles et les femelles. La dose toxique a été considérée comme supérieure à 300 mg/kg.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI

1. BIAXIN BID (comprimés de clarithromycine, 250 mg et 500 mg), BIAXIN XL (comprimés de clarithromycine à libération prolongée, 500 mg) et BIAXIN (clarithromycine pour suspension orale, 125 mg / 5 mL et 250 mg / 5 mL), contrôle de la soumission 218738, monographie de produit, BGP Pharma ULC. (25 OCTOBRE 2018)
2. BIAXIN BID (comprimés pelliculés de clarithromycine, USP, 250 mg et 500 mg), BIAXIN (clarithromycine pour suspension orale, USP, 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL une fois reconstitué) Numéro de contrôle de présentation 253289, monographie de produit, BGP Pharma ULC. (25 OCTOBRE 2021).

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SÉCURISÉE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rTARO-CLARITHROMYCIN

Comprimés de clarithromycine,

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TARO-CLARITHROMYCIN** et chaque fois que vous recevez une recharge. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TARO-CLARITHROMYCIN**.

Mises en garde et précautions importantes

- TARO-CLARITHROMYCIN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, surtout pendant les 3 premiers mois. S'il n'y a pas d'autres médicaments que vous pouvez prendre pour votre infection, votre professionnel de la santé peut vous prescrire TARO-CLARITHROMYCIN. Si cela se produit, ils discuteront avec vous des risques pour votre bébé. Parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre TARO-CLARITHROMYCIN si vous êtes enceinte ou pensez être enceinte.
- La prise de TARO-CLARITHROMYCIN avec certains autres médicaments peut entraîner de graves problèmes d'innocuité. Discutez avec votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez.

À quoi sert TARO-CLARITHROMYCIN?

- TARO-CLARITHROMYCIN est utilisé pour traiter 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 tuer les bactéries appelées *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Cela peut empêcher les ulcères duodénaux de revenir. Les ulcères duodénaux sont des plaies situées dans la partie supérieure de l'intestin grêle.
- Il est utilisé pour prévenir et traiter la maladie MAC chez les patients infectés par le VIH. MAC est un mot court pour le complexe *Mycobacterium avium*, la bactérie qui cause la maladie MAC.

Les médicaments antibactériens comme TARO-CLARITHROMYCIN ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales telles que le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, TARO-CLARITHROMYCIN doit être pris exactement comme indiqué. Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive de TARO-CLARITHROMYCIN pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par TARO-CLARITHROMYCIN (résistance). Cela signifie que TARO-CLARITHROMYCIN pourrait ne plus être efficace pour vous à l'avenir. Ne partagez pas votre médicament.

Comment TARO-CLARITHROMYCIN agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de TARO-CLARITHROMYCIN?

Ingrédients médicinaux : Clarithromycine.

Ingrédients non médicinaux : Croscarmellose sodique, laque d'aluminium D&C jaune no 10, hydroxypropylcellulose, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, propylèneglycol, talc purifié, silice, anhydre colloïdal; acide stéarique et dioxyde de titane.

TARO-CLARITHROMYCIN est offert sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés de 250 mg et 500 mg.

N'utilisez pas TARO-CLARITHROMYCIN si :

- Vous êtes allergique à la clarithromycine ou à tout autre ingrédient de TARO-CLARITHROMYCIN.
- Vous êtes allergique à un autre médicament appelé érythromycine ou à tout autre médicament d'une classe d'antibiotiques appelés macrolides (tels que l'azithromycine ou la télithromycine).
- Vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - Ergotamine, dihydroergotamine (pour la migraine); Lovastatine, simvastatine, lomitapide (pour l'hypercholestérolémie); Ticagrelor (pour les maladies cardiovasculaires); Saquinavir (traitement du VIH) ; Midazolam oral (pour les troubles du sommeil ou l'agitation) ; Pimozide (pour la schizophrénie); Colchicine (pour la goutte); Dompéridone (pour les troubles gastro-intestinaux).
 - Le pimozide, l'ergotamine, la dihydroergotamine et la colchicine peuvent interagir avec TARO-CLARITHROMYCIN, entraînant possiblement un rythme cardiaque irrégulier. Des décès sont survenus.
- Vous avez eu des problèmes de foie après avoir pris TARO-CLARITHROMYCIN, ou tout autre médicament contenant de la clarithromycine, dans le passé.
- Vous souffrez d'insuffisance hépatique grave associée à des problèmes rénaux.
- Vous avez des antécédents de troubles cardiaques ou de battements cardiaques irréguliers tels que des arythmies, un allongement de l'intervalle QT ou des torsades de pointes.
- Vous avez de faibles taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) ou de faibles taux de magnésium dans le sang (hypomagnésémie).

Pour éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de prendre

TARO-CLARITHROMYCINE. Parlez de toute condition ou problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si vous :

- Vous avez actuellement ou avez eu des problèmes de santé dans le passé.
- Avoir ou développer une diarrhée sévère car cela peut être le signe d'un état plus grave.

- Avez des problèmes rénaux.
- Avez des problèmes de foie.
- Prenez des médicaments appelés digoxine (pour l'insuffisance cardiaque) ; atorvastatine ou pravastatine (pour l'hypercholestérolémie); ou midazolam (un sédatif).
- Prenez un médicament appelé quétiapine (pour la schizophrénie, la dépression bipolaire). Des effets secondaires graves et potentiellement mortels sont survenus chez des personnes prenant de la clarithromycine et de la quétiapine, y compris le syndrome malin des neuroleptiques (fièvre, muscles rigides, étourdissements, évanouissement et altération de l'état mental). Votre professionnel de la santé décidera si vous devez prendre ce médicament.
- Êtes allergique à d'autres médicaments, aliments, colorants ou conservateurs.
- Êtes enceinte, essayez de tomber enceinte ou pensez que vous pourriez être enceinte.
- Allaites ou envisagez d'allaiter. La clarithromycine passe dans votre lait maternel et peut nuire à votre bébé.
- Vous souffrez d'une maladie appelée myasthénie grave, une maladie chronique qui provoque une faiblesse musculaire. TARO-CLARITHROMYCIN peut aggraver votre myasthénie grave.
- Prenez TARO-CLARITHROMYCIN et des médicaments oraux pour le diabète (tels que le gliclazide, le glyburide) et/ou avec de l'insuline, car cela peut entraîner une baisse grave du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Discutez avec votre professionnel de la santé de la façon dont vous devriez surveiller votre glycémie.
- Prenez de la warfarine, car il existe un risque de saignement grave avec la TARO-CLARITHROMYCIN.
- Prenez du triazolam, de l'alprazolam ou d'autres benzodiazépines (midazolam). Ceux-ci doivent être utilisés avec prudence avec la TARO-CLARITHROMYCIN en raison du risque sérieux d'effets sur votre cerveau et votre moelle épinière.
- Prenez TARO-CLARITHROMYCIN 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 présentiez un risque élevé de saignement.

D'autres avertissements vous devrait connaître :

Problèmes cardiaques graves :

L'utilisation d'antibiotiques comme la TARO-CLARITHROMYCIN a entraîné des problèmes cardiaques tels qu'un rythme cardiaque irrégulier, des torsades de pointes et

Allongement de l'intervalle QT entraînant parfois la mort. Parlez à votre professionnel de la santé si vous êtes âgé ou si vous présentez des facteurs de risque tels que :

- Maladie cardiaque, problèmes cardiaques ou rythme cardiaque lent.

- Si vous prenez d'autres médicaments connus pour provoquer de graves troubles du rythme cardiaque.
- Si vous avez des perturbations dans les niveaux de sels (électrolytes) dans votre sang, tels que de faibles niveaux de magnésium (hypomagnésémie).

Antibiorésistance et VIH :

Le développement d'une résistance aux antibiotiques (lorsque le médicament n'agit plus pour tuer les bactéries) a été observé chez des patients atteints de

VIH prenant de la clarithromycine. Pour éviter cela, vous devez toujours prendre votre médicament selon les conseils de votre professionnel de la santé.

Conduite et utilisation de machines :

Si vous vous sentez étourdi, confus ou désorienté pendant que vous prenez TARO-CLARITHROMYCIN, ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines.

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

Les éléments suivants peuvent interagir avec TARO-CLARITHROMYCIN :

- Alfentanil (utilisé pendant la chirurgie).
- Alprazolam, hexobarbital, phénobarbital, midazolam, triazolam (médicaments sédatifs).
- Amlodipine, diltiazem, vérapamil inhibiteurs calciques souvent utilisés pour l'hypertension artérielle).
- Aripiprazole, pimozide, quétiapine, rispéridone (pour la schizophrénie, la dépression bipolaire).
- Atazanavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, névirapine, éfavirenz, étravirine, zidovudine (traitements du VIH).
- Atorvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine, lomitapide (pour l'hypercholestérolémie).
- Bromocriptine (utilisée pour les problèmes d'hypophyse et la maladie de Parkinson).
- Carbamazépine (pour les convulsions, les douleurs nerveuses ou la dépression bipolaire).
- Cilostazol, digoxine, quinidine, disopyramide, warfarine/acénocoumarol, ticagrélor (maladies des vaisseaux sanguins et du cœur).

- Colchicine (traitement de la goutte).
- Cyclosporine (utilisée pour le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde et après une greffe d'organe).
- Dompéridone (utilisée pour les troubles gastro-intestinaux).
- Ergotamine, dihydroergotamine (souvent utilisées pour les migraines).
- Fluconazole, itraconazole (pour les infections fongiques).
- Insuline, natéglinide, pioglitazone, répaglinide, rosiglitazone (pour le diabète).
- Lansoprazole, oméprazole (inhibiteurs de la pompe à protons pour les brûlures d'estomac et le reflux).
- Méthylprednisolone (un anti-inflammatoire).
- Phénytoïne, acide valproïque (traitement des convulsions et de l'épilepsie).
- Rifabutine, rifampicine (traitements des infections).
- Rivaroxaban, apixaban (pour prévenir les caillots sanguins).
- Sildénafil, tadalafil, vardénafil (traitements de la dysfonction érectile).
- Millepertuis (pour la dépression).
- Tacrolimus (utilisé après une greffe d'organe).
- Théophylline (asthme et autres problèmes pulmonaires).
- Toltérodine (traitement de la vessie hyperactive).
- Vinblastine, ibrutinib (traitement anticancéreux).

Comment prendre TARO-CLARITHROMYCIN :

- Prenez-le toujours exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Votre professionnel de la santé vous dira quelle quantité de TARO-CLARITHROMYCIN vous devez prendre et quand la prendre.
- La quantité qui vous sera prescrite dépendra de votre état de santé.
- Vous pouvez prendre TARO-CLARITHROMYCIN avec ou sans 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 TARO-CLARITHROMYCIN est de 250 mg à 500 mg toutes les 12 heures pendant 7 à 14 jours.

Pour les infections à H. pylori et le traitement des ulcères duodénaux (une plaie dans l'intestin) :

La dose habituelle de TARO-CLARITHROMYCIN est de 500 mg toutes les 12 heures pendant 10 jours. Vous prendrez TARO-CLARITHROMYCIN 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 la maladie à MAC chez les patients infectés par le VIH :

La dose habituelle de TARO-CLARITHROMYCIN est de 500 mg toutes les 12 heures. Votre professionnel de la santé vous dira pendant combien de temps vous devrez continuer à prendre TARO-CLARITHROMYCIN.

Surdosage :

Les symptômes d'un surdosage de TARO-CLARITHROMYCIN sont des douleurs abdominales, des vomissements, des nausées et de la diarrhée.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TARO-CLARITHROMYCIN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de TARO-CLARITHROMYCIN ?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir en prenant TARO-CLARITHROMYCIN. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- douleur abdominale
- goût anormal
- la diarrhée
- trouble de l'oreille (difficulté à entendre et bourdonnement dans les oreilles)
- flatulences
- indigestion
- mal de tête

- la nausée
- éruption
- vomissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la		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 avez un symptôme gênant ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave suffisamment pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signaler les effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- **Visiter la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer en ligne, par la poste ou par télécopieur ; ou**
- **Appel sans frais au 1-866-234-2345.**

REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Espace de rangement:

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

Conserver entre 15°C et 25°C dans un récipient hermétiquement fermé. Protéger de la lumière. Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption.

Si vous voulez plus de renseignements sur TARO-CLARITHROMYCIN :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et 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/drug-products/drug-product-database.html>) ou en composant le 1-866-840-1340

Ce dépliant a été préparé par :

Sun Pharma Canada Inc.

Dernière révision : 1 juin 2022

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SÉCURISÉE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rTARO-CLARITHROMYCIN XL

Comprimés de clarithromycine à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre TARO-CLARITHROMYCIN XL et chaque fois que vous recevez une recharge. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur TARO-CLARITHROMYCIN XL.

Mises en garde et précautions importantes

- **TARO-CLARITHROMYCIN XL ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, surtout pendant les 3 premiers mois. S'il n'y a pas d'autres médicaments que vous pouvez prendre pour votre infection, votre médecin professionnel de la santé peut vous prescrire TARO-CLARITHROMYCIN XL. Si cela se produit, ils discuteront avec vous des risques pour votre bébé. Parlez à votre médecin professionnel de la santé avant de prendre TARO-CLARITHROMYCIN XL si vous êtes enceinte ou pensez être enceinte.**
- **La prise de TARO-CLARITHROMYCIN XL avec certains autres médicaments peut entraîner de graves problèmes d'innocuité. Parlez à votre médecin professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez.**

À quoi sert TARO-CLARITHROMYCIN XL?

- TARO-CLARITHROMYCIN XL est utilisé pour traiter certaines infections comme la pneumonie, la bronchite et les infections des sinus et de la gorge causées par des bactéries.
- L'efficacité et l'innocuité de TARO-CLARITHROMYCIN XL dans le traitement d'autres infections pour lesquelles TARO-CLARITHROMYCIN et RAN-CLARITHROMYCIN sont approuvés n'ont pas été établis.

Les médicaments antibactériens comme TARO-CLARITHROMYCIN XL ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales telles que le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, TARO-CLARITHROMYCIN XL doit être pris exactement comme indiqué. Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive de TARO-CLARITHROMYCIN XL pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par TARO-CLARITHROMYCIN XL (résistance). Cela signifie que TARO-CLARITHROMYCIN XL pourrait ne plus être efficace pour vous à l'avenir. Ne partagez pas votre médicament.

Comment TARO-CLARITHROMYCIN XL agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de TARO-CLARITHROMYCIN XL?

Ingrédients médicinaux : Clarithromycine.

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silice colloïdale, laque d'aluminium D&C jaune no 10, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, propylène glycol, stéaryl fumarate de sodium, talc et dioxyde de titane. Les comprimés à libération prolongée contiennent également de l'encre d'impression qui contient de l'oxyde de fer noir, de la lécithine, du glaçage shellac et de la siméthicone.

TARO-CLARITHROMYCIN XL est offert sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à libération prolongée de 500 mg.

N'utilisez pas TARO-CLARITHROMYCIN XL si :

- Vous êtes allergique à la clarithromycine ou à tout autre ingrédient de TARO-CLARITHROMYCIN XL.
- Vous êtes allergique à un autre médicament appelé érythromycine ou à tout autre médicament d'une classe d'antibiotiques appelés macrolides (tels que l'azithromycine ou la télithromycine).
- Vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - Ergotamine, dihydroergotamine (pour la migraine); Lovastatine, simvastatine, lomitapide (pour l'hypercholestérolémie); Ticagrelor (pour les maladies cardiovasculaires); Saquinavir (traitement du VIH) ; Midazolam oral (pour les troubles du sommeil ou l'agitation) ; Pimozide (pour la schizophrénie); Colchicine (pour la goutte); Dompéridone (pour les troubles gastro-intestinaux).
 - Le pimozide, l'ergotamine, la dihydroergotamine et la colchicine peuvent interagir avec TARO-CLARITHROMYCIN XL, entraînant possiblement un rythme cardiaque irrégulier. Des décès sont survenus.
- Vous avez eu des problèmes de foie après avoir pris TARO-CLARITHROMYCIN XL ou tout autre médicament contenant de la clarithromycine, dans le passé.
- Vous souffrez d'insuffisance hépatique sévère associée à une insuffisance rénale.
- Vous avez des antécédents de troubles cardiaques ou de battements cardiaques irréguliers tels que des arythmies, un allongement de l'intervalle QT ou des torsades de pointes.
- Vous avez un faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) ou un faible taux de magnésium dans le sang (hypomagnésémie).

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre TARO-CLARITHROMYCIN XL. Parlez de toute condition ou problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si vous :

- Vous avez actuellement ou avez eu des problèmes de santé dans le passé.
- Avoir ou développer une diarrhée sévère car cela peut être le signe d'un état plus grave.

- Avez des problèmes rénaux.
- Avez des problèmes de foie.
- Prenez des médicaments appelés digoxine (pour l'insuffisance cardiaque) ; atorvastatine ou pravastatine (pour l'hypercholestérolémie); ou midazolam (un sédatif).
- Prenez un médicament appelé quétiapine (pour la schizophrénie, la dépression bipolaire). Des effets secondaires graves et potentiellement mortels sont survenus chez des personnes prenant de la clarithromycine et de la quétiapine, y compris le syndrome malin des neuroleptiques (fièvre, muscles rigides, étourdissements, évanouissement et altération de l'état mental). Votre médecin professionnel de la santé décidera si vous devez prendre ce médicament.
- Êtes allergique à d'autres médicaments, aliments, colorants ou conservateurs.
- Vous avez un problème héréditaire d'intolérance au galactose, d'insuffisance en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose/galactose puisque ce produit contient du lactose.
- Êtes enceinte, essayez de tomber enceinte ou pensez que vous pourriez être enceinte.
- Vous allaitez ou envisagez d'allaiter. La clarithromycine passe dans votre lait maternel et peut nuire à votre bébé
- Vous souffrez d'une maladie appelée myasthénie grave, une maladie chronique qui provoque une faiblesse musculaire.
- TARO-CLARITHROMYCIN XL peut aggraver votre myasthénie grave.
- Prenez de la TARO-CLARITHROMYCIN XL et des médicaments oraux pour le diabète (tels que le gliclazide, le glyburide) et/ou avec de l'insuline, car cela peut entraîner une baisse grave du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Discutez avec votre médecin professionnel de la santé de la manière dont vous devez surveiller votre glycémie.
- Prenez de la warfarine, car il existe un risque de saignement grave avec la TARO-CLARITHROMYCIN XL.
- Prenez du triazolam, de l'alprazolam ou d'autres benzodiazépines (midazolam). Ceux-ci doivent être utilisés avec prudence avec la TARO-CLARITHROMYCIN XL en raison du risque sérieux d'effets sur votre cerveau et votre moelle épinière.
- Prenez TARO-CLARITHROMYCIN XL 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 présentiez un risque élevé de saignement.

Autres avertissements à connaître :

Problèmes cardiaques graves

L'utilisation d'antibiotiques comme la TARO-CLARITHROMYCIN XL a entraîné des problèmes cardiaques troubles tels que rythme cardiaque irrégulier, torsades de pointes et allongement de l'intervalle QT entraînant parfois la mort. Parlez à votre médecin professionnel de la santé si vous êtes âgé ou si vous présentez des facteurs de risque tels que :

- Maladie cardiaque, problèmes cardiaques ou rythme cardiaque lent.
- Si vous prenez d'autres médicaments connus pour provoquer de graves troubles du rythme

cardiaque.

- Si vous avez des perturbations dans les niveaux de sels (électrolytes) dans votre sang, tels que de faibles niveaux de magnésium (hypomagnésémie).

Résistance aux antibiotiques et VIH

Le développement d'une résistance aux antibiotiques (lorsque le médicament n'agit plus pour tuer les bactéries) a été observé chez des patients atteints de VIH prenant de la clarithromycine. Pour éviter cela, vous devez toujours prendre votre médicament selon les conseils de votre médecin professionnel de la santé.

Conduite et utilisation de machines

Si vous vous sentez étourdi, confus ou désorienté pendant que vous prenez TARO-CLARITHROMYCIN XL, ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines.

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

Les éléments suivants peuvent interagir avec TARO-CLARITHROMYCIN XL :

- Alfentanil (utilisé pendant la chirurgie).
- Alprazolam, hexobarbital, phénobarbital, midazolam, triazolam (médicaments sédatifs).
- Amlodipine, diltiazem, vérapamil inhibiteurs calciques souvent utilisés pour l'hypertension artérielle).
- Aripiprazole, pimozide, quétiapine, rispéridone (pour la schizophrénie, la dépression bipolaire).
- Atazanavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, névirapine, éfavirenz, étravirine, zidovudine (traitements VIH).
- Atorvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine, lomitapide (pour l'hypercholestérolémie).
- Bromocriptine (utilisée pour les problèmes d'hypophyse et la maladie de Parkinson).
- Carbamazépine (pour les convulsions, les douleurs nerveuses ou la dépression bipolaire).
- Cilostazol, digoxine, quinidine, disopyramide, warfarine/acénocoumarol, ticagrélor (maladies des vaisseaux sanguins et du cœur).
- Colchicine (traitement de la goutte).
- Cyclosporine (utilisée pour le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde et après une greffe d'organe).
- Dompéridone (utilisée pour les troubles gastro-intestinaux).
- Ergotamine, dihydroergotamine (souvent utilisées pour les migraines).
- Fluconazole, itraconazole (pour les infections fongiques).
- Insuline, natéglinide, pioglitazone, répaglinide, rosiglitazone (pour le diabète).
- Lansoprazole, oméprazole (inhibiteurs de la pompe à protons pour les brûlures d'estomac et le

reflux).

- Méthylprednisolone (un anti-inflammatoire).
- Phénytoïne, acide valproïque (traitement des convulsions et de l'épilepsie).
- Rifabutine, rifampicine (traitements des infections).
- Rivaroxaban, apixaban (pour prévenir les caillots sanguins).
- Sildénafil, tadalafil, vardénafil (traitements de la dysfonction érectile).
- Millepertuis (pour la dépression).
- Tacrolimus (utilisé après une greffe d'organe).
- Théophylline (asthme et autres problèmes pulmonaires).
- Toltérodine (traitement de la vessie hyperactive).
- Vinblastine, ibrutinib (traitement anticancéreux).

Comment prendre TARO-CLARITHROMYCIN XL :

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

Dose habituelle :

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

Surdosage :

Les symptômes d'un surdosage de TARO-CLARITHROMYCIN XL sont des douleurs abdominales, des vomissements, des nausées et de la diarrhée.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TARO-CLARITHROMYCIN XL, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de TARO-CLARITHROMYCIN XL ?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir en prenant TARO-CLARITHROMYCIN XL. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés ici, contactez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- douleur abdominale
- goût anormal
- la diarrhée
- trouble de l'oreille (difficulté à entendre et bourdonnement dans les oreilles)
- flatulences
- indigestion
- mal de tête
- la nausée
- éruption
- vomissements

Si vous voyez des résidus de comprimés dans vos selles, contactez votre médecin car votre médecin pourrait vous recommander une autre formulation de clarithromycine, en particulier si vous souffrez de certaines affections intestinales.

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 Clostridium difficile (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 avez un symptôme gênant ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave suffisamment pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signaler les effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- **Visiter la page Web sur la déclaration des effets indésirables** (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) **pour savoir comment déclarer en ligne, en courrier ou par fax ; ou**
- **Appel sans frais au 1-866-234-2345.**

REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Espace de rangement:

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

A conserver entre 15°C et 25°C dans un récipient hermétiquement fermé. Protégez de la lumière et de l'humidité. Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption.

Si vous voulez plus de renseignements sur TARO-CLARITHROMYCIN XL :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et 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/drug-products/drug-product-database.html>) ou en composant le 1-866-840-1340

Ce dépliant a été préparé par :

Sun Pharma Canada Inc.

Dernière révision : 1 juin 2022

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SÉCURISÉE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rRAN™-CLARITHROMYCINE

Clarithromycine pour suspension orale

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre RAN-CLARITHROMYCIN et chaque fois que vous recevez une recharge. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur RAN-CLARITHROMYCIN.

Mises en garde et précautions importantes

- RAN-CLARITHROMYCIN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, surtout pendant les 3 premiers mois. S'il n'y a pas d'autres médicaments que vous pouvez prendre pour votre infection, votre professionnel de la santé peut vous prescrire RAN-CLARITHROMYCIN. Si cela se produit, ils discuteront avec vous des risques pour votre bébé. Parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre RAN-CLARITHROMYCIN si vous êtes enceinte ou pensez être enceinte.
- La prise de RAN-CLARITHROMYCIN avec certains autres médicaments peut entraîner de graves problèmes d'innocuité. Discutez avec votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez.

À quoi sert RAN-CLARITHROMYCIN?

- RAN-CLARITHROMYCIN est utilisé pour traiter certaines infections comme la pneumonie (infection pulmonaire), l'infection de l'oreille moyenne et les infections de la peau et de la gorge causées par des bactéries.
- Il est utilisé pour traiter les infections mycobactériennes. Les mycobactéries sont un groupe de bactéries qui causent plusieurs maladies.

Les médicaments antibactériens comme RAN-CLARITHROMYCIN ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales telles que le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, RAN-CLARITHROMYCIN doit être pris exactement comme indiqué. Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive de RAN-CLARITHROMYCIN pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par RAN-CLARITHROMYCIN (résistance). Cela signifie que RAN-CLARITHROMYCIN pourrait ne plus fonctionner pour vous à l'avenir. Ne partagez pas votre médicament.

Comment RAN-CLARITHROMYCIN agit-il ?

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

Quels sont les ingrédients de RAN-CLARITHROMYCIN?

Ingrédients médicinaux : Clarithromycine.

Ingrédients non médicinaux : Acétone, acide alginique, aspartame, huile de ricin, acide citrique (anhydre), dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose sodique, arôme menthe poivrée, arôme tutti frutti, hydroxypropylcellulose, hypromellose, phtalate d'hypromellose, maltodextrine, povidone, benzoate de sodium, chlorure de sodium, citrate de sodium (dihydraté), saccharose, dioxyde de titane et gomme xanthane.

RAN-CLARITHROMYCIN est offert sous les formes posologiques suivantes :

125 mg/5mL et 250 mg/5mL) granulés pour suspension buvable (fournis sous forme liquide par votre pharmacien).

N'utilisez pas RAN-CLARITHROMYCIN si :

- Vous / votre enfant êtes allergique à la clarithromycine ou à tout autre ingrédient de RAN-CLARITHROMYCIN.
- Vous / votre enfant êtes allergique à un autre médicament appelé érythromycine ou à tout autre médicament d'une classe d'antibiotiques appelés macrolides (tels que l'azithromycine ou la télithromycine).
- Vous / votre enfant prenez l'un des médicaments suivants :
 - Ergotamine, dihydroergotamine (pour la migraine); Lovastatine, simvastatine, lomitapide (pour l'hypercholestérolémie); Ticagrelor (pour les maladies cardiovasculaires); Saquinavir (traitement du VIH) ; Midazolam oral (pour les troubles du sommeil ou l'agitation) ; Pimozide (pour la schizophrénie); Colchicine (pour la goutte); Dompéridone (pour les troubles gastro-intestinaux).
 - Le pimozide, l'ergotamine, la dihydroergotamine et la colchicine peuvent interagir avec RAN-CLARITHROMYCIN, entraînant possiblement un rythme cardiaque irrégulier. Des décès sont survenus.
- Vous / votre enfant avez eu des problèmes de foie après avoir pris RAN-CLARITHROMYCIN ou tout autre médicament contenant de la clarithromycine dans le passé.
- Vous / votre enfant avez une insuffisance hépatique sévère associée à des problèmes rénaux.
- Vous / votre enfant avez des antécédents de troubles cardiaques ou de battements cardiaques irréguliers tels que des arythmies, QT prolongement ou torsades de pointes.
- Vous/votre enfant avez un faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) ou un faible

taux de magnésium dans le sang (hypomagnésémie).

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre RAN-CLARITHROMYCIN. Parlez de toute condition ou problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si vous :

- Ou votre enfant a actuellement ou a eu des problèmes de santé dans le passé.
- Ou votre enfant a ou développe une diarrhée sévère car cela peut être le signe d'une affection plus grave.
- Ou votre enfant a des problèmes rénaux.
- Ou votre enfant a des problèmes de foie.
- Ou votre enfant prend des médicaments appelés digoxine (pour l'insuffisance cardiaque) ; atorvastatine ou pravastatine (pour l'hypercholestérolémie); ou midazolam (un sédatif).
- Ou votre enfant prend un médicament appelé quétiapine (pour la schizophrénie, la dépression bipolaire). Des effets secondaires graves et potentiellement mortels sont survenus chez des personnes prenant de la clarithromycine et de la quétiapine, y compris le syndrome malin des neuroleptiques (fièvre, rigidité musculaire, étourdissements, évanouissement et altération de l'état mental). Votre professionnel de la santé décidera si vous/votre enfant devez prendre ce médicament.
- Ou votre enfant est allergique à d'autres médicaments, aliments, colorants ou conservateurs.
- Soit votre enfant a des problèmes héréditaires d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose/galactose ou d'insuffisance en saccharose/maltase puisque ce produit contient du saccharose.
- Ou votre enfant souffre d'une affection appelée phénylcétonurie, car RAN-CLARITHROMYCIN contient de l'aspartame.
- Êtes enceinte, essayez de tomber enceinte ou pensez que vous pourriez être enceinte.
- Allaites ou envisagez d'allaiter. La clarithromycine peut passer dans votre lait maternel et nuire à votre bébé.
- Ou votre enfant souffre d'une maladie appelée myasthénie grave, une maladie chronique qui provoque une faiblesse musculaire. RAN-CLARITHROMYCIN peut aggraver votre myasthénie grave.
- Ou votre enfant prend de la RAN-CLARITHROMYCIN et des médicaments oraux pour le diabète (tels que le gliclazide, le glyburide) et/ou avec de l'insuline, car cela peut entraîner une baisse grave du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Discutez avec votre professionnel de la santé de la façon dont vous devriez surveiller votre glycémie.
- Soit votre enfant prend de la warfarine, car il existe un risque de saignement grave avec la RAN-CLARITHROMYCIN.
- Ou votre enfant prend du triazolam, de l'alprazolam ou d'autres benzodiazépines (midazolam). Ceux-ci doivent être utilisés avec prudence avec la RAN-CLARITHROMYCIN en raison du risque sérieux d'effets sur votre cerveau et votre moelle épinière.

- Ou votre enfant prend RAN-CLARITHROMYCIN et des médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins tels que le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, en particulier si votre professionnel de la santé vous a dit que vous/votre enfant présentez un risque élevé de saignement.

Autres avertissements à connaître :

Problèmes cardiaques graves :

L'utilisation d'antibiotiques comme la RAN-CLARITHROMYCIN a entraîné des problèmes cardiaques tels que des battements cardiaques irréguliers, des torsades de pointes et un allongement de l'intervalle QT entraînant parfois la mort. Parlez à votre professionnel de la santé si vous êtes âgé, si vous présentez des facteurs de risque ou si vous/votre enfant :

- Avez une maladie cardiaque, des problèmes cardiaques ou un rythme cardiaque lent.
- Prenez d'autres médicaments connus pour causer de graves troubles du rythme cardiaque.
- Présentez des perturbations dans les niveaux de sels (électrolytes) dans votre sang, tels que de faibles niveaux de magnésium(hypomagnésémie).

Antibiorésistance et VIH :

Le développement d'une résistance aux antibiotiques (lorsque le médicament ne fonctionne plus pour tuer les bactéries) a été observé chez des patients séropositifs prenant de la clarithromycine. Pour éviter cela, vous devez toujours prendre votre médicament selon les conseils de votre professionnel de la santé.

Conduite et utilisation de machines :

Si vous vous sentez étourdi, confus ou désorienté pendant que vous prenez RAN-CLARITHROMYCIN, ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines.

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

Les éléments suivants peuvent interagir avec RAN-CLARITHROMYCIN :

- Alfentanil (utilisé pendant la chirurgie).
- Alprazolam, hexobarbital, phénobarbital, midazolam, triazolam (médicaments sédatifs).
- Amlodipine, diltiazem, vérapamil inhibiteurs calciques souvent utilisés pour l'hypertension artérielle).

- Aripiprazole, pimozide, quétiapine, rispéridone (pour la schizophrénie, la dépression bipolaire).
- Atazanavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, névirapine, éfavirenz, étravirine, zidovudine (traitements VIH).
- Atorvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine, lomitapide (pour l'hypercholestérolémie).
- Bromocriptine (utilisée pour les problèmes d'hypophyse et la maladie de Parkinson).
- Carbamazépine (pour les convulsions, les douleurs nerveuses ou la dépression bipolaire).
- Cilostazol, digoxine, quinidine, disopyramide, warfarine/acénocoumarol, ticagrélor (maladies des vaisseaux sanguins et du cœur).
- Colchicine (traitement de la goutte).
- Cyclosporine (utilisée pour le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde et après une greffe d'organe).
- Dompéridone (utilisée pour les troubles gastro-intestinaux).
- Ergotamine, dihydroergotamine (souvent utilisées pour les migraines).
- Fluconazole, itraconazole (pour les infections fongiques).
- Insuline, natéglinide, pioglitazone, répaglinide, rosiglitazone (pour le diabète).
- Lansoprazole, oméprazole (inhibiteurs de la pompe à protons pour les brûlures d'estomac et le reflux).
- Méthylprednisolone (un anti-inflammatoire).
- Phénytoïne, acide valproïque (traitement des convulsions et de l'épilepsie).
- Rifabutine, rifampicine (traitements des infections).
- Rivaroxaban, apixaban (pour prévenir les caillots sanguins).
- Sildénafil, tadalafil, vardénafil (traitements de la dysfonction érectile).
- Millepertuis (pour la dépression).
- Tacrolimus (utilisé après une greffe d'organe).
- Théophylline (asthme et autres problèmes pulmonaires).
- Toltérodine (traitement de la vessie hyperactive).
- Vinblastine, ibrutinib (traitement anticancéreux).

Comment prendre pms-CLARITHROMYCIN :

- Prenez-le toujours exactement comme votre/le professionnel de la santé de votre enfant vous l'a indiqué.
- Votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant vous dira quelle quantité de RAN-CLARITHROMYCIN vous devez prendre et quand la prendre.
- La quantité qui vous est / est prescrite à votre enfant dépendra de l'état de santé dont vous / votre enfant souffrez.
- Vous / votre enfant pouvez prendre RAN-CLARITHROMYCIN avec ou sans repas.
- RAN-CLARITHROMYCIN sera préparé sous forme liquide par votre pharmacien.
- Agiter avant chaque utilisation pour assurer la remise en suspension.

Dose habituelle :

RAN-CLARITHROMYCIN peut être pris avec ou sans repas. RAN-CLARITHROMYCIN a parfois un arrière-goût amer; par conséquent, la suspension doit être prise avec de la nourriture et/ou du jus.

La dose quotidienne recommandée de RAN-CLARITHROMYCIN est de 15 mg/kg/jour, en doses fractionnées toutes les 12 heures. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 1000 mg. La durée habituelle du traitement est de 5 à 10 jours.

Surdosage :

Les symptômes d'un surdosage de RAN-CLARITHROMYCIN sont des douleurs abdominales, des vomissements, des nausées et de la diarrhée.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de RAN-CLARITHROMYCIN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous / votre enfant oubliez une dose, prenez / donnez-la dès que vous vous en souvenez.
- S'il est presque l'heure de la prochaine dose de votre/votre enfant, la dose oubliée ne doit pas être prise.
- Prenez/donnez à votre enfant la prochaine dose au moment où vous la prendriez/donnez normalement.
- Ne prenez/donnez jamais à votre enfant une double dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de RAN-CLARITHROMYCIN ?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir en prenant RAN-CLARITHROMYCIN. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- douleur abdominale
- goût anormal
- la diarrhée
- trouble de l'oreille (difficulté à entendre et bourdonnement dans les oreilles)
- flatulences
- indigestion
- mal de tête

- la nausée
- éruption
- vomissements

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 avez un symptôme gênant ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave suffisamment pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signaler les effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- **Visiter la page Web sur la déclaration des effets indésirables** (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) **pour savoir comment déclarer en ligne, par la poste ou par télécopieur ; ou**
- **Appel sans frais au 1-866-234-2345.**

REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Espace de rangement:

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

Stocker la poudre sèche à température ambiante contrôlée entre 15° C et 30° C. Protéger de la lumière. Conserver le produit reconstitué entre 15°C et 25°C et utiliser dans les 14 jours. Ne pas réfrigérer. Jeter après 14 jours. La seringue graduée utilisée pour l'administration du dosage doit être rincée entre les utilisations. Ne laissez pas la seringue dans le flacon. Ne pas conserver la suspension reconstituée dans la seringue.

Si vous voulez plus d'informations sur RAN-CLARITHROMYCIN :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et 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/drug-products/drug-product-database.html>); ou en composant le 1-866-840-1340.

Ce dépliant a été préparé par :
Sun Pharma Canada Inc.,

Dernière révision : 1 juin 2022