

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
AVEC RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrTARO-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.**

Taro Pharmaceuticals Inc.  
130 East Drive  
Brampton, Ontario  
L6T 1C1

Date de l'autorisation initiale :  
20 juillet 2017

Date de révision :  
Le 21 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation: 268999

## MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES DES ÉTIQUETTES

2 CONTRE-INDICATIONS	11/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; 7.1.1 Femmes enceintes; 7.1.2 Allaitement	11/2022

## 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 .....	4
1 INDICATIONS .....	4
1.1 Pédiatrie .....	4
1.2 Gériatrie .....	4
2 CONTRE-INDICATIONS .....	5
3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES .....	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	6
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	7
4.3 Reconstitution .....	8
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5. SURDOSAGE .....	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, DOSAGES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	10
7.1 Populations particulières .....	16
7.1.1 Femmes enceintes .....	16
7.1.2 Allaitement.....	16
7.1.3 Pédiatrie .....	17
7.1.4 Gériatrie .....	17
8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	17
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	17
8.2 Effets indésirables des essais cliniques .....	17
8.2.1 Effets indésirables des essais cliniques – Pédiatrie.....	17
8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques .....	19
8.3.1 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques – Pédiatrie .....	19
8.5 Effets indésirables post-commercialisation.....	20
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	21
9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	22
9.3 Interactions médicament-comportement .....	23
9.4 Interactions médicament-médicament .....	23

9.5 Interactions médicament-aliment.....	34
9.6 Interactions médicament-herbe .....	34
9.7 Interactions médicament-test de laboratoire .....	34
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	34
10.1 Mécanisme d'action.....	34
10.2 Pharmacodynamie .....	34
10.3 Pharmacocinétique.....	35
11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....	42
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	42
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	43
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	43
14 ESSAIS CLINIQUES .....	44
14.1 Conception de l'essai et données démographiques de l'étude .....	44
14.3 Études comparatives de biodisponibilité .....	44
15 MICROBIOLOGIE .....	49
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....	56
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI.....	64
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS .....	66

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

### 1 INDICATIONS

#### TARO-CLARITHROMYCIN (clarithromycine pour suspension orale)

TARO-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  $\beta$ -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 et d'autres médicaments antibactériens, TARO-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 1.](#)

#### 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 (clarithromycine pour suspension orale, USP) 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 médicinal 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 terfénaire.

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 terfénaire 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 4](#).

- 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 4](#).
- 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 4](#).

- Administration concomitante avec le midazolam **oral**. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#), **Tableau 4**.
- Administration concomitante avec le lomitapide. 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 4**.
- Traitement concomitant avec le ticagrélor 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 (clarithromycine pour suspension orale, USP) peuvent être administrés avec ou sans repas.
- 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 TARO-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 (clarithromycine pour suspension orale, USP)

- La posologie quotidienne recommandée de TARO-CLARITHROMYCIN (clarithromycine pour suspension orale, USP) 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 TARO-CLARITHROMYCIN (clarithromycine pour suspension orale, USP) 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 1** est un guide suggéré pour déterminer la posologie.

**Tableau 1 – Directives posologiques pédiatriques de TARO-CLARITHROMYCIN en suspension orale en fonction du poids corporel en kg**

Poids*	125 mg/5 mL Posologie (mL) deux fois par jour	250 mg/5 mL 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 1** 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** 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	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

TARO-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.

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

TARO-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-fruited et menthe poivrée).

Les suspensions orales de TARO-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.

### 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 4.

### 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 4.

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 4.

#### 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 4.

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 4.

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 4.

#### 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**

TARO-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

TARO-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 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 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 étudiés 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

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.

#### 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.

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 2.

<b>Système organique</b>	<b>Nombre (%) de patients n = 1829</b>
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 %)
<b>TOTAL*</b>	<b>571 (31%)</b>
* 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**

#### **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 2**.

## 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 3 Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation	
Système organique	Effet secondaire
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie
Troubles cardiaques <sup>1</sup>	Fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, extrasystoles, palpitations, torsades de pointes, fibrillation Ventriculaire, tachycardie ventriculaire
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Surdité, troubles de l'ou�ie, perte de l'ou�ie <sup>2</sup> , acouphène, vertiges
Troubles gastro-intestinaux	Douleurs abdominales, constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, éructations, œsophagite, flatulences, gastrite, glossite, pancréatite, stomatite, coloration anormale de la langue, coloration anormale des dents, vomissements
Troubles généraux et atteintes au point d'administration	Asthénie
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique <sup>3</sup> , hépatite, hépatite cholestatique, jaunisse (cholestatique et hépatocellulaire)
Troubles du système immunitaire	œdème de Quincke (angio-œdème), réaction anaphylactique, réaction anaphylacto�ide, anaphylaxie, hypersensibilité, <i>Myasthenia gravis</i>
Infections et infestations	Candidose, cellulite, colite pseudomembraneuse, infection vaginale
Investigations	Anomalie du rapport albumine/globuline, augmentation des taux d'alanine aminotransférase, augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, élévation de la créatinine sérique, élévation de l'azote uréique du sang, augmentation du rapport international normalisé (RIN) <sup>4</sup> , augmentation des taux d'enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique, prolongation du temps de prothrombine <sup>4</sup> , anomalie de la couleur de l'urine <sup>5</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, diminution de l'appétit
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	Raideur musculosquelettique, myalgie, myopathie, rhabdomyolyse <sup>6</sup>
Troubles du système nerveux	Agueusie, altération de l'odorat, anosmie, convulsions, étourdissements, dysgueusie, dyskinésie, céphalée, perte de conscience, paresthésie, parosmie, tremblements, somnolence
Troubles psychiatriques	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, nécrose épidermique toxique, syndrome DRESS (�ruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques), acné, dermatite bulleuse, purpura de Henoch-Schönlein, hypersudation, prurit, éruptions cutanées, urticaire

Tableau 3 Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation	
Système organique	Effet secondaire
Troubles vasculaires	Hémorragie <sup>4</sup> , vasodilatation
<ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>On a signalé des cas de perte de l'ouïe, habituellement réversible après l'abandon du traitement, chez des patients recevant de la clarithromycine.</li> <li>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.</li> <li>Lorsque la clarithromycine est administrée en concomitance avec de la warfarine.</li> <li>Symptôme d'insuffisance hépatique.</li> <li>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).</li> </ol>	

## 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>L'administration concomitante de clarithromycine avec l'astémizole, le cisapride, la dompéridone, la colchicine, le pimozide, la terféndine, la lovastatine, la simvastatine, les alcaloïdes de l'ergot (par exemple, l'ergotamine, la dihydroergotamine) est contre-indiquée. Voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> et <a href="#">9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament</a>.</li> <li>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.</li> </ul>

## 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 3**).

### **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 4. 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 4 - 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 <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>.</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 &lt;30 mL/min, il faut la réduire de 75 %, en utilisant une présentation appropriée de clarithromycine. Il ne faut pas administrer en concomitance des doses de clarithromycine supérieures à 1 000 mg par jour et des inhibiteurs de la protéase.</p>



**Tableau 4 - 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 <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> .
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 <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> .

**Tableau 4 - 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 4 - 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 <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> .
<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 <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> .
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 <sub>min</sub> et de l'ASC de la clarithromycine	L'administration concomitante de fluconazole à 200 mg par jour et de clarithromycine à 500 mg deux fois par jour à 21 volontaires sains a fait augmenter la C <sub>min</sub> et l'ASC moyennes de la clarithromycine à l'état d'équilibre de 33 et de 18 %, respectivement. L'administration concomitante de fluconazole n'a pas influé de façon significative sur les concentrations de 14-OH-clarithromycine à l'état d'équilibre. Aucun ajustement de la dose de clarithromycine n'est nécessaire.

**Tableau 4 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine**

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
<p>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</p> <p>Lovastatine / simvastatine</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 <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>), 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 <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>, 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<sub>max</sub> 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 4 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine**

Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		<p>l'ASC<sub>0-24</sub> 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<sub>max</sub>, l'ASC<sub>0-24</sub> et la T<sub>½</sub> ont augmenté de 30, de 89 et de 34 %, respectivement) par suite de l'administration concomitante avec la clarithromycine. Le pH gastrique moyen sur 24 heures était de 5,2 lorsque l'oméprazole était administré seul et de 5,7 lorsque ce médicament était administré avec la clarithromycine.</p> <p>L'administration d'oméprazole fait augmenter, quoique dans une moindre mesure, les concentrations sériques de clarithromycine. L'administration d'oméprazole fait également augmenter les concentrations de clarithromycine dans les tissus et le mucus.</p>
<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 <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Utilisation de la clarithromycine avec d'autres médicaments, Anticoagulants oraux.</a></p>
<p><u>Hypoglycémiant oraux</u></p> <p>(p. ex., insuline)</p>	É P	Hypoglycémie	<p>L'administration concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiant oraux (comme les sulfonylurées) et (ou) d'insuline peut entraîner une importante hypoglycémie. Avec certains hypoglycémiant comme le natéglinide, la pioglitazone, le répaglinide et la rosiglitazone, l'inhibition de l'enzyme CYP3A par la clarithromycine pourrait jouer un rôle et provoquer l'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en concomitance. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée.</p>

**Tableau 4 - 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 sildénafil, la tadalafil et le vardénafil sont métabolisés, du moins en partie, par la CYP3A, et la CYP3A peut être inhibée par la clarithromycine administrée en concomitance. L'administration de clarithromycine en concomitance avec du sildénafil, du tadalafil ou du vardénafil entraînerait vraisemblablement une augmentation de l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiesterase. On doit envisager une diminution des doses de sildénafil, de tadalafil et de vardénafil lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec la clarithromycine.
Rifabutine	É	↓ de la clarithromycine ↑ de la rifabutine	D'après certains rapports, la clarithromycine fait augmenter les concentrations sériques et tissulaires de rifabutine et peut donc augmenter le risque de toxicité. Les concentrations de clarithromycine diminuent lorsqu'on administre la clarithromycine et la rifabutine en concomitance.  L'administration concomitante de clarithromycine et de rifabutine dans le traitement des infections à MAC a entraîné des cas d'uvéïte 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 uvéïte (l'incidence de l'uvéïte 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 4 - 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 &lt; 30 mL/min, il faut la réduire de 75 %. On ne doit pas administrer de doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour avec le ritonavir.</p> <p>Des adaptations de dose similaires devraient être envisagées chez les patients dont la fonction rénale est diminuée lorsque le ritonavir est utilisé dans le but de potentialiser l'effet d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH, incluant l'atazanavir et le saquinavir.</p> <p>Une étude a permis de montrer que l'administration concomitante de clarithromycine et d'indinavir entraînait une interaction métabolique; en effet, l'ASC de la clarithromycine a augmenté de 53 % et celle de l'indinavir, de 20 %; toutefois, les écarts d'une personne à l'autre étaient importants. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose lorsque la fonction rénale est normale.</p>
Saquinavir	ÉC	<p>↑ de l'ASC et de la C<sub>max</sub> du saquinavir                      ↑ de l'ASC de la clarithromycine</p>	<p>La clarithromycine et le saquinavir sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A, et il existe des preuves d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle.</p> <p>L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (capsules de gélatine molle, 1 200 mg trois fois par jour) pendant 7 jours à 12 volontaires sains a fait augmenter l'ASC et la C<sub>max</sub> du saquinavir à l'état d'équilibre, qui étaient 177 % (108- 269 %) et 187 % (105-300 %) plus élevées qu'avec l'administration de saquinavir seulement. L'ASC et la C<sub>max</sub> de la clarithromycine étaient approximativement 40 % plus élevées qu'avec l'administration de clarithromycine seulement (clarithromycine : ↑ de l'ASC de 45 % [17-81 %] et ↑ de la C<sub>max</sub> de 39 % [10-76 %]; 14-OH-clarithromycine : ↓ de l'ASC de 24 % [5-40 %] et ↓ de la C<sub>max</sub> de 34 % [14- 50 %]).</p> <p>Un allongement de l'intervalle QTc a été signalé chez des patients prenant du saquinavir en même temps que du ritonavir, ainsi que chez des patients prenant de la clarithromycine. L'administration concomitante de saquinavir et de clarithromycine est contre-indiquée (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>).</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 4 - 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 <b>oral</b> et de clarithromycine est contre-indiquée. Voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>. 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 4 - 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 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 peuvent être administrés avec ou sans repas. Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### **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

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 5**. Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#).

Tableau 5 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine chez des adultes volontaires après l'administration de clarithromycine pour suspension buvable				
250 mg/10 mL	C <sub>max</sub> (mg/L)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>½</sub> (hr)	ASC <sub>0-∞</sub> (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

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 6**. Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#).

Tableau 6 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine chez des enfants après l'administration de clarithromycine pour suspension buvable.			
	C <sub>max</sub> (mg/L)	t <sub>max</sub> (hr)	ASC <sub>0-t</sub> (mg·hr/L)
<b>Dose unique</b> (125 mg/5mL)			
Moyenne (à jeun)	3.59	3.1	10
Moyenne (non à jeun)	4.58	2.8	14.2
<b>Doses multiples</b> 7.5 mg/kg b.i.d.			
Moyenne (à jeun)	4.6	2.8	15.7
Légende : b.i.d. = deux fois par jour			

### **Absorption**

#### *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<sub>max</sub> 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 Cmax de la clarithromycine à l'état d'équilibre variaient généralement de 8 à 20 mcg/mL. Des valeurs de Cmax 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 7**.

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.

### **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<sub>max</sub> à l'état d'équilibre était environ 31 % plus élevée et la valeur moyenne de la C<sub>min</sub> était environ 119 % plus élevée que lorsque la clarithromycine était comparée à une étude précédente à 500 mg toutes les 12 heures. L'ASC<sub>0-24</sub> 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<sub>max</sub> 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'ASC<sub>0-24</sub> ont été observées. Pour tous les sujets combinés, l'ASC<sub>0-24</sub> moyenne de l'oméprazole était supérieure de 89 % et la moyenne harmonique de l'oméprazole t<sub>1/2</sub> 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<sub>max</sub>, la C<sub>min</sub> et l'ASC<sub>0-8</sub> 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 8**.

<b>Tableau 8 Concentrations tissulaires et sériques représentatives de la clarithromycine</b>		
<b>Tissu</b>	<b>Concentrations (après 250 mg b.i.d.)</b>	
	<b>Tissulaires (mcg/g)</b>	<b>Sériques (mcg/mL)</b>
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, USP

##### **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 1**.

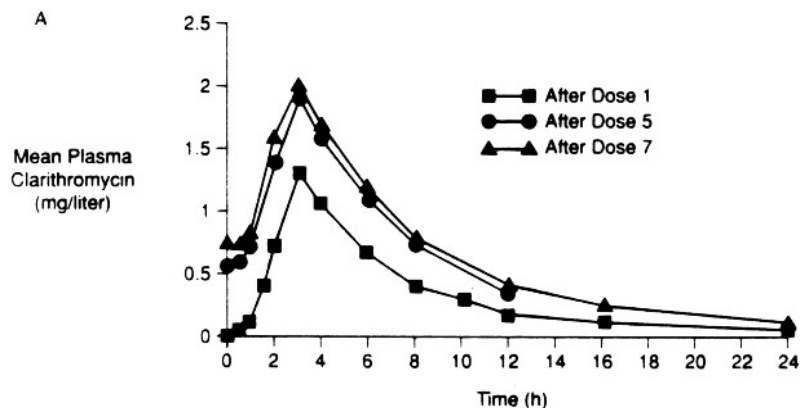


Figure 1 : Concentration plasmatique moyenne de clarithromycine (A) et de 14-OH-clarithromycine (B) après administration de doses uniques et multiples (toutes les 12 heures) de 250 mg de clarithromycine

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques est présenté dans le tableau 9. 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 9 Paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine					
Paramètres (Unités)	Dose unique moyenne ± ÉT	5 <sup>e</sup> dose moyenne ± ÉT	7 <sup>e</sup> dose moyenne ± ÉT	Comparaison <sup>1</sup>	
				1 vs 5	5 vs 7
<b>Clarithromycine</b>					
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	1.34 ± 0.37	1.98 ± 0.55	2.15 ± 0.62	*	NS
T <sub>max</sub> (hr)	3.2 ± 1.1	2.8 ± 0.6	3.1 ± 0.9	--	--
C <sub>min</sub> (mcg/mL)	0.17 ± 0.10	0.32 ± 0.22	0.39 ± 0.25	*	*
ASC <sup>2</sup> (mcg·hr/mL)	7.80 ± 2.87	11.5 ± 4.6	12.7 ± 4.8	*	NS
t <sub>½</sub> <sup>3</sup> (hr)	3.6	3.2	3.5	--	--
f <sub>u</sub> (%de la dose)	--	36.9 ± 11.1	40.0 ± 14.0	--	NS
<b>14-OH-Clarithromycine</b>					
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	0.46 ± 0.16	0.67 ± 0.15	0.72 ± 0.16	*	NS
T <sub>max</sub> (hr)	3.4 ± 1.2	2.9 ± 1.0	3.0 ± 1.0	--	--
C <sub>min</sub> (mcg/mL)	0.14 ± 0.04	0.23 ± 0.07	0.27 ± 0.07	*	*
ASC <sup>2</sup> (mcg·hr/mL)	4.87 ± 1.24	5.33 ± 1.20	5.85 ± 1.17	*	*
t <sub>½</sub> <sup>3</sup> (hr)	7.2	4.9	6.4	--	--
f <sub>u</sub> (%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 <math>p &gt; 0,05</math> et * si <math>p &lt; 0,05</math></p> <p>2 ASC<sub>0-∞</sub> pour les doses uniques et ASC<sub>12</sub> 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 10.

Paramètres (unités)	Dose unique à jeun moyenne ± ÉT	Dose unique non à jeun moyenne ± ÉT	9 <sup>e</sup> dose b.i.d. à jeun moyenne ± ÉT
	(Group I)	(Group III)	(Group II)
<b>Clarithromycine</b>			
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	3.59 ± 1.47	4.58 ± 2.76	4.60 ± 2.08
T <sub>max</sub> (hr)	3.1 ± 1.0	2.8 ± 0.7	2.8 ± 1.0
C <sub>min</sub> (mcg/mL)	--	--	1.67 ± 1.44
Délai (hr)	0.6	0.4	--
ASC <sub>6</sub> (mcg·hr/mL)	10.0 ± 5.49	14.2 ± 9.39	15.7 ± 6.72
<b>14-OH-Clarithromycine</b>			
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	1.19 ± 0.37	1.26 ± 0.46	1.64 ± 0.75
T <sub>max</sub> (hr)	3.2 ± 1.0	4.0 ± 1.0	2.7 ± 1.7
C <sub>min</sub> (mcg/mL)	--	--	1.08 ± 0.84
Délai (hr)	0.6	0.7	--
ASC <sub>6</sub> (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<sub>max</sub> 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 Cmax 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  $1,73 \pm 1,21$  (intervalle de 0,16 à 4,96) mg/L et de  $2,53 \pm 2,31$  (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 11). 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).

**Tableau 11 Les concentrations de clarithromycine dans le sérum et dans l'épanchement de l'oreille moyenne (ÉOM) (après la prise de 7,5 mg/kg de clarithromycine toutes les 12 heures pendant cinq doses)**

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

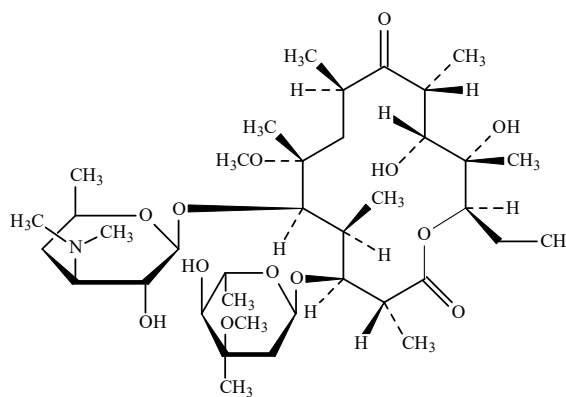
#### Substance médicamenteuse

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:



**Clarithromycin**

Propriétés physicochimiques:

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.

### 14.3 Études comparatives de biodisponibilité

#### TARO-CLARITHROMYCIN, Clarithromycine pour suspension orale

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée de TARO-CLARITHROMYCIN 125 mg/5 mL (Taro Pharmaceuticals Inc.) avec BIAVIN® 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 <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	4022,00 4304,74 (39,4)	4445,51 4637,90 (29,7)	90,8	84,6 – 97,5
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	4187,36 4480,88 (39,2)	4597,58 4794,79 (29,6)	91,4	85,2 – 98,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	672,93 705,63 (34,5)	782,21 808,30 (26,9)	86,1	79,0 – 93,9
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	3,15 (25,5)	3,13 (22,9)	-	-
T <sub>½</sub> <sup>3</sup> (h)	4,32 (21,2)	4,21 (16,8)	-	-

<sup>1</sup> TARO-CLARITHROMYCIN 125 mg/5 ml pour suspension buvable (Taro Pharmaceuticals Inc.)

<sup>2</sup> BIAVIN® (clarithromycine pour suspension buvable, USP) 125 mg/5 mL (Abbott Laboratories Limited, Canada)

<sup>3</sup> Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée de TARO-CLARITHROMYCIN 250 mg/5 mL (Taro Pharmaceuticals 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 <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (mcg·h/mL)	12,52/13,46 (40,7)	13,19/14,17 (40,8)	94,9	87,78 – 102,6
ASC <sub>i</sub> (mcg·h/mL)	12,97/13,90 (39,8)	13,72/14,72 (40,4)	94,6	87,7 – 101,9
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	1,79/1,86 (29,4)	1,98/2,07 (31,6)	90,49	81,86 – 100,04
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	3,33 (2,00 – 4,33)	3,17 (2,00 – 5,00)	-	-
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	5,07 (15,5)	5,10 (19,2)	-	-

<sup>1</sup>TARO-CLARITHROMYCIN (clarithromycine pour suspension buvable) 250 mg/5 ml (Taro Pharmaceuticals Inc.)

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

<sup>3</sup> Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement

<sup>4</sup> Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée de TARO-CLARITHROMYCIN 250 mg/5 mL (Taro Pharmaceuticals 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 <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (mcg·h/mL)	7,17/7,41 (25,68)	7,99/8,48 (34,61)	89,9	83,8 – 96,4
ASC <sub>i</sub> (mcg·h/mL)	7,42/7,66 (25,19)	8,26/8,75 (34,23)	89,9	84,0 – 96,3
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	0,83/0,86 (27,97)	0,94/1,00 (34,56)	88,3	81,5 – 95,7
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	5,67 (2,67 – 9,00)	6,00 (2,67 – 10,00)	-	-
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	5,35 (16,83)	5,27 (18,02)	-	-

<sup>1</sup> TARO-CLARITHROMYCIN (clarithromycine pour suspension buvable) 250 mg/5 ml (Taro Pharmaceuticals Inc.)

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

<sup>3</sup> Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

<sup>4</sup> Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement.

## Clarithromycine pour suspension orale

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

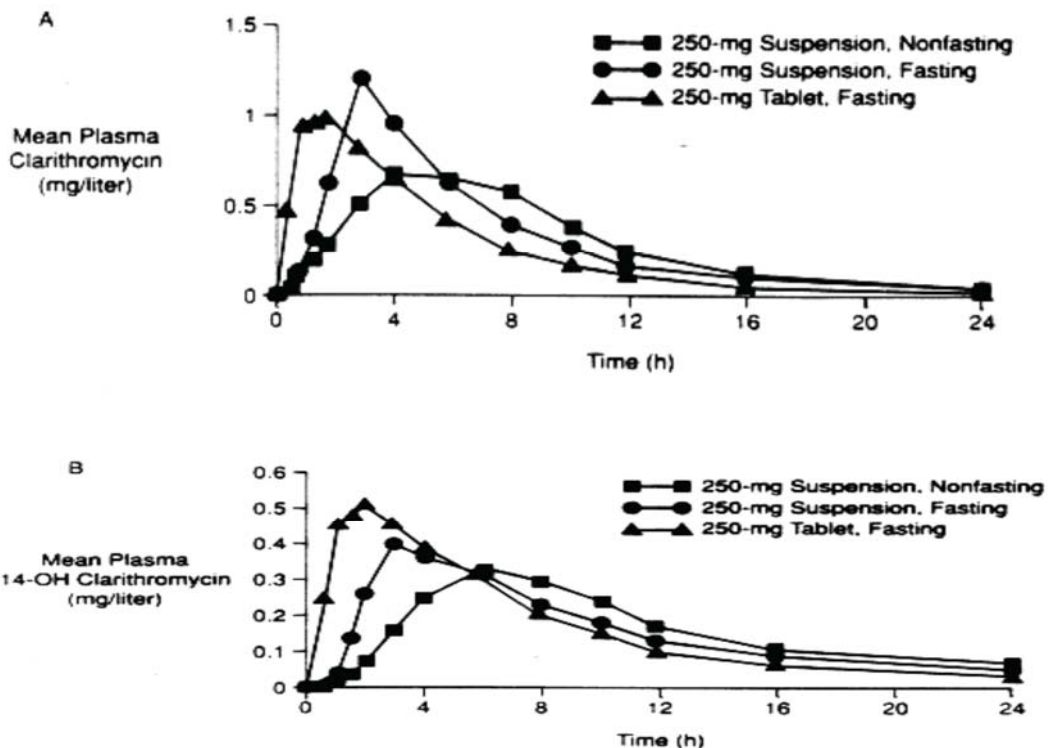
Les concentrations plasmatiques de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine ont été étudiées chez 22 adultes volontaires sains de sexe masculin après administration de doses orales uniques de 250 mg de clarithromycine sous forme de granulés pour suspension ou de comprimés à libération immédiate de 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 2.



**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**.

<b>Tableau 12 - 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</b>					
	<b>Moyenne arithmétique (% CV)</b>			<b>Biodisponibilité relative</b>	
	<b>Suspension Non à jeun Schéma A</b>	<b>Suspension À jeun Schéma B</b>	<b>Comprimé À jeun Schéma C</b>	<b>Estimation ponctuelle (%)<sup>†</sup></b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %</b>
<b>Clarithromycine</b>					
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 <sub>max</sub> (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 <sub>max</sub> (hr)	5,3 (36)	3,3 (35)	1,7 (36)	--	--
t <sub>1/2</sub> (hr)*	3,7	3,7	3,3	--	--
<b>14(R)-hydroxy-clarithromycine</b>					
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 <sub>max</sub> (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 <sub>max</sub> (hr)	5,8 (27)	3,4 (36)	1,9 (30)	--	--
t <sub>1/2</sub> (h)*	6,7	7,9	6,9	--	--
Schéma A = 250 mg (10 mL) de suspension orale, sujets non à jeun (30 minutes après le début du petit déjeuner) Schéma B = 250 mg (10 mL) de suspension orale, sujets à jeun (deux heures avant le petit déjeuner après un jeûne d'au moins 12 heures depuis la veille) Schéma C = comprimé à 250 mg à libération immédiate, sujets à jeun (deux heures avant le petit déjeuner après un jeûne d'au moins 12 heures depuis la veille). *Moyenne harmonique de la demi-vie <sup>†</sup> Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes					

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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> n'était pas significativement différente entre les formulations, mais pour le métabolite 14-OH, la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 Cmax 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 13**.

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 14 et 15**. 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 13-15 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 13 Sensibilité in vitro\* des souches de bactéries Gram-positives et Gram-négatives à la clarithromycine**

Microorganismes	Nombre de souches	Pourcentage cumulatif des souches inhibées à la CMI (mg/L)											
		0,031	0,062	0,125	0,250	0,500	1,00	2,00	4,00	8,00	16,0	32,0	64,0
<b>Gram-positifs</b>													
<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> $\beta$ -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	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Gram-négatifs</b>													
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	39	23	35	64	100	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	56	3	3	3	7	16	37	80	100	-	-	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	6	-	33	50	83	100	-	-	-	-	-	-	-
Espèces <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 14 Sensibilité in vitro de différentes bactéries à la clarithromycine**

Microorganismes	Nombre de souches	CMI (mg/L)		
		Gamme	50%	90%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	30	≤0,004-0,125	≤0,004	≤0,031
<i>Bordetella pertussis</i>	18	≤0,008-0,06	≤0,008	0,03
<i>Legionella pneumophila</i>	14	0,12-0,25	0,12	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	22	2-8	4	8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	17	0,03-0,25	0,06	0,25
<i>Chlamydia trachomatis</i>	11	0,002-0,008	0,004	0,008
<i>Neisseria 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> <sup>†</sup>	13	0,03-0,06	0,03	0,03

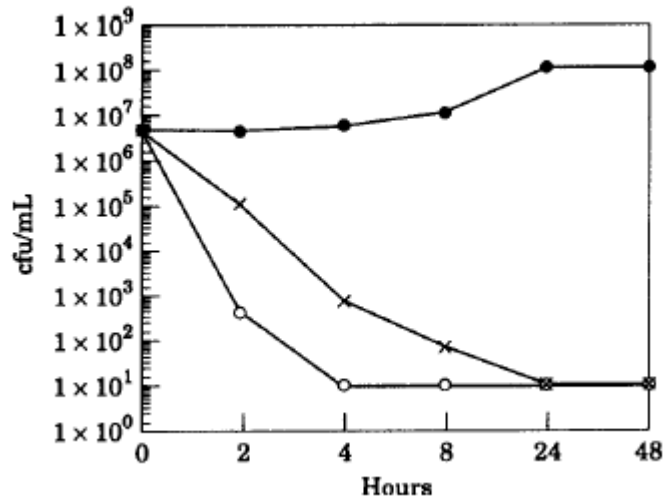
<sup>†</sup> Hardy DJ, Hanson CW, Hensey DM, Beyer JM, Fernandes PB. Susceptibility of *Campylobacter pylori* to macrolides and fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:631-6.

**Tableau 15 Sensibilité in vitro de différentes bactéries à la 14-OH-clarithromycine**

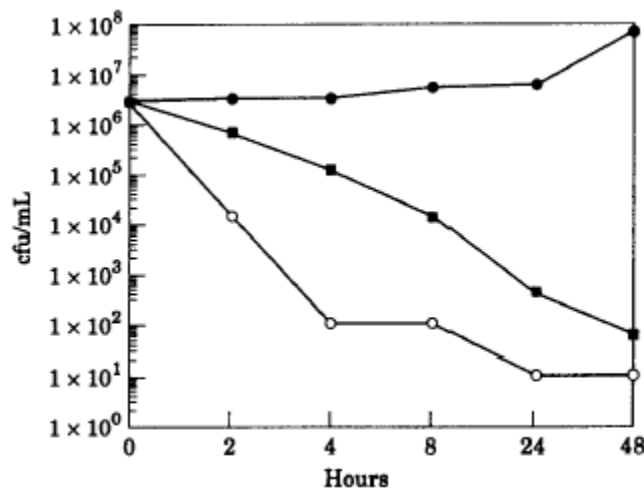
Microorganismes	Nombre de souches	CMI (mg/L)		
		Gamme	50%	90%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	15	0,015-0,03	0,015	0,03
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13	≤0,004-0,015	0,008	0,015
<i>Streptococcus agalactiae</i>	15	0,03-0,06	0,06	0,06
<i>Listeria monocytogenes</i>	14	0,25-0,5	0,5	0,5
<i>Moraxella catarrhalis</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***

La **figure 3** 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 la **figure 4** illustre la cinétique de destruction de la clarithromycine et de l'amoxicilline contre *H. pylori* à pH 6,5.



**Figure 3 :** 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 4 :** 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 dilution<sup>43</sup> (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 16**.

<b>Tableau 16 - Critères d'interprétation de l'antibiogramme standard et des épreuves de dilution, à l'exception de H. influenzae et de H. pylori</b>		
	<b>Diamètre de la zone (mm)</b>	<b>Corrélation avec la CMI appropriée (mg/L)</b>
Sensible	$\geq 18$	$\leq 2$
Limite*	de 14 à 17	4
Résistant	$\leq 13$	$\geq 8$
* Indique que les résultats de l'antibiogramme sont équivoques; par conséquent, il peut être indiqué de procéder à l'épreuve de dilution. Nota : Ces critères et la définition respectent les normes du NCCLS. Documents M2-A6 <sup>44</sup> et M100-S8 <sup>45</sup> .		

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 17**.

<b>Tableau 17 - Critères d'interprétation de l'antibiogramme standard et des épreuves de dilution contre H. influenzae.</b>		
	<b>Diamètre de la zone (mm)</b>	<b>Corrélation avec la CMI appropriée (mg/L)</b>
Sensible	$\geq 13$	$\leq 8$
Limite*	de 11 à 12	16
Résistant	$\leq 10$	$\geq 32$
* 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 standardisées<sup>44</sup> 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 16**.

#### 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 18**).

Tableau 18 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 19**).

Tableau 19 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 20**).

<b>Tableau 20 Épreuve de sensibilité de <i>H. pylori</i> chez les patients à qui l'on administre l'association clarithromycine-oméprazole</b>	
<b>CMI (mcg/mL)</b>	<b>Interprétation</b>
≤ 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

#### **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/m<sup>2</sup>, soit 17 fois moins que la dose quotidienne orale humaine maximale proposée de 618 mg/m<sup>2</sup>.

## **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 :**

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.

### Les rats

Une étude de toxicité de deux semaines a été réalisée avec des granulés de clarithromycine administrés par voie orale à des rats en pré-sevrage. Des rats Crl: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 21**).

Groupe de traitement	Substance évaluée	Posologie <sup>a</sup> (mg/kg/jour)	Concentration <sup>b</sup> (mg/mL)	Nombre/Groupe	
				M	F
T0	Excipient <sup>c</sup>	0	0	10	10
T1	Granulés de clarithromycine	15	2,46	10	10
T2	Granulés de clarithromycine	55	9,02	10	10
T3	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 rats 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 rats 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 rats 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 Crl: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 22**).

**Tableau 22 - Étude de toxicité subaiguë sur les granulés de clarithromycine administrés par voie orale Crl:CD\*(SD)BR rats âgés de cinq jours (pendant 42 à 44 jours)**

Groupe de traitement	Substance évaluée	Posologie <sup>a</sup> (mg/kg/jour)	Concentration <sup>b</sup> (mg/mL)	Nombre/Groupe	
				M	F
T0	Excipient <sup>c</sup>	0	0	10	10
T1	Granulés de clarithromycine pour suspension	15	2,44	10	10
T2	Granulés de clarithromycine pour suspension	50	8,13	10	10
T3	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 23**).

<b>Tableau 23 - Étude de toxicité subaiguë sur les granulés de clarithromycine administrés par voie orale à des rats Wistar (pendant 28 jours)</b>				
<b>Groupe de traitement</b>	<b>Substance évaluée</b>	<b>Posologie<sup>a</sup> (mg/kg/jour)</b>	<b>Nombre/Groupe</b>	
			<b>M</b>	<b>M</b>
T <sub>0</sub>	Excipient <sup>b</sup>	0	20	20
T <sub>1</sub>	Clarithromycine	12,5	12	12
T <sub>2</sub>	Clarithromycine	50	20	20
T <sub>3</sub>	Clarithromycine	200	20	20
<sup>a</sup> Posologie exprimée sous la forme de la base libre <sup>b</sup> 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<sup>ème</sup> 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<sup>r</sup>TARO-CLARITHROMYCIN

Clarithromycine pour suspension buvable USP

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 (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 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 fonctionner 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 : 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.

## **TARO-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 TARO-CLARITHROMYCIN si :**

- Vous / votre enfant êtes allergique à la clarithromycine ou à tout autre ingrédient de TARO-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 TARO-CLARITHROMYCIN, entraînant possiblement un rythme cardiaque irrégulier. Des décès sont survenus.
- Vous / votre enfant avez eu des problèmes de foie après avoir pris TARO-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 TARO-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 TARO-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. TARO-CLARITHROMYCIN peut aggraver votre myasthénie grave.
- Ou votre enfant prend de la 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.
- Soit votre enfant prend de la warfarine, car il existe un risque de saignement grave avec la TARO-CLARITHROMYCIN.
- Ou votre enfant prend 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.
- Ou votre enfant prend TARO-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 TARO-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 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 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 TARO-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 TARO-CLARITHROMYCIN avec ou sans repas.
- TARO-CLARITHROMYCIN sera préparé sous forme liquide par votre pharmacien.
- Agiter avant chaque utilisation pour assurer la remise en suspension.

#### **Dose habituelle :**

TARO-CLARITHROMYCIN peut être pris avec ou sans repas. TARO-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 TARO-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 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, 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 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 santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
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 TARO-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 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 Taro Pharmaceuticals Inc. en appelant le 1-800-268-1975.

Ce dépliant a été préparé par :

Taro Pharmaceuticals Inc.  
130 East Drive  
Brampton, Ontario  
L6T 1C1

Dernière révision : 21 novembre 2022