

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

PrM-CLARITHROMYCIN

Comprimés de Clarithromycine
Comprimés, 250 mg et 500 mg, Oral
USP
Antibiotique

NOTE : 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.

Mantra Pharma Inc
9150 Leduc Blvd., Suite 201
Brossard, Quebec
J4Y 0E3

Date de l'autorisation initiale :
2018, 01, 03

Date de révision :
2022, 12, 15

Numéro de contrôle de la présentation: 270062

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	12/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; 7.1.1 Femmes enceintes ; 7.1.2 Allaitement	12/2022

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	7
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes.....	15
7.1.2 Allaitement.....	16
7.1.3 Enfants	16
7.1.4 Personnes âgées.....	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	17
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	17

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	22
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives.....	22
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	24
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.1 Interactions médicamenteuses graves	26
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	26
9.3 Interactions médicament-comportement	27
9.4 Interactions médicament-médicament	27
9.5 Interactions médicament-aliment	37
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	37
9.7 Interactions médicament-test de laboratoire	37
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	37
10.1 Mode d'action	37
10.2 Pharmacodynamie.....	38
10.3 Pharmacocinétique	38
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	46
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	46
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	47
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	47
14 ESSAIS CLINIQUES	48
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	48
14.2 Résultats de l'étude	48
14.3 Études de biodisponibilité comparatives.....	55
15 MICROBIOLOGIE	55
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	63
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT-DE SOUTIEN	69
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	70

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

M-CLARITHROMYCIN (comprimés de clarithromycine)

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

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

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

1.1 Enfants

Pédiatrie (à 18 ans) : L'utilisation de la clarithromycine en comprimés chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.

1.2 Personnes âgées

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 Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

M-CLARITHROMYCIN est contre-indiqué dans :

- Patients présentant une hypersensibilité connue à la clarithromycine, à l'érythromycine, à d'autres agents antibactériens macrolides ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicamenteux ou composant du contenant. Voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- 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, 4.1 Considérations posologiques et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification 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 10.

- 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 10.](#)
- 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 10.](#)
- Administration concomitante avec le midazolam **oral**. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 10.](#)
- 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 10.](#)
- Traitement concomitant avec le ticagrélor ou la ranolazine*.

* Non commercialisé au Canada.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

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

- M-CLARITHROMYCIN peut être administré 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 grave, il peut convenir de réduire la dose de clarithromycine ou de prolonger l'intervalle entre les prises. Voir [4](#)

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique.

- La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients atteints à la fois d'une insuffisance hépatique grave et d'une insuffisance rénale. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- **Infections respiratoires ou cutanées de l'adulte**
 - La dose adulte de M-CLARITHROMYCIN est de 250 mg à 500 mg toutes les 12 heures ([tableau 1](#)) pendant 7 à 14 jours. En cas d'infections causées par des organismes moins sensibles, la dose la plus élevée doit être utilisée.

Tableau 1 – Directives posologiques pour adultes

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

Légende : b.i.d. = deux fois par jour

- Pour traiter des infections à streptocoques du groupe A, le traitement doit être poursuivi pendant 10 jours. Le médicament habituel de choix dans le traitement des infections streptococciques et la prévention du rhumatisme articulaire aigu est la pénicilline administrée par voie intramusculaire ou orale.
- La clarithromycine est généralement efficace dans l'éradication de *S. pyogenes* du nasopharynx ; cependant, les données établissant l'efficacité de la clarithromycine dans la prévention ultérieure du rhumatisme articulaire aigu ne sont pas actuellement disponibles.
- **Insuffisance rénale**
 - Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la posologie des M-CLARITHROMYCIN doit être réduite de moitié, soit 250 mg une fois par jour, ou 250 mg deux fois par jour dans les infections plus sévères. L'administration ne doit pas être poursuivie au-delà de 14 jours chez ces patients. La sécurité et l'efficacité de 500 mg de clarithromycine chez les patients présentant une insuffisance rénale grave n'ont pas été établies.
- **Insuffisance hépatique**
 - Chez les patients présentant une combinaison d'insuffisances hépatiques (légères à modérées) et rénales, il peut convenir de réduire la dose de clarithromycine ou de prolonger l'intervalle entre les prises. Dans les cas d'insuffisance hépatique sans insuffisance rénale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de la clarithromycine.

- La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave associée à une insuffisance rénale. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).
- **Éradication de *Helicobacter Pylori***
 - Trithérapie : M-CLARITHROMYCIN /oméprazole/amoxicilline : la dose recommandée est la clarithromycine 500 mg deux fois par jour en association avec l'oméprazole 20 mg par jour et l'amoxicilline 1 000 mg deux fois par jour pendant 10 jours. Voir [14 ESSAIS CLINIQUES, Éradication de *Helicobacter pylori*, Trithérapie : comprimés de clarithromycine/oméprazole/amoxicilline](#).

Pour plus d'informations sur l'oméprazole ou l'amoxicilline, reportez-vous à leurs monographies de produit respectives, voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

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

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

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

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

4.4 Administration

M-CLARITHROMYCIN peut être pris avec ou sans nourriture.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de M-CLARITHROMYCIN, il doit prendre la dose dès que possible, puis suivre la posologie normale. 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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, dosages, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	comprimés enrobés / 250 mg et 500 mg	Acide stéarique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, laque d'aluminium jaune D&C no. 10, povidone, propylène glycol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc purifié.

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

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

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

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 10](#).

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 10](#).

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 10](#).

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 10](#).

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 10](#).

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 10](#).

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.

Conduite de véhicules et utilisation de 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.

Gastrointestinal

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, 4.2 Dose recommandée et modification 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 modification 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 des femmes et des hommes

- **Fertilité**

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

- **Risque tératogène**

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).
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 M-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 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 foetale 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 Enfants

Enfants (12 à 18 ans) : L'utilisation de comprimés de clarithromycine chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.

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 Personnes âgées

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 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

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

Le [tableau 2](#) fournit une liste des effets indésirables issus des essais cliniques ou de la surveillance post-commercialisation ainsi que des événements indésirables signalés au cours de la surveillance post-commercialisation. Les événements indésirables signalés au cours de la surveillance post-commercialisation peuvent inclure des patients traités pour diverses infections et ne se limitent pas aux patients souffrant d'infections des voies respiratoires ou de la peau.

Tableau 2 - Réactions indésirables / effets secondaires du médicament chez des patients présentant des infections respiratoires ou cutanées ou d'autres infections traitées par comprimés de clarithromycine

Système organique	Réaction indésirable / effet secondaire
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Éosinophilie Anémie Leucopénie Thrombocythémie Thrombocytopénie
Troubles cardiovasculaires*	Prolongation de l'intervalle QT Tachycardie ventriculaire Torsades de pointes
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges Acouphènes Troubles auditifs Surdité****
Troubles oculaires	Troubles de la vue Conjonctivite

Système organique	Réaction indésirable / effet secondaire
Troubles gastro-intestinaux	Constipation Flatulence Xérostomie (sécheresse de la bouche) Glossite Stomatite Troubles gastro-intestinaux Coloration anormale de la langue Coloration anormale des dents Pancréatite
Troubles généraux et atteintes au point d'administration	Asthénie Douleurs Douleurs thoraciques
Troubles hépatobiliaires	Hépatomégalie Dysfonctionnement hépatique Hépatite Hépatite cholestatique Jaunisse (cholestatique et hépatocellulaire) Insuffisance hépatique***
Troubles du système immunitaire	Anaphylaxie <i>Myasthenia gravis</i>
Infections et infestations	Infection Colite pseudo-membraneuse Candidose Rhinite Pharyngite Candidose vaginale Infection vaginale
Investigations	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie Hypoglycémie**
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	Douleurs au dos Myalgie
Troubles du système nerveux	Étourdissements Somnolence Convulsion Parosmie Dysgueusie Agueusie
Troubles psychiatriques	Nervosité Anxiété Insomnie Cauchemars Dépression Confusion Désorientation Dépersonnalisation Hallucinations Psychose
Troubles rénaux et urinaires	Hématurie Néphrite interstitielle
Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires	Dysménorrhée

Système organique	Réaction indésirable / effet secondaire
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux Dyspnée Asthme
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Cas de réactions cutanées graves [p.ex. pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG)] Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique Éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) Prurit Éruption cutanée Hypersudation Urticaire
<p>* Comme avec d'autres macrolides, on a signalé les effets suivants avec la clarithromycine : prolongation de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire et torsades de pointes.</p> <p>** On a signalé des cas d'hypoglycémie, dont certains sont survenus chez des patients qui prenaient en même temps des hypoglycémifiants oraux ou de l'insuline.</p> <p>*** Le dysfonctionnement hépatique peut être grave et est habituellement réversible. Une insuffisance hépatique mortelle a été signalée et a été habituellement associée à des maladies sous-jacentes graves et (ou) à la prise de médicaments concomitants.</p> <p>**** On a signalé des cas de perte de l'ouïe, habituellement réversible après l'abandon du traitement, chez des patients recevant de la clarithromycine.</p>	

Dans les études d'adultes atteints de pneumonie comparant la clarithromycine à l'érythromycine base ou au stéarate d'érythromycine, il y avait significativement moins d'événements indésirables impliquant le système digestif chez les patients traités par la clarithromycine.

Patients atteints d'infections mycobactériennes

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

Prophylaxie

L'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été nécessaire chez 18 % des patients atteints du SIDA recevant de la clarithromycine 500 mg deux fois par jour, contre 17 % des patients recevant un placebo dans une étude randomisée en double aveugle. Les principaux motifs d'arrêt chez les patients traités par la clarithromycine comprennent les maux de tête, les nausées, les vomissements, la dépression et la perversion du goût. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec une incidence de 2 % ou plus, à l'exclusion de ceux dus à l'affection concomitante du patient, sont répertoriés dans le [tableau 3](#). Parmi ces événements, la perversion du goût était le seul événement dont l'incidence était significativement plus élevée chez les patients traités à la clarithromycine par rapport au groupe traité par placebo.

Tableau 3 - Pourcentage des effets secondaires* chez des patients adultes immunodéprimés recevant la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe M. avium

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

Traitement des patients atteints d'infections mycobactériennes

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

Chez les patients adultes, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec une incidence de 3 % ou plus, à l'exclusion de ceux dus à l'affection concomitante du patient, sont répertoriés dans le [tableau 4](#) en fonction de la dose quotidienne totale que le patient recevait au moment de l'événement. Au total, 867 patients ont été traités par la clarithromycine pour des infections mycobactériennes. Parmi ceux-ci, 43 % ont signalé un ou plusieurs événements indésirables. La plupart de ces événements ont été décrits comme étant de gravité légère à modérée, bien que 14 % aient été décrits comme graves.

L'incidence des événements indésirables était plus élevée chez les patients prenant des doses quotidiennes totales de 4000 mg par rapport aux doses plus faibles ([tableau 4](#)).

Tableau 4 - Pourcentage des effets secondaires* chez des patients adultes immunodéprimés traités par la clarithromycine pour une infection mycobactérienne données présentées en fonction de la dose quotidienne totale au moment où l'effet est survenu

Système organique	Effet secondaire	1000 mg (n = 463)	2000 mg (n = 516)	4000 mg (n = 87)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Troubles de l'ouïe**	3 %	2 %	5 %
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	11 %	16 %	40 %
	Vomissements	7 %	9 %	24 %
	Douleurs abdominales	5 %	7 %	20 %
	Diarrhée	4 %	6 %	17 %

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

Patients infectés par *Helicobacter pylori*

Trithérapie : clarithromycine/oméprazole/amoxicilline

Un résumé des taux d'incidence des événements indésirables liés aux médicaments est présenté dans le [tableau 5](#).

Tableau 5 - Résumé de l'incidence des effets secondaires liés au médicament par système organique

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

	Patients présentant des effets secondaires liés au médicament (% des patients traités)*	
	Oméprazole + Clarithromycine + Amoxicilline (n = 137)	Oméprazole + Clarithromycine (n = 130)
Système organique		
* Les patients qui présentaient plus d'un type d'effets secondaires dans un même système organique ne sont comptés qu'une seule fois dans le total de cette catégorie. Remarque : Il existe une différence statistique (Test de Fisher : 2 x 2, p = 0,009) entre l'oméprazole + la clarithromycine + l'amoxicilline (11 %) versus l'oméprazole + la clarithromycine (23 %) en ce qui concerne les troubles du système nerveux.		

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : éosinophilie et neutropénie

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale

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

Troubles hépatobiliaires : cholestase, élévation de la gamma-glutamyltransférase et hépatite

Investigations : Élévation de la phosphatase alcaline sérique et élévation de la lactate déshydrogénase sérique

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.](#)

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

Résultats des essais cliniques

Patients présentant des infections respiratoires ou cutanée

Les modifications des valeurs de laboratoire ayant une signification clinique possible signalées au cours des études cliniques ou au cours de la surveillance post-commercialisation sont présentées dans le [tableau 6.](#)

Tableau 6 – Anomalies de sparamètres sanguins et de la biochimie du sang chez les patients présentant des infections respiratoires ou cutanés traités avec des comprimés de clarithromycine

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

Patients présentant des infections mycobactériennes

Chez les patients immunodéprimés recevant une prophylaxie contre *M. avium*, les valeurs de laboratoire en dehors de la limite extrême haute ou basse pour le test spécifié ont été analysées (tableau 7).

Tableau 7 - Pourcentage de patients* dépassant la valeur de laboratoire extrême chez les patients immunodéprimés recevant une prophylaxie contre le complexe M. avium

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

Traitement des patients présentant des infections mycobactériennes

Chez les patients immunodéprimés traités avec de la clarithromycine pour des infections mycobactériennes, les évaluations des valeurs de laboratoire ont été faites en analysant les

valeurs en dehors du niveau sérieusement anormal (c'est-à-dire la limite extrême haute ou basse) pour le test spécifié (tableau 8).

Tableau 8 - Pourcentage de patients adultes immunodéprimés traités par la clarithromycine pour des infections mycobactériennes qui présentaient des valeurs de laboratoire sous traitement qui étaient en dehors du niveau gravement anormal présenté par la dose quotidienne totale

Système organique	Valeurs de laboratoire	Résultat très anormal	1000 mg	2000 mg	4000 mg
Investigations	Élévation de l'aspartate aminotransférase	> 5 x LSN	3 %	2 %	4 %
	Élévation de l'alanine aminotransférase	> 5 x LSN	2 %	2 %	7 %
	Réduction du nombre de plaquettes	< 50 x 10 ⁹ /L	2 %	2 %	4 %
	Réduction de la numération leucocytaire	< 1 x 10 ⁹ /L	0 %	2 %	0 %
	Élévation de l'azote uréique du sang	> 50 mg/dL	< 1 %	< 1 %	4 %
Légende : LSN = Limite supérieure de la normale					

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 9 - Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Système organique	Effet secondaire
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie
Troubles cardiaques ¹	Fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, extrasystoles, palpitations, torsades de pointes, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Surdité, troubles de l'ou�ie, perte de l'ou�ie ² , acouphène, vertiges
Troubles gastro-intestinaux	Douleurs abdominales, constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, éructations, œsophagite, flatulences, gastrite, glossite, pancréatite, stomatite, coloration anormale de la langue, coloration anormale des dents, vomissements
Troubles généraux et atteintes au point d'administration	Asthénie
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique ³ , hépatite, hépatite cholestatique, jaunisse (cholestatique et hépatocellulaire)
Troubles du système immunitaire	œdème de Quincke (angio-œdème), réaction anaphylactique, réaction anaphylacto�ide, anaphylaxie, hypersensibilité, <i>Myasthenia gravis</i>
Infections et infestations	Candidose, cellulite, colite pseudomembraneuse, infection vaginale

Système organique	Effet secondaire
Investigations	Anomalie du rapport albumine/globuline, augmentation des taux d'alanine aminotransférase, augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, élévation de la créatinine sérique, élévation de l'azote uréique du sang, augmentation du rapport international normalisé (RIN) ⁴ , augmentation des taux d'enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique, prolongation du temps de prothrombine ⁴ , anomalie de la couleur de l'urine ⁵
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, diminution de l'appétit
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif	Raideur musculosquelettique, myalgie, myopathie, rhabdomyolyse ⁶
Troubles du système nerveux	Agueusie, altération de l'odorat, anosmie, convulsions, étourdissements, dysgueusie, dyskinésie, céphalée, perte de conscience, paresthésie, parosmie, tremblements, somnolence
Troubles psychiatriques	Cauchemars, anxiété, confusion, dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucination, insomnie, manie, psychose
Troubles rénaux et urinaires	Néphrite interstitielle, insuffisance rénale
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Asthme, embolie pulmonaire
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Cas de réactions cutanées graves, [p. ex. pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)], syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome DRESS (éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques), acné, dermatite bulleuse, purpura de Henoch-Schönlein, hypersudation, prurit, éruptions cutanées, urticaire
Troubles vasculaires	Hémorragie ⁴ , vasodilatation
<p>1. Comme avec d'autres macrolides, on a signalé les effets suivants avec la clarithromycine : prolongation de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire et torsades de pointes.</p> <p>2. On a signalé des cas de perte de l'ouïe, habituellement réversible après l'abandon du traitement, chez des patients recevant de la clarithromycine.</p> <p>3. Le dysfonctionnement hépatique peut être grave et est habituellement réversible. Une insuffisance hépatique mortelle a été signalée et a été habituellement associée à des maladies sous-jacentes graves et (ou) à la prise de médicaments concomitants.</p> <p>4. Lorsque la clarithromycine est administrée en concomitance avec de la warfarine.</p> <p>5. Symptôme d'insuffisance hépatique.</p> <p>6. Dans certains des rapports de cas de rhabdomyolyse, la clarithromycine était administrée en concomitance avec des médicaments connus pour être associés à la rhabdomyolyse (comme des statines, des fibrates, de la colchicine ou de l'allopurinol).</p>	

Colchicine

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

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

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

Effets de la clarithromycine sur d'autres médicaments

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

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

Les médicaments ou classes de médicaments suivants sont connus ou suspectés d'être métabolisés par la même isoenzyme CYP3A : alprazolam, astémizole, carbamazépine, cilostazol, cisapride, cyclosporine, disopyramide, dompéridone, alcaloïdes de l'ergot de seigle, ibrutinib,

lomitapide, lovastatine, méthylprednisolone, midazolam, oméprazole, anticoagulants oraux (par exemple warfarine, rivaroxaban, apixaban), antipsychotiques atypiques (par exemple quétiapine), pimoziide, quinidine, rifabutine, sildénafil, simvastatine, tacrolimus, terfénaire, 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 10](#)).

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 10](#).

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 10 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine

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

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			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>)	É	↑ 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*/ pimoziide	É	↑ des concentrations de cisapride ↑ des concentrations de pimoziide	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 pimoziide en association. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS .
Colchicine	É	Toxicité potentielle à la colchicine	La colchicine est un substrat de la CYP3A et du transporteur d'efflux, les Pgp. La clarithromycine et autres macrolides sont connus pour inhiber la CYP3A et les Pgp. Lorsque la clarithromycine et la colchicine sont administrées en concomitance, l'inhibition des Pgp et/ou de la CYP3A par la clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à la colchicine. Ce risque peut être encore accru par la prise concomitante de médicaments métabolisés par la glycoprotéine P ou de puissants inhibiteurs de la CYP3A. L'emploi concomitant de la clarithromycine et de la colchicine est contre-indiqué. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS .
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

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			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.
Dompéridone	É, P	↑ des concentrations de dompéridone, entraînant une prolongation de	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

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		l'intervalle QT et des arythmies cardiaques	ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes. Ainsi, l'administration concomitante de dompéridone et de médicaments prolongeant l'intervalle QT et/ou de puissants inhibiteurs du CYP3A4, comme la clarithromycine, est contre-indiquée. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS .
<u>Alcaloïdes de l'ergot</u> Ergotamine / dihydroergotamine	É	Réactions ischémiques potentielles Toxicité potentielle par l'ergot	Des rapports postcommercialisation indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et d'ergotamine ou de dihydroergotamine a été associée à une intoxication aiguë par l'ergot caractérisée par des vasospasmes périphériques graves, une dysesthésie et une ischémie des extrémités et d'autres tissus, dont le système nerveux central. L'administration concomitante de clarithromycine et d'alcaloïdes de l'ergot est contre-indiquée. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS .
Étravirine	ÉC	↓ de la clarithromycine ↑ de la 14-OH-clarithromycine	L'exposition à la clarithromycine était réduite par l'étravirine; cependant, les concentrations du métabolite actif, la 14-OH-clarithromycine, étaient accrues. Comme la 14-OH-clarithromycine est moins active contre le complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), l'activité globale contre cet agent pathogène peut être altérée; on devrait donc envisager des solutions de rechange à la clarithromycine pour traiter les infections à MAC.
Fluconazole	ÉC	↑ de la C _{min} et de l'ASC de la clarithromycine	L'administration concomitante de fluconazole à 200 mg par jour et de clarithromycine à 500 mg deux fois par jour à 21 volontaires sains a fait augmenter la C _{min} et l'ASC moyennes de la clarithromycine à l'état d'équilibre de 33 et de 18 %, respectivement. L'administration concomitante de fluconazole n'a pas influé de façon significative sur les concentrations de 14-OH-clarithromycine à l'état d'équilibre. Aucun ajustement de la dose de clarithromycine n'est nécessaire.
<u>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</u> <u>Lovastatine / simvastatine</u>	É	Rares cas de rhabdomyolyse	L'administration concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS), car ces statines sont fortement métabolisées par la CYP3A4 et l'administration concomitante de clarithromycine fait augmenter leur concentration sérique, ce qui a pour effet d'accroître le risque de myopathie, dont la rhabdomyolyse. Des cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients prenant de la clarithromycine et ces statines en concomitance. Si le traitement par la clarithromycine ne peut être évité, l'administration de lovastatine ou de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase .
Atorvastatine Rosuvastatine	É		On a également signalé de rares cas de rhabdomyolyse chez des patients prenant de l'atorvastatine ou de la

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>rosuvastatine en concomitance avec la clarithromycine. L'utilisation concomitante d'atorvastatine et de clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à l'atorvastatine.</p> <p>Des précautions s'imposent lorsque l'on prescrit la clarithromycine à des patients traités par une statine. Dans les cas où l'emploi concomitant de clarithromycine et d'une statine ne peut être évité, il est recommandé de prescrire la dose la plus faible possible de statine.</p> <p>L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme de la CYP3A (p. ex., la fluvastatine) peut être envisagée. Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de myopathie.</p>
Itraconazole	ÉC, P	<p>↑ des concentrations de clarithromycine</p> <p>↑ des concentrations d'itraconazole</p>	<p>La clarithromycine et l'itraconazole sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A, ce qui entraîne une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole, tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. Il faut surveiller étroitement les patients prenant itraconazole et clarithromycine en concomitance afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet pharmacologique accru ou prolongé.</p>
Lansoprazole / oméprazole	ÉC	<p>Légers changements des concentrations de lansoprazole et de 14-OH-clarithromycine</p> <p>↑ de la C_{max} et de l'ASC₀₋₂₄ de l'oméprazole</p> <p>↑ des concentrations de clarithromycine</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 des sujets en bonne santé. Les concentrations plasmatiques de l'oméprazole à l'état d'équilibre ont augmenté (ainsi la C_{max}, l'ASC₀₋₂₄ et la T_½ ont augmenté de 30, de 89 et de 34 %, respectivement) par suite de l'administration concomitante avec la clarithromycine. Le pH gastrique moyen sur 24 heures était de 5,2 lorsque l'oméprazole était administré seul et de 5,7 lorsque ce médicament était administré avec la clarithromycine.</p> <p>L'administration d'oméprazole fait augmenter, quoique dans une moindre mesure, les concentrations sériques de clarithromycine. L'administration d'oméprazole fait également augmenter les concentrations de clarithromycine dans les tissus et le mucus.</p>
<u>Anticoagulants oraux</u> Warfarine / acénocoumarol	É	↑ de l'effet anticoagulant	<p>Des rapports indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et d'anticoagulants oraux augmente l'effet anticoagulant de ces derniers. On doit donc surveiller étroitement les paramètres de la coagulation. Il</p>

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>peut en outre être nécessaire de modifier la dose des anticoagulants.</p> <p>On a également signalé que la clarithromycine augmente l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol.</p> <p>Il y a un risque d'hémorragie grave et d'augmentations importantes du rapport international normalisé (RIN) et du temps de prothrombine lorsque la clarithromycine est administrée en concomitance avec de la warfarine. Le RIN et le temps de prothrombine doivent être vérifiés fréquemment chez les patients qui reçoivent à la fois de la clarithromycine et des anticoagulants oraux. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Utilisation de la clarithromycine avec d'autres médicaments, Anticoagulants oraux.</p>
<u>Hypoglycémiant</u> <u>oraux</u> (p. ex., insuline)	É P	Hypoglycémie	L'administration concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiant oraux (comme les sulphonylurées) et (ou) d'insuline peut entraîner une importante hypoglycémie. Avec certains hypoglycémiant comme le natéglinide, la pioglitazone, le répaglinide et la rosiglitazone, l'inhibition de l'enzyme CYP3A par la clarithromycine pourrait jouer un rôle et provoquer l'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en concomitance. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée.
<u>Inhibiteurs de la phosphodiesterase</u> (p. ex., sildenafil, tadalafil, 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	<p>D'après certains rapports, la clarithromycine fait augmenter les concentrations sériques et tissulaires de rifabutine et peut donc augmenter le risque de toxicité. Les concentrations de clarithromycine diminuent lorsqu'on administre la clarithromycine et la rifabutine en concomitance.</p> <p>L'administration concomitante de clarithromycine et de rifabutine dans le traitement des infections à MAC a entraîné des cas d'uvéite associée à la rifabutine.</p> <p>Durant une étude cas-témoins chez des patients atteints de sida, l'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine a entraîné une réduction de 50 % approximativement des concentrations sériques de clarithromycine, une augmentation de 77 %</p>

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>approximativement de l'aire sous la courbe concentrations plasmatiques-temps de la rifabutine et une augmentation de 236 % de l'aire sous la courbe concentrations plasmatiques- temps du métabolite actif de la rifabutine. L'augmentation des concentrations de rifabutine et (ou) de son métabolite ont contribué à la survenue d'une uvéite (l'incidence de l'uvéite était de 14 % chez les patients pesant plus de 65 kg, de 45 % chez les patients pesant entre 55 et 65 kg et de 64 % chez les patients pesant moins de 55 kg).</p>
Ritonavir/ indinavir	ÉC	<p>↑ de la C_{max}, de la C_{min}, et de l'ASC de la clarithromycine ↑ de l'ASC de l'indinavir ↑ de l'ASC de la clarithromycine</p>	<p>Une étude de pharmacocinétique montre que l'administration concomitante de ritonavir à 200 mg toutes les 8 heures et de clarithromycine à 500 mg toutes les 12 heures a entraîné une inhibition marquée du métabolisme de la clarithromycine; ainsi, la C_{max} de la clarithromycine a augmenté de 31 %, la C_{min} de 182 % et l'ASC de 77 %. On a également noté une inhibition presque complète de la formation du métabolite 14-[R]-hydroxy-clarithromycine. Étant donné la large fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, il ne devrait pas être nécessaire de réduire la dose chez les patients ayant une fonction rénale normale. Toutefois, chez ceux qui présentent une insuffisance rénale, il faut envisager d'adapter la posologie de la façon suivante : si la clairance de la créatinine est de 30 à 60 mL/min, il faut réduire la dose de 50 %; si elle est < 30 mL/min, il faut la réduire de 75 %. On ne doit pas administrer de doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour avec le ritonavir.</p> <p>Des adaptations de dose similaires devraient être envisagées chez les patients dont la fonction rénale est diminuée lorsque le ritonavir est utilisé dans le but de potentialiser l'effet d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH, incluant l'atazanavir et le saquinavir.</p> <p>Une étude a permis de montrer que l'administration concomitante de clarithromycine et d'indinavir entraînait une interaction métabolique; en effet, l'ASC de la clarithromycine a augmenté de 53 % et celle de l'indinavir, de 20 %; toutefois, les écarts d'une personne à l'autre étaient importants. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose lorsque la fonction rénale est normale.</p>
Saquinavir	ÉC	<p>↑ de l'ASC et de la C_{max} du saquinavir ↑ de l'ASC de la clarithromycine</p>	<p>La clarithromycine et le saquinavir sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A, et il existe des preuves d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle.</p> <p>L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (capsules de gélatine molle, 1 200 mg trois fois par jour) pendant 7 jours à 12 volontaires sains a fait augmenter l'ASC et la C_{max} du</p>

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>saquinavir à l'état d'équilibre, qui étaient 177 % (108- 269 %) et 187 % (105-300 %) plus élevées qu'avec l'administration de saquinavir seulement. L'ASC et la C_{max} de la clarithromycine étaient approximativement 40 % plus élevées qu'avec l'administration de clarithromycine seulement (clarithromycine : ↑ de l'ASC de 45 % [17-81 %] et ↑ de la C_{max} de 39 % [10-76 %]; 14-OH-clarithromycine : ↓ de l'ASC de 24 % [5-40 %] et ↓ de la C_{max} de 34 % [14-50 %]).</p> <p>Un allongement de l'intervalle QTc a été signalé chez des patients prenant du saquinavir en même temps que du ritonavir, ainsi que chez des patients prenant de la clarithromycine. L'administration concomitante de saquinavir et de clarithromycine est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).</p>
Tacrolimus	P	↑ potentielle des concentrations de tacrolimus	L'administration concomitante de tacrolimus et de clarithromycine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus et des risques de toxicité.
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 de traitement sont à la limite supérieure des concentrations thérapeutiques.</p>
Toltérodine	P	↑ des concentrations sériques de toltérodine	La principale voie métabolique de la toltérodine passe par l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6). Cependant, dans un sous-ensemble de la population dépourvu de CYP2D6, la voie métabolique identifiée passé par la CYP3A. Dans ce sous-ensemble de la population, l'inhibition de la CYP3A résulte en des concentrations sériques significativement plus élevées de toltérodine. Une diminution de la dose de toltérodine peut être nécessaire en présence d'inhibiteurs de la CYP3A, comme la clarithromycine, dans la population dont l'activité de l'isoforme 2D6 est faible.
<u>Triazolobenzodiazépines</u> (p. ex., triazolam, alprazolam) <u>Autres benzodiazépines semblables</u> (p. ex., midazolam)	ÉC, É, P	↑ de l'ASC du midazolam	<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.</p> <p>L'administration concomitante de midazolam oral et de clarithromycine est contre-indiquée. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS. Si le midazolam est administré par voie intraveineuse en concomitance avec la clarithromycine, on</p>

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>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>
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	ÉC, P	↓ des concentrations de clarithromycine	De puissants inducteurs du métabolisme du cytochrome P450 comme l'éfavirenz, la névirapine, la rifampine, la

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
cytochrome P450 (p. ex., éfavirenz, névirapine, rifampine, rifabutine, rifampicine, phénobarbital, rifapentine)			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; EC = 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

M-CLARITHROMYCIN peut être administrés avec ou sans repas. Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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 Mode 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 après l'administration de comprimés pelliculés de clarithromycine est fourni dans le [tableau 11](#). Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, pharmacologie détaillée](#).

Tableau 11 - Résumé de la valeur des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de clarithromycine en comprimés enrobés

Dose unique*	C _{max} (mg/L)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	ASC 0-t (mg·h/L)
250 mg Moyenne	1	1,5	2.7	5,47
500 mg Moyenne	1,77	2,2	--	11,66
Doses multiples**				
250 mg b.i.d. Moyenne	1	--	3 à 4	6,34
500 mg b.i.d. Moyenne	3,38	2,1	5 à 7	44,19

*Dose unique (voir les [tableaux 13](#) et [14](#))
**Doses multiples (voir le [tableau 14](#))
Légende : b.i.d. = deux fois par jour

Absorption

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

Chez les sujets humains en bonne santé à jeun, les concentrations sériques maximales sont atteintes dans les 2 heures suivant l'administration orale. Les concentrations sériques maximales de clarithromycine à l'état d'équilibre, qui sont atteintes en 2 à 3 jours, sont d'environ 1 mg/L avec une dose de 250 mg deux fois par jour et de 2 à 3 mg/L avec une dose de

500 mg deux fois par jour. La demi-vie d'élimination de la clarithromycine est d'environ 3 à 4 heures avec 250 mg administrés deux fois par jour, mais augmente à environ 5 à 7 heures avec 500 mg administrés deux fois par jour.

La clarithromycine présente une pharmacocinétique non linéaire à des doses cliniquement pertinentes, produisant des augmentations plus que proportionnelles de l'ASC avec l'augmentation de la dose. Le degré de non-linéarité est réduit lors de l'administration chronique de clarithromycine (c'est-à-dire à l'état d'équilibre). La non-linéarité de la pharmacocinétique du principal métabolite, la 14-OH-clarithromycine, est faible aux doses recommandées de 250 mg et 500 mg administrées deux fois par jour. Avec 250 mg deux fois par jour, la 14-OH-clarithromycine atteint une concentration maximale à l'état d'équilibre d'environ 0,6 mg/L et a une demi-vie d'élimination de 5 à 6 heures. Avec une dose de 500 mg deux fois par jour, l'état d'équilibre maximal des concentrations de 14 OH de clarithromycine est légèrement plus élevé (jusqu'à 1 mg/L) et sa demi-vie d'élimination est d'environ 7 heures. Quelle que soit la dose, la concentration à l'état d'équilibre de ce métabolite est généralement atteinte en 2 à 3 jours.

Patients adultes infectés par le VIH

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

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

Clarithromycine et oméprazole

La clarithromycine 500 mg trois fois par jour et l'oméprazole 40 mg une fois par jour ont été étudiés chez des sujets adultes sains à jeun. Lorsque la clarithromycine était administrée seule à raison de 500 mg toutes les 8 heures, la valeur moyenne de la C_{max} à l'état d'équilibre était d'environ 3,8 mcg/mL et la valeur moyenne de la C_{min} était d'environ 1,8 mcg/mL. L'ASC₀₋₈ moyenne de la clarithromycine était de 22,9 mcg•h/mL. Le T_{max} et la demi-vie étaient de 2,1 heures et de 5,3 heures, respectivement, lorsque la clarithromycine était dosée à 500 mg trois fois par jour. Lorsque la clarithromycine a été administrée avec l'oméprazole, des augmentations de la demi-vie de l'oméprazole et de l'ASC₀₋₂₄ ont été observées. Pour tous les sujets combinés, l'ASC₀₋₂₄ moyenne de l'oméprazole était supérieure de 89 % et la moyenne

harmonique de l'oméprazole $t_{1/2}$ était supérieure de 34 % lorsque l'oméprazole était administré avec la clarithromycine que lorsque l'oméprazole était administré seul. Lorsque la clarithromycine a été administrée avec de l'oméprazole, la C_{max} , la C_{min} et l' ASC_{0-8} à l'état d'équilibre de la clarithromycine ont augmenté de 10 %, 27 % et 15 %, respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque la clarithromycine était administrée avec un placebo.

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 12](#).

Tableau 12 - Concentrations tissulaires et sériques représentatives de la clarithromycine après l'administration de 250 mg b.i.d. de clarithromycine en comprimés enrobés

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

Enfants

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

Personnes âgées

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 modification 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, Rénal](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification 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.

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

Dose unique

Les taux plasmatiques ont été déterminés chez 20 sujets après administration orale d'une dose unique de 250 mg ou 500 mg de clarithromycine à jeun. La C_{max} s'est produite à 1,00 et 1,77 (mg/L) et la T_{max} était de 1,5 et 2,2 heures, respectivement pour les 250 mg et 500 mg (tableau 13, figure 1 et figure 2).

Tableau 13 - Moyenne des paramètres pharmacocinétiques (\pm ÉT) pour la clarithromycine administrée en dose unique en l'absence de nourriture

Paramètres	Dose de clarithromycine	
	250 mg	500 mg
Nombre de patients masculins évaluable	20	20
C_{max} (mg/L)	1.00 \pm 0.34	1.77 \pm 0.65
$C_{max}/100 \text{ mg}^1$	0.40	0.35
T_{max} (hr)	1.5 \pm 0.8	2.2 \pm 0.7
ASC (mg.h/L)	5.47 \pm 1.93 ²	11.66 \pm 3.67 ³
ASC/100 mg ¹	2.19	2.33

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

² ASC_{0-12 heures}

³ ASC_{0-14 heures}

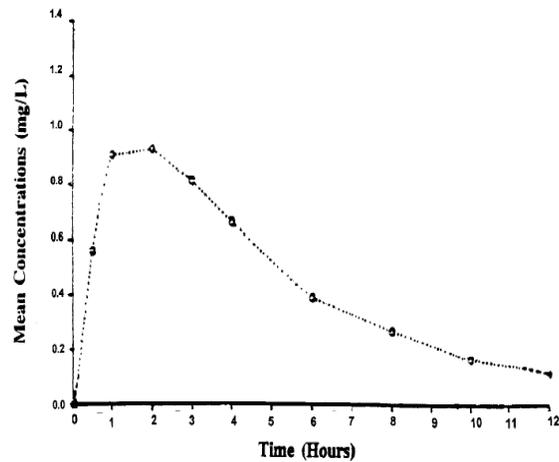


Figure 1 : Concentration plasmatique de clarithromycine (mg/mL) par rapport au temps suivant l'administration orale d'une dose unique de clarithromycine 250 mg

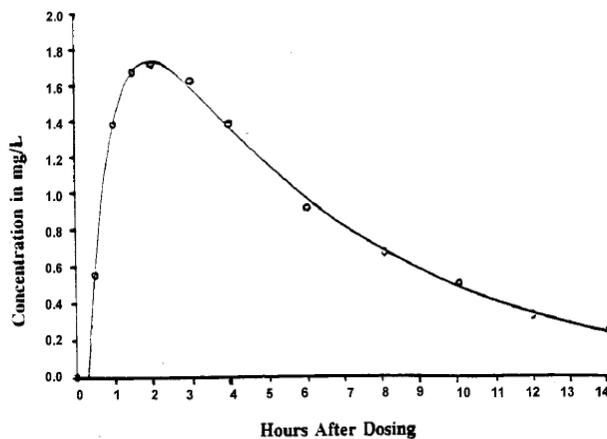


Figure 2 : Concentration plasmatique de clarithromycine (mg/L) en fonction du temps après l'administration orale d'une dose unique de clarithromycine 500 mg

Doses multiples

Les paramètres pharmacocinétiques représentatifs estimés pour la clarithromycine et le métabolite 14-OH-clarithromycine après une dose orale unique de 250 mg et après la 5ème dose de clarithromycine administrée par voie orale à 250 mg deux fois par jour sont répertoriés dans le [tableau 14](#).

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

Paramètres	Dose unique (250 mg)		Doses multiples après la 5 ^e dose (250 mg b.i.d.)	
	Clari.	14-OH	Clari.	14-OH
C _{max} (mg/L)	0.74 ± 0.24	0.61 ± 0.17	1.00 ± 0.29	0.63 ± 0.19
t _{1/2} (hr)	2.7	4.2	3.5	4.7
ASC ₀₋₁₂ (mg•h/L)	4.27 ± 1.52	4.91 ± 1.12	6.34 ± 1.82	4.72 ± 1.29

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

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

La concentration plasmatique moyenne en fonction du temps le long des courbes prédites pour la clarithromycine et le métabolite 14-OH-clarithromycine est illustrée à la [figure 3](#).

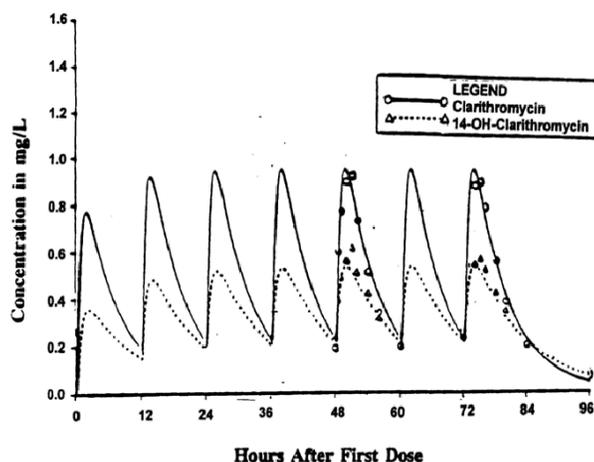


Figure 3 : Concentrations plasmatiques moyennes de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine en fonction du temps après sept doses de 250 mg B.I.D. Doses orales de clarithromycine

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

La majeure partie du reste de la dose est éliminée dans les fèces, principalement par la bile. Environ 5 à 10 % de la molécule mère sont récupérés dans les matières fécales. Les métabolites

fécaux sont en grande partie des produits de la N-déméthylation, de la 14-hydroxylation ou des deux.

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

La pharmacocinétique de la clarithromycine a également été altérée chez les sujets présentant une insuffisance rénale. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#).

Clarithromycine et Oméprazole

Une étude pharmacocinétique a été menée avec la clarithromycine 500 mg trois fois par jour et l'oméprazole 40 mg une fois par jour. Lorsque la clarithromycine était administrée seule à 500 mg toutes les 8 heures, la valeur moyenne de la C_{max} à l'état d'équilibre était environ 31 % plus élevée et la valeur moyenne de la C_{min} était environ 119 % plus élevée que lorsque la clarithromycine était comparée à une étude précédente à 500 mg toutes les 12 heures. L' ASC_{0-24} moyenne de la clarithromycine était supérieure de 65 % lorsque 500 mg de clarithromycine étaient administrés toutes les 8 heures plutôt que toutes les 12 heures. Ni les valeurs de T_{max} ni de demi-vie ne semblaient sensiblement différentes entre les régimes toutes les 8 heures et toutes les 12 heures.

Lorsque la clarithromycine a été administrée avec l'oméprazole, des augmentations de la demi-vie de l'oméprazole et de l' ASC_{0-24} ont été observées. Pour tous les sujets combinés, l' ASC_{0-24} moyenne de l'oméprazole était supérieure de 89 % et la moyenne harmonique de l'oméprazole $t_{1/2}$ était supérieure de 34 % lorsque l'oméprazole était administré avec la clarithromycine que lorsque l'oméprazole était administré seul. Lorsque la clarithromycine a été administrée avec de l'oméprazole, la C_{max} , la C_{min} et l' ASC_{0-8} à l'état d'équilibre de la clarithromycine ont augmenté de 10 %, 27 % et 15 %, respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque la clarithromycine était administrée avec un placebo.

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

La clarithromycine se distribue facilement dans les tissus et les fluides corporels et fournit des concentrations tissulaires supérieures aux concentrations sériques. Des exemples de concentrations tissulaires et sériques sont présentés dans le [tableau 15](#).

Tableau 15 - Concentrations tissulaires et sériques représentatives de la clarithromycine

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

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

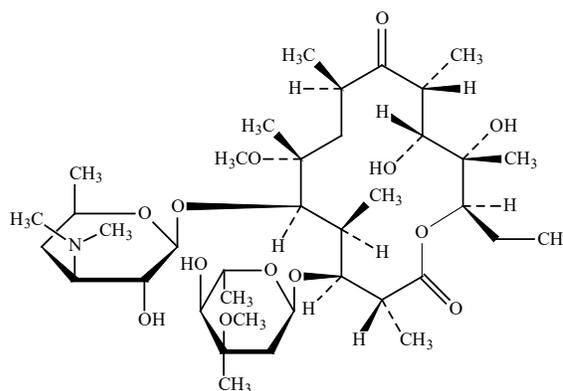
Substance pharmaceutique

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 pratiquement insoluble dans l'eau, et dans dichlorométhane, légèrement soluble dans le méthanol. Le pKa de la clarithromycine est de 8,48; le pH d'une boue à 0,2 % (méthanol:eau, 5:95) est de 8,8.

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

14 ESSAIS CLINIQUES

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

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

14.2 Résultats de l'étude

Infections mycobactériennes – Prophylaxie :

Tableau 16 - Aspects démographiques et organisation de l'étude de prophylaxie contre le complexe M. avium

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

Légende : b.i.d. = deux fois par jour

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

Tableau 17 - Efficacité de la clarithromycine ou d'un placebo en prophylaxie contre le complexe M. avium chez des patients adultes immunodéprimés

	Clarithromycine	Placebo	Rapport de risques (IC à 95 %)	Valeur de p	Réduction des risques
Bactériémie à MAC					
# Patients avec infection à MAC	19/333 (5.7%)	53/334 (15.9%)	0.307 (0.177, 0.533)	< 0.001*	- 69.3%
Survie					
# Décès	106/341 (31.1%)	136/341 (39.9%)	0.710 (0.533, 0.934)	0.014*	28.2%
Apparition des signes et symptômes d'une infection à MAC					
	# respectant les critères/total	# respectant les critères/total			
Perte de poids > 10 %	5/333 (2%)	23/322 (7%)	0.179 (0.067, 0.481)	0.001*	82.1%
Pyrexie modérée ou grave	2/332 (< 1%)	10/329 (3%)	0.191 (0.041, 0.883)	0.034*	80.9%
Sueurs nocturnes modérées ou graves	1/325 (< 1%)	7/327 (2%)	0.130 (0.016, 1.081)	0.059	87.0%
Sueurs nocturnes ou Pyrexie modérées ou graves	2/325 (< 1%)	13/326 (4%)	0.140 (0.031, 0.632)	0.011*	86.0%
Anémie modérée ou grave	0/319 (0%)		0		
Épreuves de la fonction hépatique (niveau 3 ou 4)	3/325 (< 1%)		0.739 (0.118, 4.649)	0.747	
Sous-échelons de la qualité de la vie (délai avant la 1^{re} réduction \geq 10 points)					

	Clarithromycine	Placebo	Rapport de risques (IC à 95 %)	Valeur de p	Réduction des risques
	# respectant les critères/total	# respectant les critères/total			
Santé globale	180/317 (57%)	184/318 (58%)	0.809 (0.645, 1.015)	0.068	
Forces physiques	210/299 (70%)	236/306 (77%)	0.781 (0.637, 0.956)	0.017*	- 21.9%
Réalisation des fonctions	111/189 (59%)	131/211 (62%)	0.922 (0.690, 1.233)	0.585	
Comportement social	187/327 (57%)	197/331 (60%)	0.823 (0.662, 1.024)	0.08	
Fonction cognitive	174/336 (52%)	170/339 (50%)	0.990 (0.790, 1.240)	0.929	
Douleur	201/331 (61%)	217/336 (65%)	0.902 (0.731, 1.113)	0.355	
Santé mentale	179/336 (53%)	184/338 (54%)	0.842 (0.672, 1.055)	0.134	
Énergie/fatigue	208/328 (63%)	217/335 (65%)	0.784 (0.636, 0.966)	0.022*	- 21.6%
Atteinte de la santé	170/335 (51%)	191/335 (57%)	0.807 (0.647, 1.007)	0.057	
Qualité de la vie	199/330 (60%)	199/333 (60%)	0.902 (0.727, 1.120)	0.352	
Hospitalisation					
# de patients hospitalisés	166/339 (49%)	189/330 (57%)	0.764 (0.610, 0.955)	0.018*	- 23.6%

En intention de traiter, l'incidence cumulée sur 1 an de la bactériémie à MAC était de 5,0 % pour les patients randomisés pour recevoir de la clarithromycine et de 19,4 % pour les patients randomisés pour recevoir un placebo (tableau 18). Alors que seulement 19 des 341 patients randomisés pour la clarithromycine ont développé un MAC, 11 de ces cas étaient résistants à la clarithromycine. Les patients atteints de bactériémie MAC résistante avaient une numération initiale médiane des CD4 de 10 cellules/mm³ (gamme de 2 à 25 cellules/mm³). Les informations concernant l'évolution clinique et la réponse au traitement des patients atteints de bactériémie MAC résistante sont limitées. Les 8 patients qui ont reçu de la clarithromycine et qui ont développé une bactériémie sensible au MAC avaient un nombre initial médian de CD4 de 25 cellules/mm³ (intervalle de 10 à 80 cellules/mm³). Comparativement, 53 des 341 patients sous placebo ont développé un MAC ; aucun de ces isolats n'était résistant à la clarithromycine. La numération initiale médiane des CD4 était de 15 cellules/mm³ pour les patients sous placebo qui ont développé un MAC.

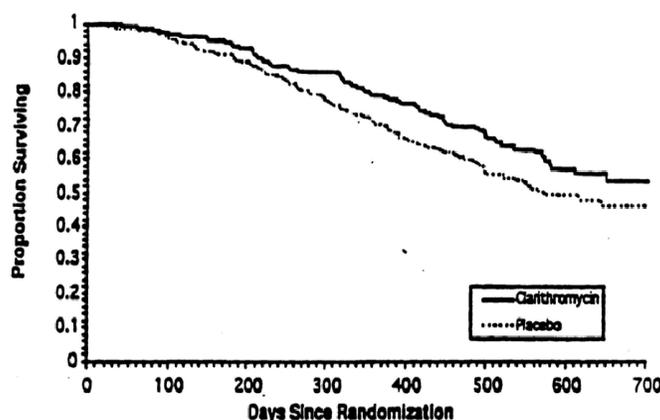


Figure 4 : Survie de tous les patients adultes immunodéprimés randomisés recevant de la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe *M. avium*

Tableau 18- Incidence cumulative de la bactériémie à MAC et de la mortalité chez des patients adultes immunodéprimés ayant reçu de la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe *M. avium*

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

* D'après les estimations de Kaplan-Meier

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

Traitement des infections mycobactériennes

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

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

Tableau 19 - Aspects démographiques et organisation des études Efficacité de la clarithromycine dans le traitement des infections mycobactériennes

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)
500	Double insu, répartition aléatoire	500 mg b.i.d 1000 mg b.i.d 2000 mg b.i.d.	sida selon les critères du CDC et CD4 < 100 cellules/ μ L (n = 154)	Adulte
577	Ouverte*	500 mg b.i.d 1000 mg b.i.d	sida selon les critères du CDC et CD4 < 100 cellules/ μ L (n = 469)	Adulte

*compassionate use.

Legend: b.i.d. = twice daily

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

Bactériémie MAC :

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

varier entre ces 2 études, les comparaisons entre les résultats de la clarithromycine et les résultats de la thérapie combinée doivent être interprétées avec prudence (tableau 20).

Tableau 20 - Réductions moyennes des UFC (unités logarithmiques) à partir des valeurs de départ (après 4 semaines de traitement)

500 mg b.i.d.	1000 mg b.i.d.	2000 mg b.i.d.	Étude distincte comportant quatre médicaments
(N=35)	(N=32)	(N=26)	(N=24)
1.5	2.3	2.3	1.4

Légende : b.i.d. = deux fois par jour

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

Maladie à MAC disséminée cliniquement significative

Parmi les patients souffrant de sueurs nocturnes avant le traitement, 84 % ont montré une résolution ou une amélioration à un moment donné au cours des 12 semaines de clarithromycine à des doses de 500 à 2 000 mg deux fois par jour. De même, 77 % des patients ont signalé une résolution ou une amélioration de la fièvre à un moment donné. Les taux de réponse pour les signes cliniques de MAC sont donnés dans le [tableau 21](#).

Tableau 21 - Taux de réponse des signes cliniques de l'infection à MAC

Disparition de la fièvre			Disparition des sueurs nocturnes		
dose b.i.d.(mg)	% des sujets apyrétiques à un moment ou à un autre	% des sujets apyrétiques \geq 6 semaines	dose b.i.d (mg)	% de disparition à un moment ou à un autre	% de disparition \geq 6 semaines
500	67	23	500	85	42
1000	67	12	1000	70	33
2000	62	22	2000	72	36

Gain de poids > 3 %			Augmentation de l'hémoglobine > 1 g		
dose b.i.d. (mg)	% de sujets ayant pris du poids à un moment ou à un autre	% de sujets ayant pris du poids > 6 semaines	dose b.i.d. (mg)	% de sujets ayant présenté une augmentation à un moment ou à un autre	% de sujets ayant présenté une augmentation \geq 6 semaines
500	33	14	500	58	26
1000	26	17	1000	37	6
2000	26	12	2000	62	18

Légende : b.i.d. = deux fois par jour

La durée médiane de la réponse, définie comme l'amélioration de la résolution des signes et symptômes cliniques, était de 2 à 6 semaines.

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

Survie:

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

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

Éradication d'*Helicobacter pylori*

Triple thérapie : comprimés de clarithromycine/oméprazole/amoxicilline

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

Un résumé de la conception de l'essai est présenté dans le [tableau 22](#).

Tableau 22 - Résumé de l'organisation de l'étude Efficacité de la clarithromycine – Éradication de H. pylori – Trithérapie

N. de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)
183	Phase III, répartition aléatoire, double insu, multicentrique	<u>Traitement 1</u> <i>Clarithromycine : 500 mg b.id.</i> <i>Oméprazole : 20 mg q.d. Amoxicilline : 1000 mg b.i.d.</i> <u>Traitement 2</u> <i>Clarithromycine : 500 mg b.id.</i> <i>Oméprazole : 40 mg q.d.</i>	267 patients	de 18 à 75 ans
		orale		
		<u>Traitement 1</u> : 10 jours		
		<u>Traitement 2</u> : 14 jours		

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

Les taux de cicatrisation des ulcères et les intervalles de confiance à 95 % correspondants sont présentés dans le [tableau 23](#).

Tableau 23 - Taux de cicatrisation de l'ulcère [IC à 95 %] à la visite de suivi (4 à 6 semaines)

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

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

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

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

Les taux d'éradication de *H. pylori* et les intervalles de confiance à 95 % correspondants sont résumés dans le [tableau 24](#).

Pour tous les sous-groupes de patients, la trithérapie avec la clarithromycine, l'oméprazole et l'amoxicilline a atteint un taux d'éradication statistiquement plus élevé que la bithérapie (p < 0,001). Ces différences ont également été observées lorsque les taux d'éradication ont été ajustés en fonction de facteurs potentiellement influents tels que les caractéristiques de

l'ulcère, l'âge et le tabagisme. De plus, les taux d'éradication au sein de chaque groupe de traitement étaient similaires pour les fumeurs et les non-fumeurs.

Tableau 24 - Taux global d'éradication [IC à 95 %] à la visite de suivi (4 à 6 semaines)

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

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

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

Étude indépendante, ouverte et non randomisée

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

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

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

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

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ ÉTUDE

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

¹ M-CLARITHROMYCIN comprimés à 500 mg (Mantra Pharma Inc.)

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

³ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

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

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 25](#).

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 26 et 27](#). 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 25-27 ci-dessous):

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

Tableau 25 - 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
<u>Gram-positifs</u> <i>Staphylococcus aureus</i>	25	-	4	4	8	8	12	12	12	12	12	12	100

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
(souches résistantes à la méthicilline) <i>Staphylococcus aureus</i>	126	-	20	75	84	86	87	87	87	88	88	88	100
(souches sensibles à la méthicilline) <i>Staphylococcus aureus</i> (toutes les souches)	151	-	17	63	72	73	74	74	74	75	75	75	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	59	-	18	37	42	44	45	47	50	50	54	54	100
Autres souches de <i>Staphylococcus</i> à coagulase négative	27	-	14	44	44	48	48	48	55	55	59	59	100
<i>Streptococcus pyogenes</i> (groupe A)	48	89	91	93	97	97	97	100	-	-	-	-	-
<i>Enterococcus</i>	97	1	4	8	25	59	61	63	63	64	64	68	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	26	38	84	84	84	100	-	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus agalactiae</i> (groupe B)	41	95	95	95	95	95	97	100	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus viridans</i>	15	86	86	86	93	93	93	93	93	93	93	93	100
Autres souches de <i>Streptococcus</i> β-hémolytiques	19	78	78	78	84	84	84	89	89	94	94	94	100
Espèces <i>Corynebacterium</i>	11	27	45	54	63	63	63	81	81	90	100	-	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	7	28	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<u>Gram-négatifs</u>													
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	39	23	35	64	100	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	56	3	3	3	7	16	37	80	100	-	-	-	-
<i>Neisseria 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 26 - 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

Microorganismes	Nombre de souches	CMI (mg/L)		
		Gamme	50%	90%
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	86	-	2,0	> 8,0
<i>Mycobacterium kansasii</i>	24	≤ 0,125-0,25	≤ 0,125	0,25
<i>Pasteurella multocida</i>	10	1,0-4	1,0	2,0
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	12	≤ 0,125-0,25	≤ 0,125	≤ 0,125
<i>Clostridium perfringens</i>	10	0,25-0,5	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> (souches sensibles à la méthicilline)	20	0,06-0,25	0,17	0,24
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10	≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	49	0,004-0,025	0,016	0,031
<i>Helicobacter pylori</i> †	13	0,03-0,06	0,03	0,03

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

Tableau 27 - 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

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

La [figure 5](#) illustre la cinétique de destruction de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine contre *H. pylori* à 8 × MIC et à pH 8,0 ; et la [figure 6](#) illustre la cinétique de destruction de la clarithromycine et de l'amoxicilline contre *H. pylori* à pH 6,5.

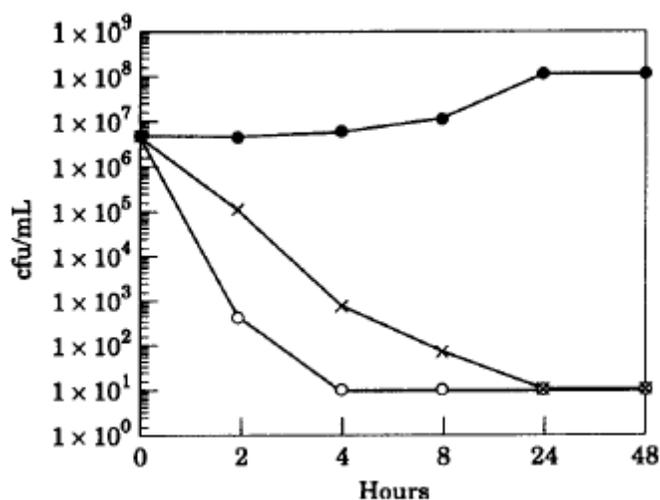


Figure 5 : Cinétique de destruction de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine contre la souche 2597 de *H. pylori* à 8 x MIC et à pH 8,0. Un flacon a été inoculé pour produire un inoculum de départ d'environ 10⁶ cfu/mL. Le flacon a ensuite été incubé dans un pot anaérobie avec CampyPak® et 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).

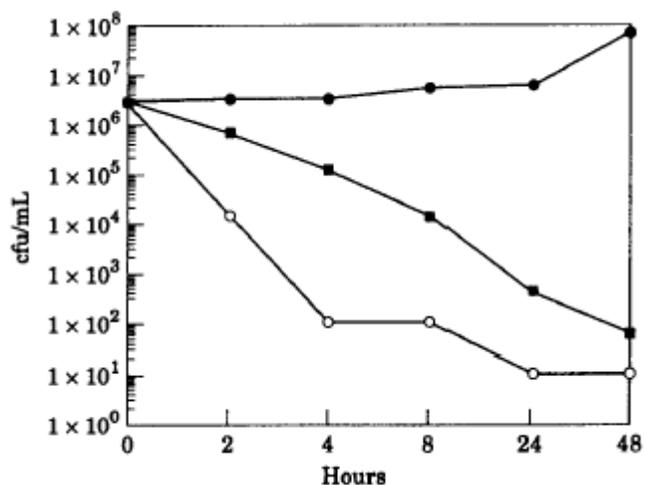


Figure 6 : Cinétique de destruction de la clarithromycine et de l'amoxicilline contre la souche 2597 de *H. pylori* à pH 6,5. Les comptages ont été effectués à 0, 2, 4, 8, 24 et 48 h dans du sérum physiologique après 72 h d'incubation. ●, aucun antimicrobien ; ○, clarithromycine (3 mg/L); ■, amoxicilline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

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

Techniques de dilution

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les concentrations inhibitrices minimales antimicrobiennes (CMI). Ces CMI fournissent des estimations de la sensibilité des

bactéries aux composés antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées à l'aide d'une procédure normalisée. Les procédures standardisées sont basées sur une méthode de dilution⁴³ (bouillon ou gélose) ou équivalent avec des concentrations d'inoculum standardisées et des concentrations standardisées de poudre de clarithromycine.

Le test de sensibilité standard à un seul disque (utilisant le disque de clarithromycine de 15 mcg) et le test de sensibilité à la dilution doivent être interprétés selon les critères du [tableau 28](#).

Tableau 28 - Critères d'interprétation de l'antibiogramme standard et des épreuves de dilution, à l'exception de *H. influenzae* et de *H. pylori*

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

Le test standard de sensibilité à un seul disque (utilisant le disque de clarithromycine de 15 mcg) pour *H. Influenzae* doit être interprété selon les critères du [tableau 29](#).

Tableau 29 - Critères d'interprétation de l'antibiogramme standard et des épreuves de dilution contre *H. influenzae*.

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

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

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

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

Techniques de diffusion

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

Les rapports du laboratoire fournissant les résultats du test de sensibilité standard à disque unique avec un disque de clarithromycine de 15 mcg doivent être interprétés selon les critères du [tableau 28](#).

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 30](#)).

Tableau 30 - 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 31](#)).

Tableau 31- 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* (MAC)*

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 32).

Tableau 32 - Épreuve de sensibilité de *H. pylori* chez les patients à qui l'on administre l'association clarithromycine-oméprazole

CMI (mcg/mL)	Interprétation
≤ 0.06	Sensible
0.12 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

La toxicité aiguë de la clarithromycine administrée par diverses voies a été étudiée chez la souris et le rat. La dose létale médiane par voie orale variait de 2,7 à > 5,0 g/kg. La toxicité aiguë ne différait pas de façon marquée entre les sexes (tableau 33).

Tableau 33 - DL₅₀ aiguës après l'administration de clarithromycine

Espèce	Sexe	Voie	DL50 (g/kg)
Souris	M	p.o.	2,74
	F	p.o.	2,70
	M	s.c.	> 5,0
	F	s.c.	> 5,0
	M	i.p.	1,03
	F	i.p.	0,85
	M	i.v.	0,17
	F	i.v.	0,20
Rats	M	p.o.	3,47
	F	p.o.	2,70
	M	s.c.	> 5,0
	F	s.c.	> 5,0
	M	i.p.	6,69
	F	i.p.	7,58

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

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

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

Toxicité subchronique

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

Les rats

Une étude chez le rat (avec des doses orales allant jusqu'à 800 mg/kg/jour) n'a pas mis en évidence d'effets indésirables chez les rats exposés à 50 mg/kg/jour pendant 4 semaines. Les signes cliniques observés aux doses toxiques étaient une motilité réduite, une horripilation, une hypothermie et une coloration des urines périnéales. Des changements sont survenus dans les paramètres biochimiques à 200 et 800 mg/kg/jour indiquant une hépatotoxicité qui a été confirmée par des résultats histopathologiques de nécrose des hépatocytes.

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

Chiens

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

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

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

Singes

Des singes ont été traités quotidiennement pendant 1 mois avec des doses orales de 0, 25, 100 ou 400 mg/kg/jour. Deux animaux sur 10 recevant 400 mg/kg/jour sont morts. La salivation a

été enregistrée à tous les niveaux de dosage. Aucun autre effet indésirable n'a été observé chez les animaux traités quotidiennement avec 25 mg/kg/jour.

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

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

Toxicité chronique

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

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

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

La consommation d'eau et le volume d'urine ont augmenté chez les hommes et les femmes des groupes recevant 40 et 200 mg/kg/jour. Les changements hématologiques liés à la dose comprenaient une réduction des érythrocytes et de l'HCT avec une augmentation du MCV, du MCH et du MCHC et du nombre relatif d'éosinophiles. Les changements biochimiques étaient

principalement limités au groupe à dose élevée et comprenaient une augmentation de l'ALP et une diminution des phospholipides ; diminution du cholestérol total et des triglycérides, augmentation de l'AST et de l'ALT chez les hommes seulement et diminution de l'albumine chez les femmes seulement.

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

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

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

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

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

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

Des singes (5 à 6/sexe/groupe) ont reçu de la même manière de la clarithromycine à raison de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg/jour pendant 6 mois. Aux doses de 0 et 100 mg/kg, 1 singe mâle et 1 singe femelle ont bénéficié d'une période de récupération d'un mois. Une femelle ayant reçu la dose élevée est décédée au cours de la semaine 25. L'inhalation de vomi a été considérée comme la cause du décès. Les signes cliniques se limitaient à une incidence dose-dépendante de vomissements et de salivation. Aucun effet lié au traitement n'a été trouvé dans la consommation alimentaire, l'ophtalmoscopie ou l'hématologie. La perte de poids était limitée à 1 femelle recevant la dose élevée. Des modifications mineures de la chimie sérique ont été observées au niveau de 100 mg/kg, en particulier dans les protéines plasmatiques. L'analyse d'urine a révélé une baisse liée à la dose du pH et du SG à 13 semaines seulement. Des augmentations du poids des organes dans le foie, les surrénales et les reins ont été observées à des doses élevées, mais la pathologie était limitée à des modifications hépatiques minimales consistant en une raréfaction cytoplasmique des hépatocytes centrolobulaires. Toutes les modifications ont été annulées pendant la période de récupération.

Cancérogénicité

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

Mutagénicité

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

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

Toxicologie reproductive et développementale :

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

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

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

Toxicologie spéciale :

Toxicité rénale aiguë

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

Hépatotoxicité

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

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

Toxicité oculaire

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

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

Ototoxicité

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT-DE SOUTIEN

1. BIAXIN BID (comprimés pelliculés de clarithromycine, USP, 250 mg et 500 mg), Numéro de contrôle de présentation 253289, monographie de produit, BGP Pharma ULC. (25 OCTOBRE 2021).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

P^rM-CLARITHROMYCIN

Comprimés de Clarithromycine USP

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **M-CLARITHROMYCIN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **M-CLARITHROMYCIN**.

Mises en garde et précautions importantes

- M-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 M-CLARITHROMYCIN. Si cela se produit, ils discuteront avec vous des risques pour votre bébé. Parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre M-CLARITHROMYCIN si vous êtes enceinte ou pensez être enceinte.
- La prise de M-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.

Pour quoi M-CLARITHROMYCIN est-il utilisé?

- M-CLARITHROMYCIN est utilisé pour traiter certaines infections comme la pneumonie, la bronchite et les infections des sinus, de la peau et de la gorge, qui sont causées par des bactéries.
- Il est utilisé avec d'autres médicaments pour tuer les bactéries appelées *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Cela peut empêcher les ulcères duodénaux de revenir. Les ulcères duodénaux sont des plaies situées dans la partie supérieure de l'intestin grêle.
- Il est utilisé pour prévenir et traiter la maladie MAC chez les patients infectés par le VIH. MAC est un mot court pour le complexe *Mycobacterium avium*, la bactérie qui cause la maladie MAC.

Les médicaments antibactériens comme M-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, M-CLARITHROMYCIN doit être pris exactement comme indiqué. Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive de M-CLARITHROMYCIN pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par M-CLARITHROMYCIN (résistance). Cela signifie que M-CLARITHROMYCIN pourrait ne plus être efficace pour vous à l'avenir. Ne partagez pas votre médicament.

Comment M-CLARITHROMYCIN agit-il?

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

Quels sont les ingrédients dans M-CLARITHROMYCIN?

Ingrédient médicamenteux : Clarithromycine.

Ingrédients non médicamenteux : Acide stéarique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, laque d'aluminium jaune D&C no. 10, povidone, propylène glycol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc purifié.

M-CLARITHROMYCIN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés de 250 mg et 500 mg.

Ne prenez pas M-CLARITHROMYCIN si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre M-CLARITHROMYCINE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si:

- Vous avez actuellement ou avez eu des problèmes de santé dans le passé.

- Vous avez actuellement une diarrhée grave ou si vous en présentez une sous peu, car cela peut être le signe d'un état plus grave.
- Vous présentez une maladie des reins.
- Vous avez des problèmes de foie.
- Prenez des médicaments appelés digoxine (pour l'insuffisance cardiaque) ; atorvastatine ou pravastatine (pour l'hypercholestérolémie); ou midazolam (un sédatif).
- Vous prenez un médicament appelé quétiapine (pour la schizophrénie, la dépression bipolaire). Des effets secondaires graves pouvant mettre la vie du patient en danger sont survenus chez des personnes prenant de la clarithromycine et de la quétiapine, y compris le syndrome malin des neuroleptiques (fièvre, muscles rigides, étourdissements, évanouissement et altération de l'état mental). Votre professionnel de la santé décidera si vous devez prendre ce médicament.
- Vous êtes allergique à d'autres médicaments, aliments, colorants ou conservateurs.
- Vous êtes enceinte, essayez de devenir enceinte ou pensez que vous pourriez être enceinte.
- Vous allaitez ou envisagez d'allaiter. La clarithromycine passe dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé.
- Vous souffrez d'une maladie appelée myasthénie grave, une maladie chronique qui provoque une faiblesse musculaire. M-CLARITHROMYCIN peut aggraver votre myasthénie grave.
- Vous prenez M-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 marche à suivre pour surveiller les taux de sucre dans votre sang (glycémie).
- Vous prenez de la warfarine, car il existe un risque de saignement grave avec M-CLARITHROMYCIN.
- Vous prenez du triazolam, de l'alprazolam ou d'autres benzodiazépines (midazolam). Ceux-ci doivent être utilisés avec prudence avec M-CLARITHROMYCIN en raison du risque sérieux d'effets sur votre cerveau et votre moelle épinière.
- Vous prenez M-CLARITHROMYCIN et des médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins comme le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, surtout si votre professionnel de la santé vous a dit que vous présentiez un risque élevé de saignement.

Autres mises en garde à connaître :

Problèmes cardiaques graves :

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

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

Antibiorésistance et VIH :

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

Conduite et utilisation de machines :

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec M-CLARITHROMYCIN :

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

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

Comment prendre M-CLARITHROMYCIN:

- Prenez-le toujours exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Votre professionnel de la santé vous dira quelle quantité de M-CLARITHROMYCIN vous devez prendre et quand la prendre.
- La quantité qui vous sera prescrite dépendra de votre état de santé.
- Vous pouvez prendre M-CLARITHROMYCIN avec ou sans repas.

Dose habituelle :

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

La dose habituelle de M-CLARITHROMYCIN est de 250 mg à 500 mg toutes les 12 heures pendant 7 à 14 jours.

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

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

Pour la prévention et le traitement de la maladie à MAC chez les patients infectés par le VIH :

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

Surdosage :

Les symptômes d'un surdosage de M-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 M-CLARITHROMYCIN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à M-CLARITHROMYCIN ?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir en prenant M-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
- diarrhée
- trouble de l'oreille (difficulté à entendre et bourdonnement dans les oreilles)
- flatulences
- indigestion
- mal de tête
- nausée
- éruption
- vomissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Réactions allergiques : démangeaisons, urticaire, éruption cutanée, mal de gorge,			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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.			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage:

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

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

Pour en savoir d'avantage au sujet de M-CLARITHROMYCIN:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en contactant Mantra Pharma Inc au medinfo@mantrapharma.ca ou en composant le 1-833-248-7326.

Ce dépliant a été préparé par :

Mantra Pharma Inc.
9150 Leduc Blvd., Suite 201
Brossard, Quebec
J4Y 0E3

Dernière révision : 2022, 12, 15