MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]APO-CLARITHROMYCIN

Comprimés de clarithromycine

Comprimés, 250 mg et 500 mg, voie orale

USP

[Pr]APO-CLARITHROMYCIN XL

Clarithromycine en comprimés à libération prolongée

Comprimés à libération prolongée, 500 mg, voie orale

BP

Antibiotique

REMARQUE : 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.

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
26 juillet 2007

Date de révision :
22 juillet 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 297869

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	2023-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Généralités	2025-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; 7.1.1 FEMMES ENCEINTES; 7.1.2 ALLAITEMENT	2023-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Anticoagulants oraux	2023-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Événements cardiovasculaires	2023-04

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 5

1 INDICATIONS 5

1.1 Enfants 7

1.2 Personnes âgées 7

2 CONTRE-INDICATIONS 7

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 9

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 9

4.1 Considérations posologiques 9

4.2 Posologie recommandée et modification posologique 10

4.4 Administration 13

4.5 Dose oubliée 13

5 SURDOSAGE 13

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .. 14

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 15

7.1 Populations particulières 21

7.1.1 Femmes enceintes 21

7.1.2 Allaitement 22

7.1.3 Enfants 22
7.1.4 Personnes âgées 23
8 EFFETS INDÉSIRABLES 23
8.1 Aperçu des effets indésirables 23
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques 23
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques 31
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives 32
8.5 Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit 34
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 37
9.1 Interactions médicamenteuses graves 37
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 37
9.3 Interactions médicament-comportement 39
9.4 Interactions médicament-médicament 39
9.5 Interactions médicament-aliment 57
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 58
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 58
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 58
10.1 Mode d'action 58
10.2 Pharmacodynamie 58
10.3 Pharmacocinétique 58
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 70
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 70
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 71
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 71
14 ESSAIS CLINIQUES 72
14.1 Méthodologie et aspects démographiques des études 72
14.2 Résultats des études 72
14.3 Études de biodisponibilité comparative 90
15 MICROBIOLOGIE 96
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 107
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN 113
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS 114

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS..... 123

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-CLARITHROMYCIN (comprimés de clarithromycine)

APO-CLARITHROMYCIN (comprimés de clarithromycine) peut être indiqué pour traiter les infections légères ou modérées causées par des souches sensibles des microorganismes responsables des infections dont la liste figure ci-dessous :

- Infections des voies respiratoires supérieures
    - Pharyngite et amygdalite à *Streptococcus pyogenes* (streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A).
    - Sinusite maxillaire aiguë à *Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae)*, à *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) et à *Moraxella (Branhamella) catarrhalis (M.* [*Branhamella*] *catarrhalis).*
- Infections des voies respiratoires inférieures
    - Surinfection bactérienne de bronchite chronique à *S. pneumoniae*, à *H. influenzae* (y compris les souches productrices de bêtalactamases) et à *M. (Branhamella) catarrhalis* (y compris les souches productrices de bêtalactamases).
    - Pneumonie à *S. pneumoniae* et à *Mycoplasma pneumoniae (M. pneumoniae)*. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance.
- Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées
    - Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées, à *Streptococcus pyogenes (S. pyogenes)* et à *Staphylococcus aureus (S. aureus)*. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance.
- Infections mycobactériennes
    - APO-CLARITHROMYCIN (comprimés de clarithromycine) est indiqué dans la prophylaxie des infections disséminées à MAC (complexe *Mycobacterium avium*) chez les patients atteints d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) à un stade avancé, ainsi que dans le traitement des infections mycobactériennes disséminées à *Mycobacterium avium (M. avium)* et à *Mycobacterium intracellulare (M. intracellulare)*. Voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Infections mycobactérienne.

- Éradication de *Helicobacter pylori*

    - APO-CLARITHROMYCIN (comprimés de clarithromycine) en association avec un traitement permettant d'inhiber la sécrétion acide (oméprazole) et d'un autre antibiotique (amoxicilline), est indiqué pour l'éradication de *Helicobacter pylori (H. pylori)*, en vue de réduire le risque de récurrence de l'ulcère duodénal chez les patients présentant un ulcère duodénal évolutif et chez lesquels la présence de *H. pylori* a été objectivée. Voir 14 ÉTUDES CLINIQUES, Éradication de *H.pylori*, Trithérapie : APO-CLARITHROMYCIN/oméprazole/amoxicilline.

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

* Les marques de commerce mentionnées dans ce document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

APO-CLARITHROMYCIN XL (clarithromycine en comprimés à libération prolongée)

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

- Infections des voies respiratoires supérieures

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

- Infections des voies respiratoires inférieures

    - Exacerbations bactériennes aiguës de la bronchite chronique à *Haemophilus parainfluenzae* (*H. parainfluenzae*), à *H. influenzae*, à *M. catarrhalis*, à *S. aureus* ou à *S. pneumoniae*.

    - Pneumonie extrahospitalière à *H. influenzae*, à *H. parainfluenzae*, à *M. catarrhalis*, à *S. pneumoniae*, à *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) ou à *M. pneumoniae*. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance.

L'efficacité et l'innocuité d'APO-CLARITHROMYCIN XL (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) n'ont pas été établies dans le traitement d'autres infections pour lesquelles d'autres formes posologiques de la clarithromycine ont été approuvées.

- Infections mycobactériennes

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

Afin de réduire l'apparition de bactéries résistantes au médicament et de préserver l'efficacité d'APO-CLARITHROMYCIN et d'APO-CLARITHROMYCIN XL et d'autres agents antibactériens, APO-CLARITHROMYCIN et APO-CLARITHROMYCIN XL ne doivent être utilisés que pour traiter des infections que l'on sait ou que l'on soupçonne fortement être causées par des bactéries sensibles. Lorsque l'on a accès à des résultats de cultures ou à des renseignements sur la sensibilité, ceux-ci doivent être pris en considération au moment de choisir ou de modifier un traitement antibiotique. En l'absence de tels renseignements, le choix empirique du traitement peut reposer sur les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux.

1.1 Enfants

Enfants (< 12 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de comprimés de clarithromycine et des clarithromycine en comprimés à libération prolongée dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-CLARITHROMYCIN (comprimés de clarithromycine) et APO-CLARITHROMYCIN XL (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) sont contre-indiqués :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la clarithromycine, à l'érythromycine, à d'autres macrolides ou encore à l'un des ingrédients de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

- chez les patients qui ont des antécédents d'ictère cholostatique/de dysfonctionnement hépatique associé à l'utilisation antérieure de clarithromycine.

- chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave associée à une insuffisance rénale. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique.

- chez les patients qui ont des antécédents d'allongement de l'intervalle QT (allongement congénital ou acquis [documenté] de l'intervalle QT) ou d'arythmie ventriculaire, y compris les torsades de pointes. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament,.

- chez les patients qui présentent des troubles électrolytiques (une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes).

- en association avec l'astémizole, le cisapride, la dompéridone, le pimozide ou la terfénadine.

  Dans des rapports de pharmacovigilance, on a fait état que la clarithromycine et (ou) l'érythromycine, administrées en même temps que l'astémizole, le cisapride, le pimozide ou la terfénadine ont provoqué des arythmies (allongement de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointes) fort probablement attribuables à l'inhibition du métabolisme hépatique de ces médicaments par l'érythromycine et la clarithromycine. Des décès ont été signalés. Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 13.

- en association avec le saquinavir, en raison d'un risque d'arythmie cardiaque pouvant mettre la vie en danger.

- en association avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) qui sont fortement métabolisés par la CYP3A (lovastatine ou simvastatine) en raison d'un risque accru de myopathie, dont la rhabdomyolyse. Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 13.

- en association avec des alcaloïdes de l'ergot (p. ex. l'ergotamine ou la dihydroergotamine) en raison d'un risque d'intoxication par l'ergot. Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 13.

- en administration concomitante avec le midazolam **oral**. Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 13.

- en administration concomitante avec le lomitapide. Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

- en association avec la colchicine en raison du risque de toxicité à la colchicine pouvant mettre la vie du patient en danger ou provoquer son décès. Ce risque peut être encore accru par la prise concomitante de médicaments métabolisés par la glycoprotéine P ou

de puissants inhibiteurs de la CYP3A. Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 13.

- Traitement concomitant avec l'ivabradine en raison d'une augmentation potentielle des taux d'ivabradine et d'un risque de bradycardie excessive. Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 13.

- en association avec le ticagrélor ou la ranolazine*.

  * non commercialisée au Canada.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- La APO-CLARITHROMYCIN ne doit pas être employée pendant la **grossesse**, en particulier au cours des trois premiers mois. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes.

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- APO-CLARITHROMYCIN (comprimés de clarithromycine) peut être administré avec ou sans repas. APO-CLARITHROMYCIN XL (clarithromycine en comprimés à libération prolongée) doit être administré avec de la nourriture.

- Chez les patients souffrant à la fois d'insuffisance hépatique (légère à modérée) et d'insuffisance rénale ou en présence d'une insuffisance rénale grave, il peut convenir de réduire la posologie de la clarithromycine ou de prolonger l'intervalle entre les prises. Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique.

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

- Chez les enfants présentant une insuffisance rénale et dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min/1,73 m^2, la posologie d'APO-CLARITHROMYCIN en comprimés doit être réduite de moitié, soit jusqu'à un maximum de 250 mg une fois par jour ou 250 mg deux fois par jour

dans le cas d'infections plus graves. On ne doit pas poursuivre le traitement au-delà de 14 jours chez ces patients.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

APO-CLARITHROMYCIN (comprimés de clarithromycine)

- Infections respiratoires ou cutanées de l'adulte

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

Tableau 1– Guide posologique chez l'adulte

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

    - Pour traiter les infections à streptocoques du groupe A, on doit poursuivre le traitement pendant 10 jours. Le médicament de choix habituel dans le traitement des infections à streptocoques et la prévention du rhumatisme articulaire aigu est la pénicilline administrée par voie intramusculaire ou orale.

    - La clarithromycine réussit habituellement à éradiquer *S. pyogenes* du nasopharynx. Toutefois, on ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'efficacité de la clarithromycine dans la prévention subséquente du rhumatisme articulaire aigu.

- Insuffisance rénale

    - Chez les patients présentant une grave insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la posologie d'APO-CLARITHROMYCIN doit être réduite de moitié, soit 250 mg une fois par jour ou 250 mg deux fois par jour dans le cas d'infections plus graves. On ne doit pas poursuivre le traitement au-delà de 14 jours chez ces patients.

L'innocuité et l'efficacité d'une dose de 500 mg de clarithromycine n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

- Insuffisance hépatique

  - Chez les patients souffrant à la fois d'insuffisance hépatique (légère à modérée) et d'insuffisance rénale, il peut convenir de réduire la dose de clarithromycine ou de prolonger l'intervalle entre les prises. Dans les cas d'insuffisance hépatique sans insuffisance rénale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de la clarithromycine.

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

- Éradication de Helicobacter pylori

  - Trithérapie : APO-CLARITHROMYCIN/oméprazole/amoxicilline : Le schéma thérapeutique suivant est recommandé : clarithromycine à 500 mg deux fois par jour en association avec l'oméprazole à 20 mg une fois par jour et l'amoxicilline à 1 000 mg deux fois par jour pendant 10 jours. Voir 14 ESSAIS CLINIQUES, Éradication de *Helicobacter pylori*, Trithérapie : comprimés de clarithromycine/oméprazole/amoxicilline.

    Pour plus d'information sur l'oméprazole ou l'amoxicilline, consulter leurs monographies respectives à la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

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

    * Les marques de commerce mentionnées dans ce document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

- Infections mycobactériennes de l'adulte

  - Prophylaxie : La posologie recommandée d'APO-CLARITHROMYCIN dans la prophylaxie des infections disséminées à MAC (complexe *Mycobacterium avium*) est de 500 mg deux fois par jour.

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

à MAC.

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

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

APO-CLARITHROMYCIN XL (clarithromycine en comprimés à libération prolongée)

Infections respiratoires chez l'adulte

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

Tableau 2 - Lignes directrices relatives à la posologie chez l'adulte

Infection	Posologie (1 fois par jour)	Durée (jours)
Sinusite maxillaire aiguë	1 000 mg	14
Exacerbations bactériennes aiguës de la bronchite chronique	1 000 mg	5 ou 7
Pneumonie extrahospitalière	1 000 mg	7

Insuffisance rénale

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

Dans la même étude, les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 79 mL/min) ont été davantage exposés à la clarithromycine que les patients ayant une fonction rénale normale, mais les augmentations étaient beaucoup moins prononcées que celles observées chez les patients présentant une insuffisance rénale grave. Comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale, la C_{max} de la clarithromycine

était environ 52 % plus élevée et l'ASC était environ 74 % plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de la clarithromycine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée.

Insuffisance hépatique

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

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

4.4 Administration

APO-CLARITHROMYCIN (comprimés de clarithromycine) en comprimés peut être administré avec ou sans nourriture.

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

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de clarithromycine, il doit la prendre dès que possible, puis suivre la posologie normale. Toutefois, si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une double dose.

5 SURDOSAGE

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

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

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique /concentration /composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 250 mg	Acide stéarique, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, jaune D&C nº 10, jaune soleil, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.
Orale	Comprimé, 500 mg	Acide stéarique, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, jaune D&C nº 10, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.
Orale	Comprimés à libération prolongée, 500 mg	Bitartrate de potassium, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, laque d'aluminium jaune D&C nº 10, polyéthylèneglycol, sorbitol cristallin et stéarate de magnésium.

APO-CLARITHROMYCIN (comprimés de clarithromycine)

Les comprimés APO-CLARITHROMYCIN à 250 mg sont offerts sous forme de comprimés pelliculés de couleur jaune vif, ovales, biconvexes, portant l'inscription « CLA250 » d'un côté et « APO » de l'autre, et contenant 250 mg de clarithromycine. Ils sont offerts en bouteilles de PEHD de 100, 250 et 500 comprimés.

Les comprimés APO-CLARITHROMYCIN à 500 mg sont offerts sous forme de comprimés pelliculés de couleur jaune pâle, en forme de capsule, biconvexes, portant l'inscription « CLA500 » d'un côté et « APO » de l'autre, et contenant 500 mg de clarithromycine. Ils sont offerts en bouteilles de PEHD de 100 et 250 comprimés.

APO-CLARITHROMYCIN XL (clarithromycine en comprimés à libération prolongée)

Les comprimés APO-CLARITHROMYCIN XL à 500 mg sont offerts sous forme de comprimés pelliculés de couleur jaune pâle, ovales, biconvexes, portant l'inscription « APO » d'un côté et « CLX500 » de l'autre. Ils sont offerts en bouteilles de PEHD de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 20 comprimés (2 x 10 comprimés).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

Il faut faire preuve de prudence en administrant la clarithromycine à un patient qui a présenté une forme quelconque d'allergie médicamenteuse, surtout s'il s'agit d'un médicament de structure similaire. En cas de réaction allergique à la clarithromycine, on doit interrompre l'administration du médicament. En présence de réactions d'hypersensibilité graves, il peut être nécessaire d'administrer de l'épinéphrine, des antihistaminiques ou des corticostéroïdes. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Réactions d'hypersensibilité.

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

Patients infectés par le VIH

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

Myasthénie grave

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

Neuroleptiques atypiques (quétiapine)

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

Hypoglycémiants oraux / insuline

L'administration concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiants oraux (comme les sulfonylurées) et (ou) d'insuline peut entraîner une importante hypoglycémie. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 13.

Anticoagulants oraux

Il y a un risque d'hémorragie grave et d'augmentations importantes du rapport international normalisé (RIN) et du temps de prothrombine lorsque la clarithromycine est administrée en concomitance avec de la warfarine. Le RIN et le temps de prothrombine doivent être vérifiés fréquemment chez les patients qui reçoivent à la fois de la clarithromycine et des anticoagulants oraux. Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 13.

La prudence est de mise en cas d'administration concomitante de clarithromycine et d'anticoagulants oraux à action directe tels que le dabigatran, le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban, en particulier chez les patients présentant un risque hémorragique élevé. Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

L'administration concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS. Des précautions s'imposent lorsque l'on prescrit la clarithromycine à des patients traités par d'autres statines. Des cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients prenant de la clarithromycine et des statines en concomitance. Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de myopathie. Dans les cas où l'emploi concomitant de clarithromycine et d'une statine ne peut être évité, il est recommandé de prescrire la dose la plus faible possible de statine. L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme de la CYP3A (p. ex. la fluvastatine) peut être envisagée. Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 13.

Triazolobenzodiazépines et benzodiazépines associées

La prudence est de mise lorsqu'on administre de la clarithromycine en concomitance avec des triazolobenzodiazépines (comme le triazolam et l'alprazolam), ou avec d'autres benzodiazépines (comme le midazolam administré par voie intraveineuse) en raison d'un risque grave d'effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex. somnolence et confusion). Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 13.

L'administration concomitante du midazolam oral est contre-indiquée. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.

Inhibiteurs calciques

La prudence est de mise lorsqu'on administre de la clarithromycine en concomitance avec des inhibiteurs calciques métabolisés par la CYP3A4 (p. ex. vérapamil, amlodipine, diltiazem) en raison du risque d'hypotension. Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 13.

On a observé des cas d'hypotension, de bradyarythmie et d'acidose lactique chez des patients recevant en concomitance du vérapamil, qui appartient à la classe des inhibiteurs calciques. Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 13.

Autres médicaments

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

Cancérogénicité et mutagenèse

Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Appareil cardiovasculaire

Événements cardiovasculaires

Durant le traitement par des macrolides, y compris la clarithromycine, il peut survenir une prolongation de la repolarisation cardiaque et de l'intervalle QT qui entraîne un risque d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes. Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES. Des décès ont été signalés. Il se pourrait que les personnes âgées soient plus vulnérables aux effets du médicament sur l'intervalle QT.

Étant donné que les situations suivantes peuvent accroître le risque d'arythmie ventriculaire (notamment de torsades de pointes), la clarithromycine doit être utilisée avec prudence en présence d'une coronaropathie, d'une insuffisance cardiaque, de troubles de la conduction, d'une bradycardie d'importance clinique (p. ex. < 50 battements/minute) ou de prise concomitante d'autres médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT, vu le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes. Voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES. Il ne faut pas administrer de la clarithromycine aux patients qui présentent un trouble électrolytique comme une hypomagnésémie ou une hypokaliémie. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients qui présentent un allongement congénital ou acquis (documenté) de l'intervalle QT ou des antécédents d'arythmie ventriculaire, y compris de torsades de pointes. Elle est également contre-indiquée en présence d'hypokaliémie, vu le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes. La prise

concomitante de clarithromycine et d'astémizole, de cisapride, de dompéridone, de pimozide, de terfénadine ou de saquinavir est aussi contre-indiquée. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Gastro-intestinal

Maladie associée à *Clostridium difficile*

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

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

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

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

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

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

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

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

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

En cas de réactions d'hypersensibilité graves aiguës, telles qu'anaphylaxie, réactions cutanées graves (p.ex. pustulose exanthémateuse aiguë généralisée [PEAG], syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et syndrome DRESS [éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques le traitement par la clarithromycine doit être cesséimmédiatement et un traitement approprié doit être instauré d'urgence.

Rénal

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

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

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

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

Santé reproductive : risques pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

  Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE; Toxicologie pour la reproduction et le développement. Veuillez consulter 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ». Voir 7 MISES EN GARDE ETPRÉCAUTIONS, 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

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

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

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

Émergence de bactéries résistantes au médicament

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

Résistance aux antibiotiques et éradication de *Helicobacter pylori*

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

Trithérapie avec l'oméprazole

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte. Le médecin doit soupeser soigneusement les bienfaits et les risques du traitement, particulièrement au cours des trois premiers mois de la grossesse. Selon les résultats variables obtenus lors des études chez les animaux et l'expérience chez les humains, on ne peut écarter la possibilité d'effets indésirables sur le développement embryofœtal. Certaines études observationnelles évaluant l'exposition à la clarithromycine pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse ont signalé un risque accru de fausses couches comparativement à la non-utilisation d'antibiotiques ou à l'utilisation d'un autre antibiotique pendant cette même période. Les résultats provenant d'études épidémiologiques disponibles sur le risque de malformations congénitales majeures avec l'utilisation de macrolides, y compris la clarithromycine, pendant la grossesse sont conflictuels. Par conséquent, l'utilisation pendant la grossesse n'est pas conseillée à moins d'avoir judicieusement soupesé les bienfaits par rapport aux risques. On ne doit pas administrer la clarithromycine à une femme enceinte, surtout au cours des trois premiers mois de la grossesse, sauf si aucun autre traitement ne convient. Si une grossesse survient pendant que la patiente prend le médicament, il faut avertir cette dernière des dangers que ce fait pourrait présenter pour le fœtus. Voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

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

l'administration de 150 mg/kg/jour étaient le double des concentrations sériques chez l'humain.

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

On a observé la perte d'embryons chez le singe et le lapin. Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement.

7.1.2 Allaitement

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

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

7.1.3 Enfants

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

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

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

Une augmentation des concentrations de valproate et de phénobarbital ainsi qu'une sédation profonde ont été observées chez un enfant de trois ans au cours d'un traitement par la clarithromycine. Il n'est pas possible d'établir de lien de cause à effet. Toutefois, la surveillance des concentrations du valproate et du phénobarbital pourrait être envisagée.

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des 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 renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent être utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

La comprimés de clarithromycine :

Patients présentant des infections respiratoires ou cutanées

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

Tableau 3 - Réactions/effets indésirables du médicament chez des patients présentant des infections respiratoires ou cutanées ou d'autres infections traitées par la comprimés de clarithromycine

Système, appareil ou organe	Réaction/effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Éosinophilie Anémie Leucopénie Thrombocythémie Thrombopénie
Troubles cardiaques*	Allongement de l'intervalle QT à l'ECG Tachycardie ventriculaire Torsades de pointes
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Vertige Acouphènes Trouble de l'oreille Surdité****
Troubles de l'œil	Troubles visuels Conjonctivite
Troubles gastro-intestinaux	Constipation Flatulence Sécheresse de la bouche Glossite Stomatite Troubles gastro-intestinaux Coloration anormale de la langue Coloration anormale des dents Pancréatite
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Asthénie Douleur Douleur thoracique
Troubles hépatobiliaires	Hépatomégalie Anomalie de la fonction hépatique Hépatite Hépatite cholostatique Jaunisse (cholostatique et hépatocellulaire) Insuffisance hépatique***
Troubles du système immunitaire	Anaphylaxie Myasthénie grave

Système, appareil ou organe	Réaction/effet indésirable
Infections et infestations	Infection Colite pseudomembraneuse Candidose Rhinite Pharyngite Candidose vaginale Infection vaginale
Investigations	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie Hypoglycémie**
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgie Myalgie
Troubles du système nerveux	Étourdissements Somnolence Convulsions Parosmie Dysgueusie Agueusie
Troubles mentaux	Nervosité Anxiété Insomnie Cauchemars Dépression État confusionnel Désorientation Dépersonnalisation Hallucinations Troubles psychotiques
Troubles rénaux et urinaires	Hématurie Néphrite interstitielle
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Dysménorrhée
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux Dyspnée Asthme

Système, appareil ou organe	Réaction/effet indésirable
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Réactions cutanées graves (p.ex. pustulose exanthémateuse aiguë généralisée ([PEAG]) Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) Nécrolyse épidermique toxique (NET) Éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) Prurit Éruption cutanée Hyperhidrose Urticaire

* Comme avec d'autres macrolides, on a signalé les effets suivants avec la clarithromycine : allongement de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire et torsades de pointes.
** On a signalé des cas d'hypoglycémie, dont certains sont survenus chez des patients qui prenaient en même temps des hypoglycémiants oraux ou de l'insuline.
*** 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.
**** On a signalé des cas de perte de l'ouïe, habituellement réversible après l'abandon du traitement, chez des patients recevant de la clarithromycine.

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

Patients présentant des infections mycobactériennes

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

Prophylaxie

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

l'altération du goût est le seul à avoir une incidence significativement plus élevée dans le groupe recevant la clarithromycine que dans le groupe témoin.

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

Système, appareil ou organe‡	Effet indésirable	Clarithromycine (n = 339) %	Placebo (n = 339) %
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale	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	Éruption cutanée	3,2 %	3,5 %

* Comprend les effets possiblement ou probablement liés au médicament à l'étude et exclut les effets résultant d'atteintes concomitantes.
‡ Effets secondaires dont l'incidence est ≥ 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

Traitement des patients présentant des infections mycobactériennes

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

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

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

Tableau 5 - Pourcentage des effets indésirables* 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, appareil ou organe	Effet indésirable	1 000 mg (n = 463)	2 000 mg (n = 516)	4 000 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 %
	Douleur abdominale	5 %	7 %	20 %
	Diarrhée	4 %	6 %	17 %
	Flatulence	1 %	2 %	7 %
	Constipation	1 %	< 1 %	5 %
	Sécheresse de la bouche	< 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 mentaux	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 indésirables que l'on juge liés à l'étude de manière certaine, probable, possible ou éloignée.
** Comprennent la surdité, les troubles auditifs, la surdité partielle transitoire et (ou) les acouphènes.
n = Nombre de cas signalés.

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

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

Système, appareil ou organe	Effet indésirable	< 15 mg/kg/jour (n = 19)	15 à < 25 mg/kg/jour (n = 13)	≥ 25 mg/kg/jour (n = 12)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes	2	0	0
	Surdité	1	1	0
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements	1	0	0
	Nausées	1	0	0
	Douleur abdominale	1	0	0
	Pancréatite	1	0	0
Investigations	Augmentation du taux d'amylase	0	0	1
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption purpurique	1	0	0

Patients présentant une infection à *Helicobacter pylori*

Trithérapie : clarithromycine/oméprazole/amoxicilline

Le tableau 7 présente un résumé de l'incidence des événements indésirables liés au médicament.

Tableau 7 - Résumé de l'incidence des événements indésirables liés au médicament par système, appareil ou organe

	Patients présentant des événements indésirables liés au médicament (% des patients traités)*	
Système, appareil ou organe	**Oméprazole + clarithromycine + amoxicilline (n = 137)**	**Oméprazole + clarithromycine (n = 130)**
Troubles cardiaques	0 (0 %)	1 (1 %)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	1 (1 %)	2 (2 %)
Troubles de l'œil	0 (0 %)	1 (1 %)
Troubles gastro-intestinaux	24 (18 %)	21 (16 %)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	5 (4 %)	0 (0 %)

	Patients présentant des événements indésirables liés au médicament (% des patients traités)*	
Système, appareil ou organe	**Oméprazole + clarithromycine + amoxicilline (n = 137)**	**Oméprazole + clarithromycine (n = 130)**
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 mentaux	1 (1 %)	1 (1 %)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	1 (1 %)	0 (0 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	1 (1 %)	0 (0 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	3 (2 %)	1 (1 %)

* Les patients qui présentaient plus d'un type d'effets secondaires dans un même système, appareil ou organe 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.

Clarithromycine en comprimés à libération prolongée :

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

De rares cas de présence de clarithromycine en comprimés à libération prolongée dans les selles des patients ont été signalés, bon nombre de ces cas étant survenus chez des patients qui présentaient des troubles anatomiques (notamment une iléostomie ou une colostomie) ou gastro-intestinaux fonctionnels caractérisés par des temps de transit gastro-intestinal courts. Dans plusieurs rapports, on a noté la présence de résidus de comprimés chez des patients souffrant de diarrhée. Chez les patients qui remarquent la présence de résidus de comprimés dans leurs selles et ne constatent pas d'amélioration de leur état, il est recommandé passer à une autre préparation de clarithromycine (p. ex. suspension) ou à un autre antibiotique.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

comprimés de clarithromycine :

Les effets indésirables du médicament suivants s'appliquent à toutes les indications approuvées de cette préparation.

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-glutamyl transférase et hépatite
Investigations :	élévation de la phosphatase alcaline sérique et élévation du lactate déshydrogénase sérique

Clarithromycine en comprimés à libération prolongée

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours d'essais cliniques (< 1 %) sur la clarithromycine en comprimés à libération prolongée

Les effets indésirables du médicament suivants s'appliquent à toutes les indications approuvées de cette préparation.

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

D'autres effets indésirables ont été observés dans différentes populations de patients et au cours de la pharmacovigilance. Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Tableau 3.

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

Résultats des essais cliniques
comprimés de clarithromycine :

Patients présentant des infections respiratoires ou cutanées

Les valeurs de laboratoire anormales pouvant avoir une signification clinique et signalées au cours des études cliniques ou dans le cadre de la pharmacovigilance sont présentées au tableau 8.

Tableau 8 - Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang chez des patients présentant des infections respiratoires ou cutanées et traités par la comprimés de clarithromycine

Système, appareil ou organe	Valeurs de laboratoire	Fréquence
Investigations	Élévation de l'alanine aminotransférase Élévation de l'aspartate aminotransférase Élévation de la gamma-glutamyl transférase Élévation de la phosphatase alcaline sérique	Peu fréquent (moins de 1 %)
	Élévation du lactate déshydrogénase sérique Élévation de la bilirubine sérique Élévation de la créatinine sérique Réduction de la numération leucocytaire	
	Prolongation du temps de prothrombine	1 %
	Élévation de l'azote uréique du sang	4 %

Patients présentant des infections mycobactériennes

Chez les patients immunodéprimés recevant la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre *M. avium*, les résultats des épreuves de laboratoire qui se trouvaient en dehors des valeurs extrêmes pour l'épreuve en question ont été analysés (Tableau 9).

Tableau 9 - Pourcentage des patients* immunodéprimés recevant la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe *M. avium* chez qui les résultats des épreuves de laboratoire étaient en dehors des valeurs extrêmes

Système, appareil ou organe	Valeurs de laboratoire	Clarithromycine 500 mg b.i.d.	Placebo

Système, appareil ou organe	Valeurs de laboratoire	Clarithromycine 500 mg b.i.d.		Placebo	
Investigations	Réduction du taux d'hémoglobine < 8 g/dL	4/118	3 %	5/103	5 %
	Réduction du nombre de plaquettes < 50 x 10^9/L	11/249	4 %	12/250	5 %
	Réduction de la numération leucocytaire < 1 x 10^9/L	2/103	4 %	0/95	0 %
	Élévation de l'aspartate aminotransférase > 5 x LSN	7/196	4 %	5/208	2 %
	Élévation de l'alanine aminotransférase > 5 x LSN	6/217	3 %	4/232	2 %
	Élévation de la phosphatase alcaline sérique > 5 x LSN	5/220	2 %	5/218	2 %

* Ne comprend que les patients chez qui les valeurs de départ se situaient dans la plage normale ou à la limite supérieure (variables hématologiques) et dans la plage normale ou à la limite inférieure (variables biochimiques).

Légende : b.i.d. = deux fois par jour; LSN = limite supérieure de la normale

Traitement des patients présentant des infections mycobactériennes

Chez les patients immunodéprimés traités par la clarithromycine pour une infection mycobactérienne, on a analysé les résultats des épreuves de laboratoire qui se trouvaient en dehors des valeurs très anormales (soit les limites supérieure ou inférieure extrêmes) pour l'épreuve en question (Tableau 10 et Tableau 11).

Tableau 10 - Pourcentage des adultes immunodéprimés traités par la clarithromycine pour une infection mycobactérienne qui ont présenté, en cours de traitement, des valeurs de laboratoire très anormales – Données présentées en fonction de la dose quotidienne totale

Système, appareil ou organe Class	Valeurs de laboratoire	Résultat très anormal	1 000 mg	2 000 mg	4 000 mg
Investigations	Élévation de l'aspartate	> 5 x LSN	3 %	2 %	4 %

Système, appareil ou organe Class	Valeurs de laboratoire	Résultat très anormal	1 000 mg	2 000 mg	4 000 mg
	aminotransférase				
	Élévation de l'alanine aminotransférase	> 5 x LSN	2 %	2 %	7 %
	Réduction du nombre de plaquettes	< 50 x 10^9/L	2 %	2 %	4 %
	Réduction de la numération leucocytaire	< 1 x 10^9/L	0 %	2 %	0 %
	Élévation de l'azote uréique du sang	> 50 mg/dL	< 1 %	< 1 %	4 %
Légende : LSN = limite supérieure de la normale.					

Tableau 11 - Nombre d'enfants sidéens traités par la clarithromycine pour une infection mycobactérienne qui ont présenté, en cours de traitement, des valeurs de laboratoire très anormales – Données présentées en fonction de la dose quotidienne totale

Système, appareil ou organe	Valeurs de laboratoire	Résultat très anormal	< 15 mg/kg/jour	15 à < 25 mg/kg/jour	≥ 25 mg/kg/jour
Investigations	Élévation de l'alanine aminotransférase	> 5 x LSN	0	1	0
	Hausse de la bilirubinémie	> 12 mg/dL	1	0	0
	Réduction du nombre de plaquettes	< 50 x 10^9/L	0	1	0
	Élévation de l'azote uréique du sang	> 50 mg/dL	0	1	0
Légende : LSN = limite supérieure de la normale.					

8.5 Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit

La liste suivante des événements indésirables est une liste des événements indésirables signalés pendant la surveillance postcommercialisation et les études cliniques postcommercialisation pour toutes les préparations de clarithromycine.

Tableau 12 - Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Système, appareil ou organe	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose, leucopénie, thrombopénie
Troubles cardiaques[1]	Fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, extrasystoles, palpitations, torsades de pointes, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Surdité, troubles de l'ouïe, perte de l'ouïe[2], acouphènes, vertiges
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale, constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, éructations, œsophagite, flatulence, gastrite, glossite, pancréatite, stomatite, coloration anormale de la langue, coloration anormale des dents, vomissements
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Asthénie
Troubles hépatobiliaires	Insuffisance hépatique[3], hépatite, hépatite cholostatique, jaunisse (cholostatique et hépatocellulaire)
Troubles du système immunitaire	Œdème de Quincke (angioœdème), réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, anaphylaxie, hypersensibilité, myasthénie grave
Infections et infestations	Candidose, cellulite, colite pseudomembraneuse, infection vaginale
Investigations	Anomalie du rapport albumine/globuline, augmentation des taux d'alanine aminotransférase, augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, élévation de la créatinine sérique, élévation de l'azote uréique du sang, augmentation du rapport international normalisé (RIN)[4], augmentation des taux d'enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique, prolongation du temps de prothrombine[4], anomalie de la couleur de l'urine[5]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, diminution de l'appétit
Troubles musculosquelettiques et du tissu	Raideur musculosquelettique, myalgie,

Système, appareil ou organe	Effet indésirable
conjonctif	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 mentaux	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 exanthémateuse 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

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

Colchicine

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

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

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

Effets de la clarithromycine sur d'autres médicaments

La clarithromycine inhibe la CYP3A et les Pgp. Cette action inhibitrice peut entraîner une élévation ou une prolongation des concentrations sériques des médicaments qui sont aussi métabolisés par la CYP3A ou transportés par les Pgp lorsqu'on les administre avec la clarithromycine. Il faut donc surveiller de près les concentrations sériques de ces médicaments.

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

On doit utiliser la clarithromycine avec prudence chez les patients traités à l'hydroxychloroquine et à la chloroquine, car ces médicaments sont connus pour allonger

l'intervalle QT en raison du risque d'arythmie cardiaque et d'événements cardiovasculaires graves.

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

Les DOACs dabigatran et edoxaban sont des substrats du transporteur d'efflux P-gp. Le rivaroxaban et l'apixaban sont métabolisés par le CYP3A4 et sont également des substrats de la P-gp. On doit faire preuve de prudence lorsque la clarithromycine est coadministrée avec ces agents, surtout à des patients qui présentent un risque élevé de saignements. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités.

Avec certains médicaments, l'administration de la clarithromycine en concomitance est contre-indiquée ou devrait être évitée (voir Tableau 11).

Effets d'autres médicaments sur la clarithromycine

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

Interactions médicamenteuses bidirectionnelles

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

Mécanismes additionnels

On a signalé des interactions lorsque la clarithromycine était administrée en concomitance avec

des médicaments métabolisés par des isoformes du cytochrome P450 autres que la CYP3A. Des mécanismes additionnels, tels que des effets sur l'absorption, peuvent également être responsables de l'interaction entre des médicaments, y compris la zidovudine et la clarithromycine.

9.3 Interactions médicament-comportement

Cette information n'est pas disponible pour ce médicament.

9.4 Interactions médicament-médicament

Une liste des interactions médicamenteuses qui ont été signalées entre la clarithromycine (ou autres macrolides), d'une part, et d'autres médicaments ou d'autres catégories de médicaments, d'autre part est présentée au Tableau 13.

Les médicaments énumérés dans ce tableau sont classés d'après des études de cas, des études cliniques ou des interactions potentielles en raison du mécanisme d'interaction attendu (c.-à-d., ceux identifiés comme étant contre-indiqués).

Tableau 13 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Astémizole* / terfénadine	ÉC	↑ des concentrations du métabolite acide de la terfénadine	On a signalé que les macrolides modifient le métabolisme de la terfénadine, ce qui se traduit par une augmentation des concentrations sériques de la terfénadine, augmentation qui a parfois été associée à des arythmies, comme l'allongement de l'intervalle QT, la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et les torsades de pointes. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.
		↑ de l'intervalle QT	Dans une étude portant sur 14 volontaires sains, l'administration concomitante de comprimés de clarithromycine et de terfénadine a donné lieu à des concentrations sériques du métabolite acide de la

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			terfénadine, MDL 16 455, deux à trois fois supérieures et à un allongement 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 préparation 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.

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Neuroleptiques atypiques (p. ex. quétiapine)		↑ potentielle des concentrations de quétiapine et autres neuroleptiques atypiques	La clarithromycine ne doit pas être utilisée en association avec la quétiapine à moins que la situation clinique le justifie. En raison de l'inhibition de la CYP3A par la clarithromycine, on s'attend à une augmentation des concentrations de quétiapine, ce qui peut entraîner des réactions indésirables graves et (ou) pouvant mettre la vie en danger, incluant le syndrome malin des neuroleptiques Pour les autres neuroleptiques atypiques (aripiprazole et rispéridone) métabolisés par la CYP3A4, il est également recommandé d'éviter l'administration concomitante avec la clarithromycine en raison des interactions pharmacocinétiques potentielles.
Inhibiteurs calciques (p. ex. vérapamil, amlodipine, diltiazem)	É	↑ potentielle des concentrations de vérapamil	La prudence est de mise lorsqu'on administre de la clarithromycine en concomitance avec des inhibiteurs calciques métabolisés par la CYP3A4 (p. ex. vérapamil, amlodipine, diltiazem) en raison du risque d'hypotension. Cette interaction peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la clarithromycine et des inhibiteurs calciques. On a observé des cas d'hypotension, de bradyarythmie et d'acidose lactique chez des patients recevant en concomitance du vérapamil, qui appartient à la classe des inhibiteurs calciques.
Carbamazépine	É	↑ des concentrations de carbamazépine	On a signalé que l'administration de clarithromycine à des patients qui reçoivent de la carbamazépine a

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			provoqué la hausse des concentrations de cette dernière. Il faudrait surveiller les concentrations sanguines de la carbamazépine.
Cisapride* / pimozide	É	↑ des concentrations de cisapride ↑ des concentrations de pimozide	Des patients recevant la clarithromycine et le cisapride en association ont présenté des concentrations élevées de cisapride, ce qui peut entraîner les symptômes suivants : allongement de l'intervalle QT et arythmies cardiaques, comme la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et les torsades de pointes. Des effets semblables ont été signalés chez des patients recevant la clarithromycine et le pimozide en association. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.
Colchicine	É	Toxicité potentielle en association avec 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

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			avec la clarithromycine. On doit donc surveiller de près les concentrations de cyclosporine et modifier la posologie au besoin. On doit en outre surveiller l'apparition de signes d'intoxication à la cyclosporine chez les patients.
Didanosine	ÉC	Aucune modification de la pharmacocinétique de la didanosine chez des patients infectés par le VIH (n = 12)	L'administration concomitante la comprimés 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 la comprimés de clarithromycine et de la digoxine. Dans le cadre de la pharmacovigilance, 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	On a signalé, mais de façon peu fréquente, une élévation des

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		a eu pour effet de provoquer la fibrillation ventriculaire et d'allonger l'intervalle QT (rarement signalés) Torsades de pointes	concentrations plasmatiques de disopyramide, ce qui a eu pour effet de provoquer la fibrillation ventriculaire et d'allonger l'intervalle QT, lorsque l'on administre ce médicament avec la clarithromycine. Dans le cadre de la pharmacovigilance, 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 l'allongement 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 postcommercialisation, on a fait état de cas d'hypoglycémie lors de l'emploi concomitant de clarithromycine et de disopyramide. Il faut par conséquent exercer une surveillance de la glycémie pendant l'emploi concomitant de ces médicaments.
Dompéridone	É, P	↑ des concentrations de dompéridone, entraînant un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques	Des concentrations élevées de dompéridone ont été signalées chez des patients recevant un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la dompéridone en concomitance. Cela peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, y compris une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes. Ainsi, l'administration

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			concomitante de dompéridone et de médicaments allongeant l'intervalle QT et (ou) de puissants inhibiteurs du CYP3A4, comme la clarithromycine, est contre-indiquée. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.
Alcaloïdes de l'ergot 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 *Mycobacterium avium* (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 %,

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			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.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase Lovastatine / simvastatine Atorvastatine Rosuvastatine	É É	Rhabdomyolyse (rarement signalée)	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. On a également signalé de rares cas de rhabdomyolyse chez des patients prenant de l'atorvastatine ou de la rosuvastatine en concomitance avec la clarithromycine. L'utilisation concomitante d'atorvastatine et de clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à l'atorvastatine.

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			Des précautions s'imposent lorsque l'on prescrit la clarithromycine à des patients traités par une statine. Dans les cas où l'emploi concomitant de clarithromycine et d'une statine ne peut être évité, il est recommandé de prescrire la dose la plus faible possible de statine. L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme de la CYP3A (p. ex. la fluvastatine) peut être envisagée. Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de myopathie.
Itraconazole	ÉC, P	↑ des concentrations de clarithromycine ↑ des concentrations d'itraconazole	La clarithromycine et l'itraconazole sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A, ce qui entraîne une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole, tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. Il faut surveiller étroitement les patients prenant l'itraconazole et la clarithromycine en concomitance afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet pharmacologique accru ou prolongé.
Ivabradine	P	Augmentation potentielle de la concentration sérique	Peut augmenter de manière significative les concentrations sanguines et les effets de l'ivabradine ; peut entraîner une bradycardie excessive. Voir 2 CONTRE-INDICATION
Lansoprazole / oméprazole	ÉC	Légers changements des concentrations de lansoprazole et de 14-OH-clarithromycine	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

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			considère que ces données ne commandent pas la modification de la posologie.
		↑ de la C_{max} et de l'ASC_{0-24} de l'oméprazole	On a donné de la clarithromycine à 500 mg trois fois par jour en association avec l'oméprazole à 40 mg une fois par jour à des sujets en bonne santé. Les concentrations plasmatiques de l'oméprazole à l'état d'équilibre ont augmenté (ainsi la C_{max}, l'ASC_{0-24} et la $T_{½}$ ont augmenté de 30, de 89 et de 34 %, respectivement) par suite de l'administration concomitante avec la clarithromycine. Le pH gastrique moyen sur 24 heures était de 5,2 lorsque l'oméprazole était administré seul et de 5,7 lorsque ce médicament était administré avec la clarithromycine.
		↑ des concentrations de clarithromycine	L'administration d'oméprazole fait augmenter, quoique dans une moindre mesure, les concentrations sériques de clarithromycine. L'administration d'oméprazole fait également augmenter les concentrations de clarithromycine dans les tissus et le mucus.

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Anticoagulants oraux Warfarine / acénocoumarol	É	↑ de l'effet anticoagulant	Des rapports indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et d'anticoagulants oraux augmente l'effet anticoagulant de ces derniers. On doit donc surveiller étroitement les paramètres de la coagulation. Il peut en outre être nécessaire de modifier la dose des anticoagulants. On a également signalé que la clarithromycine augmente l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol. Il y a un risque d'hémorragie grave et d'augmentations importantes du rapport international normalisé (RIN) et du temps de prothrombine lorsque la clarithromycine est administrée en concomitance avec de la warfarine. Le RIN et le temps de prothrombine doivent être vérifiés fréquemment chez les patients qui reçoivent à la fois de la clarithromycine et des anticoagulants oraux. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation de la clarithromycine avec d'autres médicaments, Anticoagulants oraux.

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Hypoglycémiants oraux (p. ex. insuline)	É P	Hypoglycémie	L'administration concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiants oraux (comme les sulfonylurées) et (ou) d'insuline peut entraîner une importante hypoglycémie. Avec certains hypoglycémiants 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.
Inhibiteurs de la phosphodiestérase (p. ex. sildénafil, tadalafil, vardénafil)	P	↑ de l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiestérase	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 phosphodiestérase. On doit envisager une diminution des doses de sildénafil, de tadalafil et de vardénafil lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec la clarithromycine.
Rifabutine	É	↓ de la clarithromycine ↑ de la rifabutine	D'après certains rapports, la clarithromycine fait augmenter les concentrations sériques et tissulaires de rifabutine et peut donc augmenter le risque de toxicité. Les concentrations de clarithromycine diminuent lorsqu'on administre la clarithromycine et la rifabutine en concomitance. L'administration concomitante de

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			clarithromycine et de rifabutine dans le traitement des infections à MAC a entraîné des cas d'uvéite associée à la rifabutine. Durant une étude cas-témoins chez des patients atteints de sida, l'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine a entraîné une réduction de 50 % approximativement des concentrations sériques de clarithromycine, une augmentation de 77 % approximativement de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques-temps de la rifabutine et une augmentation de 236 % de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques-temps du métabolite actif de la rifabutine. L'augmentation des concentrations de rifabutine et (ou) de son métabolite ont contribué à la survenue d'une uvéite (l'incidence de l'uvéite était de 14 % chez les patients pesant plus de 65 kg, de 45 % chez les patients pesant entre 55 et 65 kg et de 64 % chez les patients pesant moins de 55 kg).
Ritonavir / indinavir	ÉC	↑ de la C_{max}, de la C_{min} et de l'ASC de la clarithromycine	Une étude de pharmacocinétique a montré que l'administration concomitante de ritonavir à 200 mg toutes les 8 heures et de clarithromycine à 500 mg toutes les 12 heures entraîne 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

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			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 clarithromycine 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. 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.
		↑ de l'ASC de l'indinavir ↑ de l'ASC de la clarithromycine	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.

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Saquinavir	ÉC	↑ de l'ASC et de la C_{max} du saquinavir ↑ de l'ASC de la clarithromycine	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. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (capsules de gélatine molle, 1 200 mg trois fois par jour) pendant 7 jours à 12 volontaires sains a fait augmenter l'ASC et la C_{max} du saquinavir à l'état d'équilibre, qui étaient 177 % (108-269 %) et 187 % (105-300 %) plus élevées qu'avec l'administration de saquinavir seulement. L'ASC et la C_{max} de la clarithromycine étaient approximativement 40 % plus élevées qu'avec l'administration de clarithromycine seulement (clarithromycine : ↑ de l'ASC de 45 % [17- 81 %] et ↑ de la C_{max} de 39 % [10-76 %]; 14-OH-clarithromycine : ↓ de l'ASC de 24 % [5-40 %] et ↓ de la C_{max} de 34 % [14-50 %]). 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).
Tacrolimus	P	↑ potentielle des concentrations de tacrolimus	L'administration concomitante de tacrolimus et de clarithromycine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			tacrolimus et des risques de toxicité.
Théophylline	P	↑ potentielle des concentrations de théophylline	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. On doit envisager la surveillance des concentrations sériques de théophylline chez les patients qui en reçoivent de fortes doses ou chez qui les concentrations au début du traitement sont à la limite supérieure des concentrations thérapeutiques.
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 passe par la CYP3A. Dans ce sous-ensemble de la population, l'inhibition de la CYP3A résulte en des concentrations sériques significativement plus élevées de toltérodine. Une diminution de la dose de toltérodine peut être nécessaire en présence d'inhibiteurs de la CYP3A, comme la clarithromycine, dans la population dont l'activité de l'isoforme 2D6 est faible.
Triazolobenzo-diazépines (p. ex. triazolam, alprazolam) Autres benzodiazépines semblables (p. ex. midazolam)	ÉC, É, P	↑ de l'ASC du midazolam	Lorsque le midazolam a été administré en concomitance avec des comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), l'ASC du midazolam a augmenté de 2,7 fois après l'administration du midazolam par voie intraveineuse et de 7 fois après son administration par voie orale. L'administration concomitante de midazolam **oral** et de clarithromycine

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			est contre-indiquée. VOIR 2 CONTRE-INDICATIONS. Si le midazolam est administré par voie intraveineuse en concomitance avec la clarithromycine, on doit surveiller étroitement le patient afin de pouvoir modifier la dose de midazolam. Aucune étude n'a encore porté sur les interactions entre le midazolam administré par voie oromuqueuse et la clarithromycine. 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. 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.
Zidovudine	É	↓ potentielle des concentrations de zidovudine	L'administration orale simultanée de la comprimés de clarithromycine 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

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			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 didéoxyinosine. Aucune étude similaire n'a été menée sur les interactions de la clarithromycine à libération prolongée avec la zidovudine.
Autres médicaments métabolisés par la CYP3A (p. ex., alfentanil, bromocriptine, cilostazol, méthylprednisolone, vinblastine)	É, P	Augmentation 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.
Autres médicaments métabolisés par des isoformes du cytochrome P450 autres que la CYP3A (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

Médicament concomitant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			l'érythromycine ou de la clarithromycine.
Autres médicaments inducteurs du cytochrome P450 (p. ex. éfavirenz, névirapine, rifampine, rifabutine, rifampicine, phénobarbital, rifapentine)	ÉC, P	↓ des concentrations de clarithromycine	De puissants inducteurs du métabolisme du cytochrome P450 comme l'éfavirenz, la névirapine, la rifampine, la rifabutine, la rifampicine, le phénobarbital et la rifapentine* peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine et diminuer ainsi les concentrations plasmatiques de cette dernière, tout en augmentant celles de la 14-OH-clarithromycine, métabolite qui est également microbiologiquement actif. Comme les activités microbiologiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine diffèrent selon les bactéries, l'effet thérapeutique escompté pourrait être compromis par l'administration en concomitance de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques.
Légende : É = Étude de cas; ÉC = Étude clinique; P = Potentielle Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies. * non commercialisés au Canada.			

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

APO-CLARITHROMYCIN (comprimés de clarithromycine) peut être administré avec ou sans nourriture. Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Généralités

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

10.2 Pharmacodynamie

Éradication de *Helicobacter pylori*

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

L'administration concomitante d'un ou de plusieurs antibiotiques, comme la clarithromycine, et d'un antisécrétoire favorise l'éradication de *H. pylori* comparativement à l'administration de ces médicaments en monothérapie. L'élévation du pH qu'entraîne le traitement antisécrétoire rend le milieu plus favorable à l'action pharmacologique du ou des antibiotiques contre *H. pylori*.

10.3 Pharmacocinétique

Comprimés de clarithromycine

Un résumé de la valeur des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de comprimés de clarithromycine enrobés est présenté au Tableau 14. Voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Tableau 14 - Paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de comprimés de clarithromycine pelliculés

Dose unique*	**C_{max} (mg/L)**	**t_{max} (h)**	**$t_{½}$ (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 Tableau 19 et Tableau 20)
** Doses multiples (voir Tableau 20)
Légende : b.i.d. = deux fois par jour

Clarithromycine en comprimés à libération prolongée

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de clarithromycine en comprimés à libération prolongée est présenté au Tableau 15. Voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Tableau 15 - Paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de clarithromycine en comprimés à libération prolongée

	C_{max} (mg/L)	**t_{max} (h)**	**ASC_{0-t} (mg•h/L)**
2 x 500 mg une fois par jour Moyenne * (à jeun)	2,21	5,5	33,72
2 x 500 mg une fois par jour Moyenne * (non à jeun)	3,77	5,6	48,09

*** tableau 40**

Absorption

Comprimés de clarithromycine

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

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

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

Patients adultes infectés par le VIH

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

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

Clarithromycine et oméprazole

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

Clarithromycine en comprimés à libération prolongée

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

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

La **figure 1** propose une comparaison des profils de concentrations plasmatiques de la clarithromycine à l'état d'équilibre en fonction du temps entre la clarithromycine en comprimés à libération prolongée (2 x 500 mg une fois par jour) et la comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour).

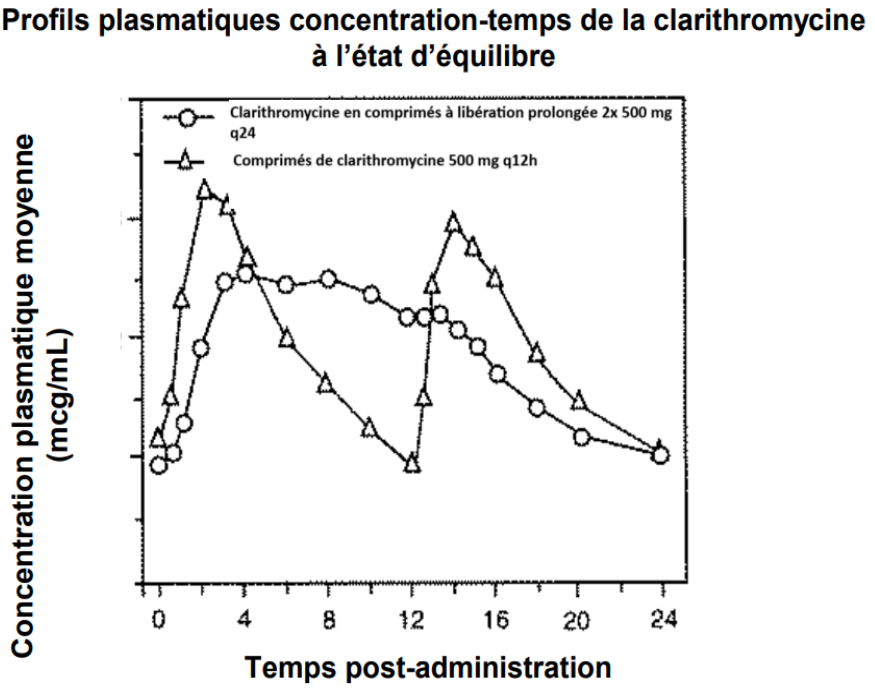


Figure 1 : Comparaison des profils de concentrations plasmatiques de la clarithromycine à l'état d'équilibre en fonction du temps entre la clarithromycine en comprimés à libération prolongée (2 x 500 mg une fois par jour) et la comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour)

Chez des personnes en bonne santé, des concentrations plasmatiques maximales de la clarithromycine à l'état d'équilibre d'approximativement 2 à 3 mg/L ont été atteintes environ 5 à 8 heures après l'administration orale de clarithromycine en comprimés à libération prolongée (2 x 500 mg une fois par jour); pour ce qui est de la 14-OH-clarithromycine, des concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre d'approximativement 0,8 mg/L ont été atteintes environ 6 à 9 heures après l'administration. De plus, des concentrations plasmatiques maximales de la clarithromycine à l'état d'équilibre d'approximativement 1 à 2 mg/L ont été atteintes environ 5 à 6 heures après l'administration orale d'un seul comprimé à libération prolongée de clarithromycine (500 mg une fois par jour); pour ce qui est de la 14-OH-clarithromycine, des concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre d'approximativement 0,6 mg/L ont été atteintes environ 6 heures après l'administration.

Distribution :

La clarithromycine se distribue facilement dans les tissus et liquides organiques et donne des concentrations tissulaires supérieures aux concentrations sériques. Le Tableau 16 présente des exemples de concentrations tissulaires et sériques.

Tableau 16 - Concentrations tissulaires et sériques représentatives de la clarithromycine après l'administration de 250 mg b.i.d. de comprimés de clarithromycine

Tissu	Concentrations	
	Tissu (mcg/g)	Sérique (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. La 14-OH-clarithromycine est le principal métabolite que l'on retrouve dans l'urine.

Élimination :

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

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants**

  L'emploi de la comprimés de clarithromycine chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas fait l'objet d'études. Voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Absorption.

- **Personnes âgées**

  On doit envisager d'ajuster la posologie chez les patients âgés qui présentent une insuffisance rénale grave. Dans une étude de l'état d'équilibre réalisée chez des

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

- **Insuffisance hépatique**

  Les concentrations de clarithromycine à l'état d'équilibre chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ne différaient pas de celles que l'on observe chez les sujets normaux; toutefois, la concentration de 14-OH-clarithromycine était inférieure chez les insuffisants hépatiques. Cette baisse était au moins partiellement contrebalancée par une augmentation de la clairance rénale de la clarithromycine chez ces sujets par comparaison avec les sujets sains. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique.

- **Insuffisance rénale**

  L'élimination de la clarithromycine était affectée chez les patients présentant une insuffisance rénale. La posologie quotidienne maximale de clarithromycine chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) est de 500 mg. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Généralités

Helicobacter pylori

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

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

une réponse inflammatoire active qui contribue à endommager encore plus la lésion de la muqueuse.

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

Pharmacocinétique

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

Comprimés de clarithromycine pelliculés

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

Dose unique

On a déterminé les taux plasmatiques chez 20 sujets après l'administration orale d'une dose unique de 250 mg ou de 500 mg de clarithromycine, les sujets étant à jeun. Les valeurs obtenues pour la C_{max} étaient de 1,00 et de 1,77 mg/L, et pour le T_{max}, de 1,5 et de 2,2 heures, respectivement (Tableau 17, **Figure 2** et **Figure 3**).

Tableau 17 - Moyenne des paramètres pharmacocinétiques (± ÉT) pour la clarithromycine administrée en dose unique en l'absence de nourriture

Paramètre	Dose de clarithromycine	
	250 mg	**500 mg**
Nombre de patients masculins évaluables	20	20
C_{max} (mg/L)	1,00 ± 0,34	1,77 ± 0,65
C_{max}/100 mg[1]	0,40	0,35
T_{max} (h)	1,5 ± 0,8	2,2 ± 0,7
ASC (mg x h/L)	5,47 ± 1,93[2]	11,66 ± 3,67[3]
ASC/100 mg[1]	2,19	2,33

Paramètre	Dose de clarithromycine	
	250 mg	500 mg
[1] C_{max}/100 mg = C_{max} x $\frac{100\ mg}{dose}$; ASC/100 mg = ASC x $\frac{100\ mg}{dose}$		
[2] $ASC_{0\text{-}12\ h}$		
[3] $ASC_{0\text{-}14\ h}$		

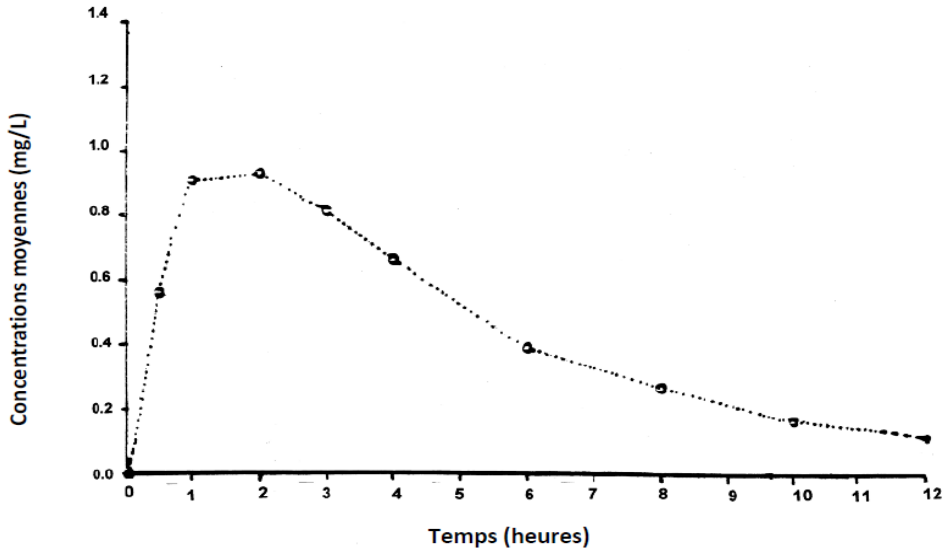


Figure 2 : Concentrations plasmatiques de clarithromycine (mg/L) en fonction du temps après l'administration orale d'une dose unique de 250 mg de clarithromycine

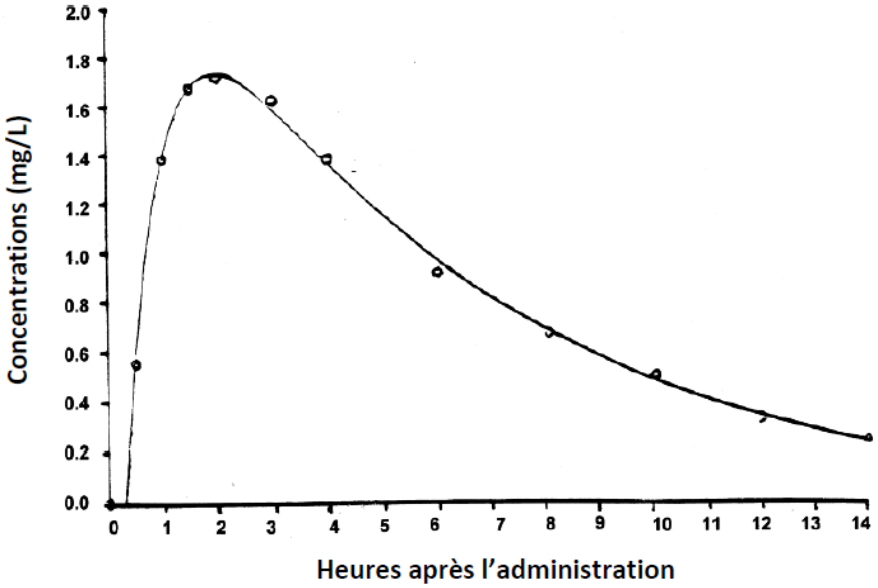


Figure 3 : Concentrations plasmatiques de clarithromycine (mg/L) en fonction du temps après l'administration orale d'une dose unique de 500 mg de clarithromycine

Doses multiples

Le **Tableau 18** illustre les paramètres pharmacocinétiques estimatifs de la clarithromycine et de son métabolite, la 14-OH-clarithromycine, après une dose unique de 250 mg administrée par voie orale et après la cinquième dose de clarithromycine administrée par la même voie à raison de 250 mg deux fois par jour.

Tableau 18 - 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 5e dose (250 mg b.i.d.)	
	Clarithromycine	14-OH	Clarithromycine	14-OH
C_{max} (mg/L)	0,74 ± 0,24	0,61 ± 0,17	1,00 ± 0,29	0,63 ± 0,19
$t_{½}$ (h)	2,7	4,2	3,5	4,7
ASC_{0-12} (mg·h/L)	4,27 ± 1,52	4,91 ± 1,12	6,34 ± 1,82	4,72 ± 1,29
Légende : 14-OH = 14-OH-clarithromycine; b.i.d. = deux fois par jour				

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

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

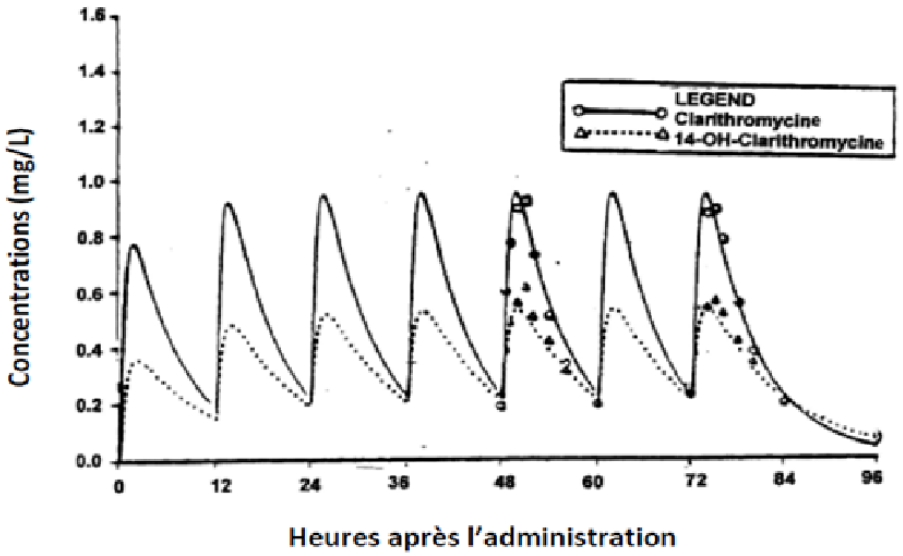


Figure 4 : Concentrations plasmatiques moyennes de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine en fonction du temps après sept doses de clarithromycine de 250 mg b.i.d. administrées par voie orale

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

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

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

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la clarithromycine étaient également modifiées chez les sujets dont la fonction rénale était insuffisante. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 4.2 4.2 Dose recommandée et modification posologique.

Clarithromycine et oméprazole

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

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

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

La clarithromycine se distribue facilement dans les tissus et liquides organiques et donne des concentrations tissulaires supérieures aux concentrations sériques. Le Tableau 19 présente des exemples de concentrations tissulaires et sériques.

Tableau 19 - Concentrations tissulaires et sériques représentatives de la clarithromycine

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

Tissu	Concentrations (après 250 mg b.i.d.)	
	Tissu (mcg/g)	Sériques (mcg/mL)
* données *in vitro*. Légende : b.i.d. = deux fois par jour		

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

APO-CLARITHROMYCIN (comprimés de clarithromycine)
Entreposer les comprimés entre 15 °C et 30 °C dans un contenant fermé hermétiquement, à l'abri de la lumière.

APO-CLARITHROMYCIN XL (clarithromycine en comprimés à libération prolongée)
Entreposer les comprimés à libération prolongée entre 15 °C et 30 °C dans un contenant fermé hermétiquement, à l'abri de la lumière.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune instruction particulière de manipulation pour ce produit (voir 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

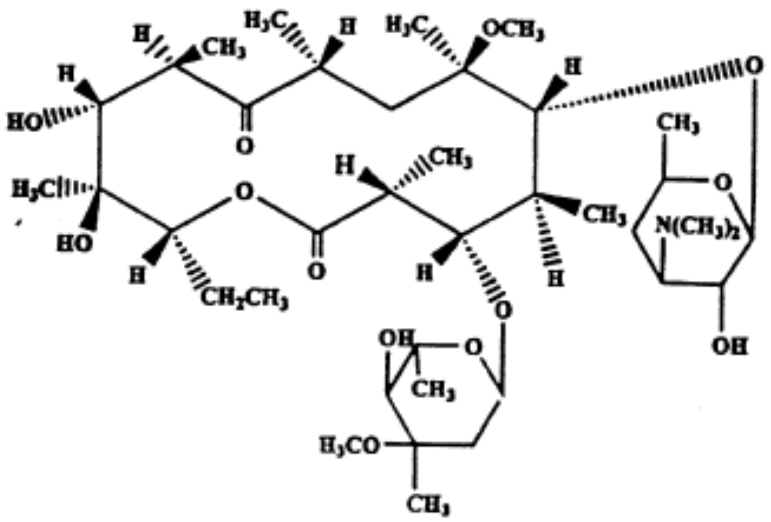
Substance pharmaceutique

Nom propre : Clarithromycine

Nom chimique : (3R*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 9R*, 11R*, 12R*, 13S*, 14R*)-4-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3- 0-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-(diméthylamino)-bêta-D-xylo- hexopyranosyl]oxy]-oxacyclotétradécane-2-10-dione.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{38}H_{69}NO_{13}$, 747,96 g/mol

Formule développée :



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

Le coefficient de partage de la clarithromycine dépend du pH de la phase aqueuse et de la polarité de la phase organique. Pour ce qui est de l'octanol (moment dipolaire = 0,25):eau, le coefficient de partage varie entre 5,63 et 46,0, selon que le pH de l'eau

augmente de 2 à 8. Le point de fusion de la clarithromycine est d'environ 225 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Méthodologie et aspects démographiques des études

Voir 14 ESSAIS CLINIQUES, 14.2 Résultats des études – pour la méthodologie et les aspects démographiques des étude par produit et par indication1.

14.2 Résultats des études

Comprimés de clarithromycine :

Infections mycobactériennes – Prophylaxie

Tableau 20 - Résumé des aspects démographiques et méthodologie des études de prophylaxie contre le complexe *M. avium*

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

Légende : b.i.d. = deux fois par jour

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

Tableau 21 - Résumé de l'efficacité de la clarithromycine ou d'un placebo en prophylaxie contre le complexe *M. avium* chez des patients adultes immunodéprimés

	Clarithromycine	Placebo	Rapport de risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur 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 de signes et symptômes d'une infection à MAC					
	N^{bre} respectant les critères/total	N^{bre} respectant les critères/total			
Perte de poids > 10 %	5/333 (2 %)	23/322 (7 %)	0,179 (0,067, 0,481)	0,001*	82,1 %
Pyrexie modérée ou grave	2/332 (< 1 %)	10/329 (3 %)	0,191 (0,041, 0,883)	0,034*	80,9 %
Sueurs nocturnes modérées ou graves	1/325 (< 1 %)	7/327 (2 %)	0,130 (0,016, 1,081)	0,059	87,0 %
Sueurs nocturnes ou pyrexie modérées ou graves	2/325 (< 1 %)	13/326 (4 %)	0,140 (0,031, 0,632)	0,011*	86,0 %
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 1re réduction ≥ 10 points)					
	N^{bre} respectant les	N^{bre} respectant les			

	Clarithromycine	Placebo	Rapport de risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur p	Réduction des risques
	critères/total	critères/total			
Santé globale	180/317 (57 %)	184/318 (58 %)	0,809 (0,645, 1,015)	0,068	
Capacité fonctionnelle	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	
Fonction sociale	187/327 (57 %)	197/331 (60 %)	0,823 (0,662, 1,024)	0,08	
Fonction cognitive	174/336 (52 %)	170/339 (50 %)	0,990 (0,790, 1,240)	0,929	
Douleur	201/331 (61 %)	217/336 (65 %)	0,902 (0,731, 1,113)	0,355	
Santé mentale	179/336 (53 %)	184/338 (54 %)	0,842 (0,672, 1,055)	0,134	
Énergie/fatigue	208/328 (63 %)	217/335 (65 %)	0,784 (0,636, 0,966)	0,022*	- 21,6 %
Atteinte de la santé	170/335 (51 %)	191/335 (57 %)	0,807 (0,647, 1,007)	0,057	
Qualité de la vie	199/330 (60 %)	199/333 (60 %)	0,902 (0,727, 1,120)	0,352	
Hospitalisation					
N^{bre} de patients hospitalisés	166/339 (49 %)	189/330 (57 %)	0,764 (0,610, 0,955)	0,018*	- 23,6 %

Pour ce qui est des sujets retenus au début de l'essai (en intention de traiter), l'incidence cumulative sur un an de la bactériémie à MAC était de 5,0 % chez les patients qui, après répartition aléatoire, ont reçu de la clarithromycine et de 19,4 % chez ceux qui ont reçu le placebo (Tableau 21). Bien que seulement 19 patients sur les 341 qui ont pris la clarithromycine aient présenté une infection à MAC, onze de ces 19 patients présentaient une résistance à la clarithromycine. Chez les patients présentant une bactériémie à MAC résistante, le nombre médian des CD4 au départ était de 10 cellules/mm^3 (plage : de 2 à 25 cellules/mm^3). Il existe actuellement peu d'information sur l'évolution clinique et la réponse au traitement des patients atteints d'une bactériémie à MAC résistante. Chez les huit patients qui ont reçu la clarithromycine et ont présenté une bactériémie à MAC sensible, le nombre médian des CD4 au départ était de 25 cellules/mm^3 (plage : de 10 à 80 cellules/mm^3). Par comparaison, 53 patients sur les 341 qui ont reçu le placebo ont présenté une infection à MAC; aucun des isolats n'était résistant à la clarithromycine. Le nombre médian des CD4 au départ chez ces patients était de 15 cellules/mm^3.

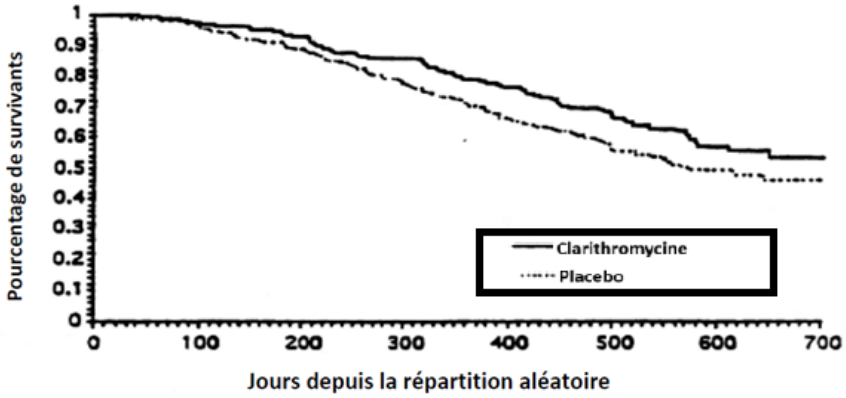


Figure 5 : Survie de tous les patients adultes immunodéprimés ayant reçu, après répartition aléatoire, de la clarithromycine ou un placebo en prophylaxie contre le complexe *M. avium*

Tableau 22 - Incidence cumulative de la bactériémie à MAC et de la mortalité chez des patients adultes immunodéprimés ayant reçu un traitement en prophylaxie contre le complexe *M. avium*

	Incidence cumulative de la bactériémie à MAC*		Incidence cumulative de la mortalité	
	Clarithromycine	**Placebo**	**Clarithromycine**	**Placebo**
6 mois	1,0 %	9,5 %	6,4 %	9,3 %
12 mois	5,0 %	19,4 %	20,8 %	29,7 %
18 mois	10,1 %	26,8 %	36,8 %	46,8 %
* D'après les estimations de Kaplan-Meier.				

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

Traitement des infections mycobactériennes :

Trois études ont été conçues (Tableau 23) de façon à évaluer les paramètres suivants :

- Modification de la bactériémie à MAC ou cultures sanguines négatives pour *M. avium*.

- Modification des signes et symptômes cliniques de l'infection à MAC, y compris au moins l'un des signes et symptômes suivants : fièvre, sueurs nocturnes, perte pondérale, diarrhée, splénomégalie et hépatomégalie.

Tableau 23 – Résumé des aspects démographiques et méthodologie des études sur l'efficacité de la clarithromycine dans le traitement des infections mycobactériennes

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)
500	Double insu, répartition aléatoire	500 mg b.id. 1 000 mg b.id. 2 000 mg b.i.d.	Sida selon les critères du CDC et CD_4 < 100 cellules/mcL (n = 154)	Adulte
577	Ouverte*	500 mg b.id. 1 000 mg b.id.	Sida selon les critères du CDC et CD_4 < 100 cellules/mcL (n = 469)	Adulte
521	Chez des enfants	3,75 mg/kg b.i.d. 7,5 mg/kg b.i.d. 15 mg/kg b.i.d.	Sida selon les critères du CDC et CD_4 < 100 cellules/mcL (n = 25)	1-20 mois

* à des fins humanitaires.
Légende : b.i.d. = deux fois par jour

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

Bactériémie à MAC :

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

Tableau 24 - Réductions moyennes des UFC (unités logarithmiques) à partir des valeurs de départ (après 4 semaines de traitement)

500 mg b.i.d.	1 000 mg b.i.d.	2 000 mg b.i.d.	Étude distincte comportant quatre médicaments

500 mg b.i.d.	1 000 mg b.i.d.	2 000 mg b.i.d.	Étude distincte comportant quatre médicaments
(N = 35)	(N = 32)	(N = 26)	(N = 24)
1,5	2,3	2,3	1,4
Légende : b.i.d. = deux fois par jour			

Bien que les doses de 1 000 mg et de 2 000 mg deux fois par jour aient procuré une maîtrise significativement supérieure de la bactériémie au cours des quatre premières semaines de traitement, on n'a observé aucune différence significative par la suite. Le pourcentage des patients dont les cultures sanguines ont révélé la disparition de la bactérie, comme a permis de le constater l'obtention d'au moins une culture sanguine négative au cours du traitement aigu, s'élevait à 61 % (30 patients sur 49) dans le groupe à 500 mg deux fois par jour et à 59 % (29 patients sur 49) et à 52 % (25 patients sur 48) dans les groupes à 1 000 et à 2 000 mg deux fois par jour, respectivement. Le pourcentage des patients qui ont présenté des cultures sanguines négatives à au moins deux reprises au cours du traitement aigu et qui se sont maintenues jusqu'au jour 84 de l'étude était de 25 % (12 patients sur 49) dans les groupes à 500 et à 1 000 mg deux fois par jour et de 8 % (quatre patients sur 48) dans le groupe à 2 000 mg deux fois par jour. Au jour 84, 23 % (11 patients sur 49), 37 % (18 patients sur 49) et 56 % (27 patients sur 48) des patients étaient décédés ou n'avaient pas terminé l'étude, tandis que 14 % (sept patients sur 49), 12 % (six patients sur 49) et 13 % (six patients sur 48) des patients avaient rechuté dans les groupes à 500, à 1 000 et à 2 000 mg deux fois par jour, respectivement. La CMI de tous les isolats, établie avant le traitement était < 8 mcg/mL. La rechute était presque toujours accompagnée d'une augmentation de la CMI. Le délai médian avant l'obtention d'une première culture négative était de 54, de 41 et de 29 jours dans les groupes à 500, à 1 000 et à 2 000 mg deux fois par jour, respectivement.

Infection disséminée à MAC significative sur le plan clinique :

Parmi les patients qui souffraient de sueurs nocturnes avant le traitement, 84 % d'entre eux ont montré une disparition ou un soulagement de ce symptôme à un moment ou à un autre au cours des 12 semaines du traitement par la clarithromycine aux doses de 500 à 2 000 mg deux fois par jour. De même, 77 % des patients ont signalé la disparition ou la diminution de la fièvre à un moment ou à un autre au cours du traitement. Les taux de réponse des signes cliniques de l'infection à MAC apparaissent au Tableau 25.

Tableau 25 - Taux de réponse des signes cliniques de l'infection à MAC

Disparition de la fièvre			**Disparition des sueurs nocturnes**		
Dose b.i.d. (mg)	% des sujets apyrétiques à un moment ou à un autre	% des sujets apyrétiques ≥ 6 semaines	Dose b.i.d. (mg)	% de disparition à un moment ou à un autre	% de disparition ≥ 6 semaines
500	67	23	500	85	42
1 000	67	12	1 000	70	33
2 000	62	22	2 000	72	36
Gain pondéral > 3 %			**Augmentation du taux d'hémoglobine > 1 g**		
Dose b.i.d. (mg)	% de sujets ayant pris du poids à un moment ou à un autre	% de sujets ayant pris du poids ≥ 6 semaines	Dose b.i.d. (mg)	% de sujets ayant présenté une augmentation à un moment ou à un autre	% de sujets ayant présenté une augmentation ≥ 6 semaines
500	33	14	500	58	26
1 000	26	17	1 000	37	6
2 000	26	12	2 000	62	18
Légende : b.i.d. = deux fois par jour					

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

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

Survie :

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

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

Otite moyenne :

Dans le cadre d'une étude clinique (317) comparative portant sur l'otite moyenne aiguë effectuée aux États-Unis, où l'on a observé des taux significatifs de souches productrices de β-lactamases, la clarithromycine a été comparée à une céphalosporine orale. On a procédé, chez un petit nombre de patients, à des cultures biologiques au moment de la visite de prétraitement. Le Tableau 27 présente les résultats cliniques escomptés en matière de suppression bactérienne et de guérison clinique (c'est-à-dire de réussite clinique). Un résumé des données démographiques et de l'organisation de cette étude, ainsi que deux autres études, apparaît dans le tableau ci-dessous.

Tableau 26 - Résumé des aspects démographiques et méthodologie des études – Études américaines sur l'otite moyenne aiguë
Clarithromycine par rapport à une céphalosporine orale

Nº de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)
317	Phase III, simple insu (à l'insu des chercheurs), répartition aléatoire, multicentrique	Clarithromycine en suspension 7,5 mg/kg/dose (max. 500 mg) b.i.d. Céfaclor en suspension 20 mg/kg (max. 100 mg q.d.) b.i.d. Orale 10 jours	379 patients	Clarithromycine : 3,8 (de 0 à 13 ans) CÉFACLOR : 4,0 (de 0 à 12 ans)
497	Phase III, simple insu (à l'insu des chercheurs), répartition aléatoire, multicentrique	Clarithromycine en suspension 7,5 mg/kg/dose (max. 500 mg) b.i.d. Augmentin en suspension 13,3 mg/kg/dose d'amoxycilline (max. 500 mg) toutes les 8 heures Orale 10 jours	433	Clarithromycine : 3,5 (de 0 à 12 ans) Augmentin : 3,3 (de 0 à 12 ans)

Nº de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)
649	Phase III, simple insu (à l'insu des chercheurs), répartition aléatoire, multicentrique	Clarithromycine en suspension 7,5 mg/kg/dose (max. 500 mg) b.i.d. Augmentin en suspension 13,3 mg/kg/dose d'amoxicilline (max. 500 mg) Orale 10 jours	312	Clarithromycine : 3,1 (de 6 mois à 12 ans) Augmentin : 3,5 (de 6 mois à 12 ans)
Légende : b.i.d. = deux fois par jour; q.d. = une fois par jour				

Tableau 27 - Étude américaine sur l'otite moyenne aiguë - Clarithromycine par rapport à une céphalosporine orale

Pathogène	Résultats relatifs à l'efficacité
S. pneumoniae	Taux de réussite de la clarithromycine, 13/15 (87 %), témoin 4/5
*H. influenzae**	Taux de réussite de la clarithromycine, 10/14 (71 %), témoin 3/4
M. catarrhalis	Taux de réussite de la clarithromycine, 4/5, témoin 1/1
S. pyogenes	Taux de réussite de la clarithromycine, 3/3, témoin 0/1
Résultat global	Taux de réussite de la clarithromycine, 30/37 (81 %), témoin 8/11 (73 %)

* Aucun des isolats de *H. influenzae* obtenus avant le traitement n'était résistant à la clarithromycine; 6 % d'entre eux étaient résistants au produit témoin.

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

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

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

Tableau 28.

Tableau 28 - Deux études américaines sur l'otite moyenne aiguë – Clarithromycine par rapport à une association antibactérien/inhibiteur des β-lactamases

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

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

On doit procéder aux cultures et aux épreuves de sensibilité nécessaires avant d'instaurer le traitement afin de connaître les microorganismes responsables de l'infection ainsi que leur sensibilité à la clarithromycine. Le traitement par la clarithromycine peut être amorcé avant l'obtention des résultats. Cependant, il faudra peut-être modifier le traitement à la réception des résultats ou en l'absence d'une amélioration clinique.

Éradication de *Helicobacter pylori*

Trithérapie : comprimés de clarithromycine/oméprazole/amoxicilline

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

Le résumé de la méthodologie de l'étude se trouve au Tableau 29.

Tableau 29 - Résumé de la méthodologie de l'étude – Efficacité de la clarithromycine – Éradication de *H. pylori* – Trithérapie

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

Les taux de guérison des ulcères et les intervalles de confiance à 95 % correspondants se trouvent au Tableau 30.

Tableau 30 - Taux de guérison des ulcères [IC à 95 %] à la visite de suivi (4 à 6 semaines)

Sous-groupe de patients	Clarithromycine + oméprazole + amoxicilline	Clarithromycine + oméprazole	Valeur 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

Sous-groupe de patients	Clarithromycine + oméprazole + amoxicilline	Clarithromycine + oméprazole	Valeur p
• Un ulcère se définit comme un cratère dont la profondeur est apparente, circonscrit dans la muqueuse duodénale, mesurant de 5 à 25 mm dans sa partie la plus large et recouvert d'un exsudat. • 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 ^{13}C 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 ^{13}C 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 se trouvent au Tableau 31.

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

Tableau 31 - Taux global d'éradication [IC à 95 %] à la visite de suivi (4 à 6 semaines)

	Clarithromycine + oméprazole + amoxicilline	Clarithromycine + oméprazole	Valeur p
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

	Clarithromycine + oméprazole + amoxicilline	Clarithromycine + oméprazole	Valeur p
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

- 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 ^{13}C 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 ^{13}C 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).

<u>Étude internationale contrôlée par placebo, à double insu et à répartition aléatoire</u>

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

<u>Étude ouverte, sans répartition aléatoire et indépendante</u>

Dans une étude ouverte, sans répartition aléatoire et indépendante, des patients présentant une infection à *H. pylori* ont reçu un traitement d'éradication consistant en clarithromycine à 500 mg deux fois par jour en association avec l'amoxicilline à 1 000 mg deux fois par jour et l'oméprazole à 20 mg une fois par jour (groupe A) ou l'oméprazole à 20 mg deux fois par jour (groupe B) pendant sept jours. Chez les patients qui n'avaient pas reçu auparavant un

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

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

* Les marques de commerce mentionnées dans ce document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

Clarithromycine en comprimés à libération prolongée

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

Les taux de guérison clinique et bactériologique ainsi que les intervalles de confiance correspondants pour les sujets évaluables dans le cadre de deux études se trouvent au tableau 33.

Un résumé des données démographiques et de la méthodologie de l'étude est présenté ci-dessous.

Tableau 32 - Résumé des données démographiques et méthodologie de l'étude

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)
Étude pivot : M99-077	Étude multicentrique de phase III, à double insu, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles	Clarithromycine en comprimés à libération prolongée : 2 x 500 mg 1 f.p.j. Lévofloxacine en comprimés : 2 x 250 mg 1 f.p.j. orale 7 jours	299	Clarithromycine : 49 (de 19 à 89 ans) Lévofloxacine : 51,2 (de 18 à 91 ans)
Étude non-pivot : M98-927	Étude multicentrique de phase III, à double insu, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles	Clarithromycine en comprimés à libération immédiate : 1 x 250 mg 2 f.p.j. /clarithromycine en comprimés à libération prolongée : 2 x 500 mg 1 f.p.j. Mésylate de trovafloxacine en	176	Clarithromycine à libération prolongée : 47,6 (de 19 à 81 ans) Clarithromycine à libération immédiate : 49,1 (de 18 à 76 ans)

Nº de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)
		comprimés (mis en gélules) : 1 x 200 mg 1 f.p.j.		Trovafloxacine : 47,3 (de 19 à 80 ans)
		Orale		
		7 jours		
Légende : ; 1 f.p.j. = une fois par jour				

Tableau 33 - Taux de guérison clinique et taux de guérison bactériologique à la visite de vérification de l'efficacité du traitement*

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

[a] Intervalle de confiance binomial exact.
[b] L'évaluation s'est faite 7 jours après le traitement dans l'étude pivot et de 7 à 28 jours après le traitement dans l'étude qui ne constituait pas une étude pivot, à moins que le sujet n'ait subi un échec clinique antérieur.
[c] La valeur p est tirée de la méthode exacte de Fisher qui compare les groupes de traitement.
[d] L'intervalle de confiance binomial est fondé sur une approximation normale.
[e] Comparativement à la lévofloxacine
[f] Comparativement au mésylate de trovafloxacine
* Sujets évaluables sur les plans clinique et bactériologique dans les études sur la pneumonie extrahospitalière

Exacerbations bactériennes aiguës de la bronchite chronique

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

Schéma thérapeutique de 5 jours

Une étude contrôlée à double insu a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la clarithromycine à libération prolongée à 1 000 mg une fois par jour pendant cinq jours dans le traitement des exacerbations bactériennes aiguës de la bronchite chronique (voir le tableau 34).

Tableau 34 - Résumé des données démographiques et méthodologie de l'étude Efficacité de la clarithromycine à libération prolongée dans le traitement des exacerbations bactériennes aiguës de la bronchite chronique – Traitement de 5 jours

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)
472	Étude multicentrique de phase III, à double insu, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles	Clarithromycine à libération prolongée 2 x 500 mg 1 f.p.j. pendant 5 jours Clarithromycine à libération immédiate 500 mg 2 f.p.j. pendant 7 jours Orale	Patients atteints d'exacerbations bactériennes aiguës de bronchite chronique (n = 485)	Clarithromycine à libération prolongée 62,1 (18-93) Clarithromycine à libération immédiate 61,6 (34-88)
Légende : 2 f.p.j. = deux fois par jour; 1 f.p.j. = une fois par jour				

Le taux de guérison bactériologique pour tous les sujets évaluables sur les plans clinique et bactériologique traités par la clarithromycine à libération prolongée dans le cadre de l'étude pivot sur les exacerbations bactériennes aiguës de la bronchite chronique était de 87 %.

Les taux de guérison bactériologique ainsi que les intervalles de confiance correspondants pour les sujets évaluables sur les plans clinique et bactériologique figurent au tableau 35.

Tableau 35 - Taux de guérison bactériologique lors de la visite de vérification de l'efficacité du traitement*

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

[a] Intervalle de confiance binomial exact.
[b] L'évaluation bactériologique s'est faite à l'évaluation 4 (entre les jours 14 et 40 de l'étude), à moins que le sujet n'ait subi un échec bactériologique.
[c] La valeur p est tirée de la méthode exacte de Fisher qui compare les groupes de traitement.
[d] L'intervalle de confiance binomial est fondé sur une approximation de la distribution normale avec une correction de continuité.
* Sujets évaluables sur les plans clinique et bactériologique dans l'étude sur les exacerbations bactériennes aiguës de la bronchite chronique.

	Clarithromycine à libération prolongée n/N (%)	Clarithromycine à libération immédiate n/N (%)
Légende : ; LI = libération immédiate		

Les taux de guérison clinique pour tous les sujets évaluables sur les plans clinique et bactériologique traités par la clarithromycine à libération prolongée dans le cadre de l'étude pivot sur les exacerbations bactériennes aiguës de la bronchite chronique figurent au tableau 36.

Tableau 36 - Taux de guérison clinique associés aux agents pathogènes cibles

Prétraitement – agent pathogène cible	Clarithromycine à libération prolongée	Clarithromycine à libération immédiate	Valeur p[a]
H. influenzae	34/40 (85 %)	34/38 (89 %)	0,738
H. parainfluenzae	23/28 (82 %)	39/43 (91 %)	0,304
M. catarrhalis	24/26 (92 %)	14/18 (78 %)	0,208
S. pneumoniae	14/19 (74 %)	15/20 (75 %)	> 0,999
S. aureus	7/9 (78 %)	10/12 (83 %)	> 0,999
a La valeur p est tirée de la méthode exacte de Fisher qui compare les groupes de traitement Légende : ; LI = libération immédiate			

Les taux de récidive à long terme (3 mois) des exacerbations bactériennes aiguës de la bronchite chronique après un traitement de 5 jours par la clarithromycine à libération prolongée n'ont pas été étudiés dans l'étude pivot.

Schéma thérapeutique de 7 jours

Une étude contrôlée à double insu a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux comprimés à 500 mg de clarithromycine une fois par jour pendant 7 jours dans le traitement des exacerbations bactériennes aiguës de la bronchite chronique (voir le tableau 37).

Tableau 37 - Résumé des données démographiques et méthodologie de l'étude Efficacité de la clarithromycine à libération prolongée dans le traitement des exacerbations bactériennes aiguës de la bronchite chronique – Traitement de 7 jours

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)
756	Étude multicentrique de phase III, à double insu, à	Clarithromycine à libération prolongée 2 x 500 mg 1 f.p.j. pendant 7 jours	Patients atteints d'exacerbations bactériennes aiguës de	54,4 ans (de 14 à 89 ans)

Nº de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)
	répartition aléatoire, avec groupes parallèles	Clarithromycine à libération immédiate 500 mg 2 f.p.j. pendant 7 jours	bronchite chronique (n = 627)	
Légende : 2 f.p.j. = deux fois par jour; 1 f.p.j. = une fois par jour				

Les principaux paramètres d'efficacité évalués dans l'étude 756 étaient le taux de guérison bactériologique, le taux d'éradication des agents pathogènes cibles et le taux de guérison clinique. Les taux de guérison bactériologique et clinique ainsi que les intervalles de confiance correspondants pour les sujets évaluables sur les plans clinique et bactériologique figurent au tableau 38.

Tableau 38 - Taux de guérison bactériologique et clinique à la visite de vérification de l'efficacité du traitement – Étude 756

	Clarithromycine à libération prolongée n/N (%) [IC à 95 %][b]	Clarithromycine à libération immédiate n/N (%) [IC à 95 %][b]	Valeur p[a] [IC à 95 %][c]
Taux de guérison bactériologique[d]	85/99[*] (86 %) [77,4; 92,0]	70/82 (85 %) [75,8; 92,2]	> 0,999 [-9,8; 10,8]
Taux de guérison clinique	83/100 (83 %) [74,2; 89,8]	67/82 (82 %) [71,6; 89,4]	0,847 [-9,9; 12,4]

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

Les taux d'éradication globaux et les intervalles de confiance correspondants, ainsi que les taux d'éradication des agents pathogènes cibles, pour les sujets évaluables sur les plans clinique et bactériologique, figurent au tableau 39.

Tableau 39 - Taux d'éradication des agents pathogènes cibles à la visite de vérification de l'efficacité du traitement – Étude 756

	Clarithromycine à libération prolongée n/N (%) [IC à 95 %][b]	Clarithromycine à libération immédiate n/N (%) [IC à 95 %][b]	Valeur p[a] [IC à 95 %][c]
Taux d'éradication global des agents pathogènes[d]	100/116 (86 %) [78,6; 91,9]	86/98 (88 %) [79,6; 93,5]	0,840 [-10,6; 7,5]
Taux d'éradication[d]			
H. influenzae	22/28 (79 %)	17/22 (77 %)	0,840 [-10,6; 7,5]
M. catarrhalis	22/25* (88 %)	25/26* (96 %)	
S. pneumoniae	22/25 (88 %)	9/11 (82 %)	
H. parainfluenzae	24/26 (92 %)	25/28 (89 %)	
S. aureus	10/12 (83 %)	10/11 (91 %)	

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

14.3 Études de biodisponibilité comparative

APO-CLARITHROMYCIN (comprimés de clarithromycine)

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases, à dose unique, portant sur APO-CLARITHROMYCIN en comprimés à 500 mg (APOTEX INC.) et BIAXIN^{MD} BID en comprimés à 500 mg (Laboratoires Abbott Ltée) a été menée auprès de 24 hommes adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 21 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

CLARITHROMYCINE (1 X 500 MG DE CLARITHROMYCINE) MOYENNE GÉOMÉTRIQUE MOYENNE ARITHMÉTIQUE (% DE CV)				
Paramètre	**Substance à l'étude[1]**	**Substance de référence[2]**	**RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**

CLARITHROMYCINE (1 X 500 MG DE CLARITHROMYCINE) MOYENNE GÉOMÉTRIQUE MOYENNE ARITHMÉTIQUE (% DE CV)				
Paramètre	**Substance à l'étude[1]**	**Substance de référence[2]**	**RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng·h/mL)	11 743 12 193 (29)	12 259 13 168 (39)	95,9	86,5–106,3
ASC_I (ng·h/mL)	12 382 12 852 (29)	12 823 13 745 (39)	96,5	88,0–105,9
C_{max} (ng/mL)	1 676 1 762 (34)	1 638 1 800 (45)	102,6	86,2–122,2
T_{max}[3] (h)	2,33 (0,50-8,00)	2,33 (1,00 –8,00)		
$T_{1/2}$[4] (h)	4,85 (37)	4,97 (28)		

[1] APO-CLARITHROMYCIN (clarithromycine) en comprimés à 500 mg (APOTEX INC.)
[2] BIAXIN^{MD} BID (clarithromycine) en comprimés à 500 mg (Laboratoires Abbott Ltée, Canada)
[3] Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.
[4] Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

APO-CLARITHROMYCIN XL (clarithromycine en comprimés à libération prolongée)

Patients à jeun

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases, à répartition aléatoire, à dose unique et à double insu portant sur APO-CLARITHROMYCIN XL en comprimés à libération prolongée à 500 mg (APOTEX INC.) et BIAXINMD XL en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Laboratoires Abbott Ltée), a été mené auprès de 28 sujets adultes asiatiques masculins à jeun et en bonne santé. Les données de biodisponibilité comparative chez 26 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

CLARITHROMYCINE (1 X 500 MG DE CLARITHROMYCINE) MOYENNE GÉOMÉTRIQUE MOYENNE ARITHMÉTIQUE (% DE CV)

Paramètre	SUBSTANCE À L'ÉTUDE[1]	SUBSTANCE DE RÉFÉRENCE[2]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (ng·h/mL)	17 300,9 18 855,3 (39)	17 996,5 19 547,5 (37)	96,1	83,3–111,0
ASC_I (ng·h/mL)	17 603,6 19 136,5 (38)	18 365,9 19 937,5 (37)	95,8	83,2–110,5
C_{max} (ng/mL)	1 053,6 1 127,6 (39)	1 055,7 1 112,8 (32)	99,8	88,8–112,1
T_{max}[3] (h)	5,50 (1,00–16,00)	9,50 (4,00–15,00)		
$T_{1/2}$[4] (h)	4,64 (15)	4,70 (14)		

[1] APO-CLARITHROMYCIN XL (clarithromycine) en comprimés à libération prolongée à 500 mg (APOTEX INC.)
[2] BIAXIN^{MD} XL (clarithromycine) en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Laboratoires Abbott Ltée, Canada)
[3] Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.
[4] Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Patients nourris avec des aliments riches en gras et en calories

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases, à répartition aléatoire, à dose unique et à double insu portant sur APO-CLARITHROMYCIN XL en comprimés à libération prolongée à 500 mg (APOTEX INC.) et BIAXIN^{MD} XL en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Laboratoires Abbott Ltée), a été mené auprès de 26 sujets adultes asiatiques masculins nourris (repas riche en matières grasses et en calories) et en bonne santé. Les données de biodisponibilité comparative chez 25 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

CLARITHROMYCINE (1 X 500 MG DE CLARITHROMYCINE) MOYENNE GÉOMÉTRIQUE MOYENNE ARITHMÉTIQUE (% DE CV)				
Paramètre	**SUBSTANCE À L'ÉTUDE[1]**	**SUBSTANCE DE RÉFÉRENCE[2]**	**Rapport des moyennes géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng·h/mL)	23 675,0 24 391,4 (24)	23 641,9 24 344,0 (26)	100,1	94,8–105,8
ASC_I (ng·h/mL)	24 051,2 24 772,3 (24)	24 028,3 24 762,4 (26)	100,1	94,7–105,8
C_{max} (ng/mL)	2 184,5 2 285,7 (31)	1 974,6 2 025,4 (24)	110,6	101,3–120,8
T_{max}[3] (h)	4,50 (2,00–7,00)	4,50 (3,00–8,00)		

CLARITHROMYCINE (1 X 500 MG DE CLARITHROMYCINE) MOYENNE GÉOMÉTRIQUE MOYENNE ARITHMÉTIQUE (% DE CV)				
Paramètre	**SUBSTANCE À L'ÉTUDE[1]**	**SUBSTANCE DE RÉFÉRENCE[2]**	**Rapport des moyennes géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
$T_{1/2}$[4] (h)	4,76 (22)	4,81 (26)		
[1] APO-CLARITHROMYCIN XL (clarithromycine) en comprimés à libération prolongée à 500 mg (APOTEX INC.) [2] BIAXIN[MD] XL (clarithromycine) en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Laboratoires Abbott Ltée, Canada) [3] Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement. [4] Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.				

Biodisponibilité relative de la clarithromycine en comprimés à libération prolongée et de la comprimés de clarithromycine enrobés

Dans le cadre d'études pharmacocinétiques à l'état d'équilibre, le nouveau comprimé de clarithromycine à libération prolongée à 500 mg a été comparé aux comprimés pelliculés standards (à libération immédiate) de clarithromycine à 250 et à 500 mg.

Durant la première étude, les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine ont été évalués chez 30 sujets en bonne santé qui n'étaient pas à jeun (repas moyennement riche en lipides) et avaient reçu soit de la clarithromycine en comprimés à libération prolongée (2 x 500 mg une fois par jour), soit de la comprimés de clarithromycine pelliculés à libération immédiate (500 mg deux fois par jour). Les paramètres pharmacocinétiques et de biodisponibilité de la clarithromycine sont résumés au Tableau 40.

Tableau 40 - Biodisponibilité comparative de la clarithromycine à l'état d'équilibre – Comparaison entre trois lots de clarithromycine à 500 mg (comprimés à libération prolongée) et la clarithromycine à 500 mg (comprimés à libération immédiate) chez des sujets nourris (repas moyennement riche en lipides)

Paramètre	**Moyenne arithmétique (CV en %)**				**Biodisponibilité relative**	
	Comprimé à libération prolongée Schéma A	**Comprimé à libération prolongée Schéma B**	**Comprimé à libération prolongée Schéma C**	**Comprimé à libération immédiate Schéma D**	**Estimation ponctuelle (%)+**	**Intervalle de confiance***
ASC_T (mcg·h/mL)	42,2 (30)	44,9 (34)	42,1 (31)	46,1 (30)	A p/r à D : 92,1 B p/r à D : 96,2	85,4-99,4 89,1-103,8 83,7-97,5

Paramètre	Moyenne arithmétique (CV en %)				Biodisponibilité relative	
	Comprimé à libération prolongée Schéma A	Comprimé à libération prolongée Schéma B	Comprimé à libération prolongée Schéma C	Comprimé à libération immédiate Schéma D	Estimation ponctuelle (%)+	Intervalle de confiance*
					C p/r à D : 90,3	
C_{max} (mcg/mL)	2,81 (37)	2,78 (34)	2,59 (27)	3,51 (28)	A p/r à D : 79,2 B p/r à D : 77,2 C p/r à D : 72,9	71,8-87,3 70,0-85,1 66,1-80,4
C_{min} (mcg/mL)	0,83 (41)	0,83 (53)	0,76 (49)	0,91 (43)	A p/r à D : 94,3 B p/r à D : 86,0 C p/r à D : 79,0	75,9-117,3 69,1-106,9 63,5-98,2
T_{max} (h)	6,5 (61)	5,5 (63)	7,8 (51)	2,1 (28)	–	–
IF (%)	113 (26)	107 (27)	108 (26)	138 (18)	–	–

Schéma A = 2 comprimés à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, lot 1, chaque matin pendant 5 jours.
Schéma B = 2 comprimés à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, lot 2, chaque matin pendant 5 jours.
Schéma C = 2 comprimés à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, lot 3, chaque matin pendant 5 jours.
Schéma D = 1 comprimé pelliculé à 500 mg de clarithromycine à libération immédiate, toutes les 12 heures pendant 5 jours.
+ Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes.
* Intervalles de confiance à 90 % pour l'ASC_T; intervalles de confiance à 95 % pour la C_{max} et la C_{min}.
Légende : IF = Indice de fluctuation

Les résultats de cette étude à doses multiples montraient qu'à l'état d'équilibre, chez des sujets qui ne sont pas à jeun, les 3 lots de comprimés à libération prolongée ont répondu aux exigences de biodisponibilité en ce qui a trait à l'ASC_T. Les valeurs significativement plus basses des C_{max} et plus longues des T_{max} de la clarithromycine laissent supposer qu'on a obtenu une libération prolongée de clarithromycine *in vivo* avec la préparation à l'essai. Les valeurs significativement plus basses de l'indice de fluctuation indiquent que les concentrations plasmatiques de clarithromycine fluctuaient moins dans le cas des comprimés à libération prolongée que dans celui des comprimés à libération immédiate.

Durant la deuxième étude, les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine ont été évalués chez 32 sujets en bonne santé non à jeun (repas moyennement riche en lipides) qui avaient reçu soit de la clarithromycine en comprimés à libération prolongée (500 mg une fois par jour), soit de la comprimés de clarithromycine pelliculés à libération immédiate (250 mg deux fois par jour).

Les paramètres pharmacocinétiques et de biodisponibilité de la clarithromycine sont résumés au **Tableau 41.**

Tableau 41 - Biodisponibilité comparative de la clarithromycine à l'état d'équilibre – Comparaison entre trois lots de clarithromycine à 500 mg (comprimés à libération prolongée) et la clarithromycine à 250 mg (comprimés à libération immédiate) chez des sujets nourris (repas moyennement riche en lipides)

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

Schéma A = 1 comprimé à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, chaque matin pendant 5 jours.
Schéma B = 1 comprimé pelliculé à 250 mg de clarithromycine à libération immédiate, toutes les 12 heures pendant 5 jours.
+ Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes.
* Intervalles de confiance à 90 % pour l'ASC_T; intervalles de confiance à 95 % pour la C_{max} et la C_{min}.
Légende : IF = Indice de fluctuation

Les résultats de cette étude à doses multiples montrent que le comprimé à libération prolongée n'était pas significativement différent du comprimé pelliculé à 250 mg en ce qui a trait à l'ASC_T. Les valeurs significativement plus basses des C_{max} et plus longues des T_{max} de la clarithromycine laissent supposer qu'on a obtenu une libération prolongée de clarithromycine *in vivo* avec la préparation à l'essai. Les valeurs significativement plus basses de l'indice de fluctuation indiquent que les concentrations plasmatiques de clarithromycine fluctuaient moins dans le cas des comprimés à libération prolongée que dans celui des comprimés à libération immédiate.

Durant la troisième étude, les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine chez 32 sujets en bonne santé ayant reçu des comprimés à libération prolongée (2 x 500 mg) une fois par jour à jeun ou non (repas riche en lipides) ont été évalués. Les paramètres pharmacocinétiques et de biodisponibilité de la clarithromycine sont résumés au **Tableau 42**.

Tableau 42 - Effet de la nourriture sur la biodisponibilité à l'état d'équilibre de la clarithromycine – Comparaison de la clarithromycine à 500 mg (comprimés à libération prolongée) entre des sujets à jeun et des sujets nourris (repas riche en lipides)

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

Schéma A = 2 comprimés à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, administrés à jeun chaque matin pendant 5 jours.
Schéma B = 2 comprimés à 500 mg de clarithromycine à libération prolongée, administrés non à jeun chaque matin pendant 5 jours.
+ Antilogarithme de la différence (schéma expérimental moins schéma de référence) des moyennes des moindres carrés pour les logarithmes.
* Intervalles de confiance à 90 % pour l'ASC_T; intervalles de confiance à 95 % pour la C_{max} et la C_{min}.
Légende : IF = Indice de fluctuation

Les résultats de cette étude à doses multiples montrent que les valeurs centrales de la C_{max} et de l'ASC_T de la clarithromycine en comprimés à libération prolongée administrés à jeun étaient d'environ 41 % et de 30 % inférieures, respectivement, à celles de la même préparation prise après un repas riche en lipides. Les C_{min} de la clarithromycine étaient semblables dans les cas où la préparation à libération prolongée était administrée à jeun ou non.

15 MICROBIOLOGIE

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

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

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

influenzae, mais elle est de quatre à sept fois moins active que la clarithromycine contre les isolats du complexe *Mycobacterium avium* (MAC). On ne connaît pas l'importance clinique de cette activité contre le complexe *Mycobacterium avium*.

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

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

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

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

La clarithromycine s'est avérée active contre la plupart des souches des microorganismes suivants, tant *in vitro* qu'en présence d'infections cliniques (voir 1 INDICATIONS).

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

Les données *in vitro* qui suivent sont disponibles, mais leur portée clinique est inconnue. La clarithromycine fait preuve d'activité *in vitro* contre la plupart des souches des microorganismes mentionnés ci-dessous; toutefois, son innocuité et son efficacité dans le traitement d'infections cliniques causées par ces microorganismes n'ont pas été établies dans le cadre d'études cliniques adéquates et rigoureusement contrôlées (Voir 15 MICROBIOLOGIE, tableaux 43-45 ci-dessous) :

Microorganismes gram-positifs aérobies	Microorganismes gram-négatifs aérobies	Microorganismes gram-positifs anaérobies	Microorganismes gram-négatifs anaérobies	*Campylobacter*
Streptococcus agalactiae *Streptocoques du groupe viridans*	*Bordetella pertussis* *Pasteurella multocida*	*Clostridium perfringens* *Propionibacterium acnes*	*Bacteroides melaninogenicus*	*Campylobacter jejuni*

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

Microorganismes	Nombres de souches	Pourcentage cumulatif de 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
Gram positifs													
Staphylococcus aureus (résistantes à la méthicilline)	25	–	4	4	8	8	12	12	12	12	12	12	100
Staphylococcus aureus (sensibles à la méthicilline)	126	–	20	75	84	86	87	87	87	88	88	88	100
Toutes *Staphylococcus aureus*	151	–	17	63	72	73	74	74	74	75	75	75	100
Staphylococcus epidermidis	59	–	18	37	42	44	45	47	50	50	54	54	100
Autres souches *Staphylococcus* à coagulase négative	27	–	14	44	44	48	48	48	55	55	59	59	100
Streptococcus pyogenes (GrA)	48	89	91	93	97	97	97	100	–	–	–		–
Enterococcus	97	1	4	8	25	59	61	63	63	64	64	68	100
Streptococcus pneumoniae	26	38	84	84	84	100	–	–	–	–	–	–	–
Streptococcus agalactiae (GrB)	41	95	95	95	95	95	97	100	–	–	–	–	–
Streptococcus viridans	15	86	86	86	93	93	93	93	93	93	93	93	100

Microorganismes	Nombres de souches	Pourcentage cumulatif de 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
Autres souches *Streptococcus β-hémolytiques*	19	78	78	78	84	84	84	89	89	94	94	94	100
Espèces Corynebacterium	11	27	45	54	63	63	63	81	81	90	100	–	–
Listeria monocytogenes	7	28	100	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Gram négatifs													
Neisseria gonorrhoeae	39	23	35	64	100	–	–	–	–	–	–	–	–
Haemophilus influenzae	56	3	3	3	7	16	37	80	100	–	–	–	–
Neisseria meningitides	6	–	33	50	83	100	–	–	–	–	–	–	–
Espèces Campylobacter	30	–	10	10	43	80	93	100	–	–	–	–	–

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

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

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

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

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

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

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

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

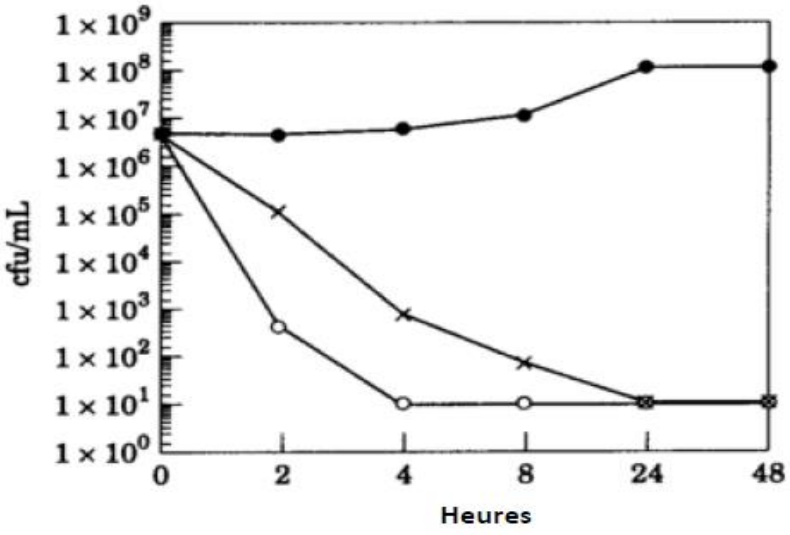


Figure 6 : Cinétique de la destruction de la souche 2597 de *H. pylori* par la clarithromycine et son métabolite, la 14-OH-clarithromycine, à 8 CMI et au pH de 8,0. On a inoculé dans un ballon des bactéries de cette souche en vue de produire un inoculum de départ de 106 unités formant colonies (ufc)/mL environ. On a ensuite incubé le ballon dans une bonbonne dans des conditions anaérobies en présence de CampyPak® et on a agité doucement le tout à une température de 37 °C. On a fait le compte des colonies à 0, à 2, à 4, à 8, à 24 et à 48 h dans une solution physiologique après 72 h d'incubation. ● aucun antimicrobien; O = clarithromycine (0,12 mg/L); x = 14-OH-clarithromycine (0,24 mg/L)

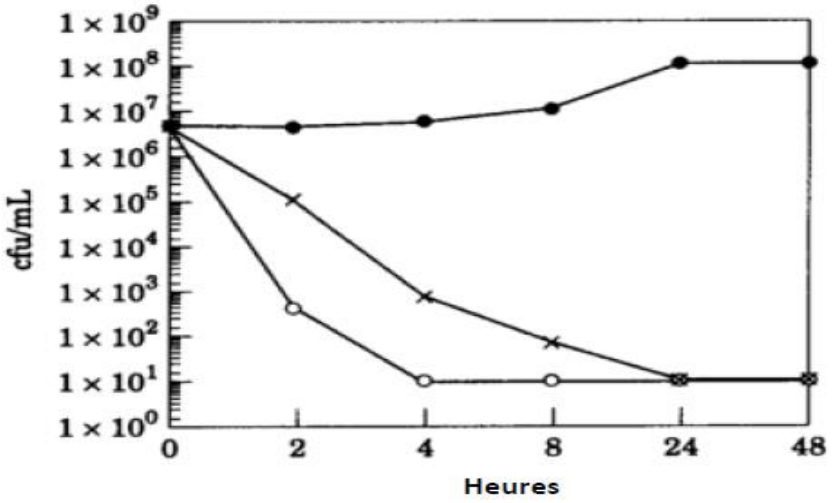


Figure 7 : Cinétique de la destruction de la souche 2597 de *H. pylori* par la clarithromycine et l'amoxicilline au pH de 6,5. On a fait le compte des colonies à 0, à 2, à 4, à 8, à 24 et à 48 h dans une solution physiologique après 72 h d'incubation. ● = aucun antimicrobien; O = clarithromycine (3 mg/L); ■ = amoxicilline (3 mg/mL).

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

Épreuves de dilution

On a recours à des méthodes quantitatives pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) d'un antimicrobien. Ces CMI permettent de connaître de façon approximative la sensibilité d'une bactérie à un antimicrobien. Il convient de déterminer les CMI à l'aide d'une méthode normalisée. Les méthodes normalisées se fondent sur la méthode par dilution[43] (bouillon de culture ou gélose) ou sur une méthode équivalente utilisant un inoculum et de la clarithromycine en poudre à des concentrations normalisées.

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

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

	Diamètre de la zone (mm)	Corrélation avec la CMI appropriée (mg/L)
Sensible	≥ 18	≤ 2
Limite*	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-A644 et M100-S845.

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

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

	Diamètre de la zone (mm)	Corrélation avec la CMI appropriée (mg/L)
Sensible	≥ 13	≤ 8
Limite*	11 à 12	16
Résistant	≤ 10	≥ 32

* Indique que les résultats de l'antibiogramme sont équivoques; par conséquent, il peut être indiqué de procéder à l'épreuve de dilution.
Nota : D'après les lignes directrices révisées (1997 et 1998) du NCCLS, le diamètre de la zone et la CMI reflètent l'activité de la molécule mère et du métabolite 14-OH.

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

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

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

Épreuves de diffusion

Les méthodes quantitatives qui demandent la mesure du diamètre de la zone d'inhibition permettent également de connaître de façon approximative la sensibilité d'une bactérie à un antimicrobien. Une telle méthode normalisée[44] demande l'utilisation d'un inoculum à concentrations normalisées. On utilise alors des disques de papier imprégnés de clarithromycine à 15 mcg pour évaluer la sensibilité du microorganisme à la clarithromycine.

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

Épreuves de dilution normalisées

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

Tableau 48 - CMI de la poudre de clarithromycine standard

Microorganismes		CMI (mcg/mL)
S. aureus	ATCC 29213	0,12 à 0,5
H. influenzae	ATCC 49247	4 à 16

Épreuves de diffusion normalisées

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

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

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

Activité in vitro de la clarithromycine contre les mycobactéries

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

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

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

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

<u>Épreuves de sensibilité pour le complexe Mycobacterium avium (MAC)</u>

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

Activité in vitro de la clarithromycine contre Helicobacter pylori

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

Épreuves de sensibilité pour *Helicobacter pylori*

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

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

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

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

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Comprimés de clarithromycine

On a étudié la toxicité aiguë de la clarithromycine administrée par différentes voies chez la souris et le rat. La dose létale médiane par voie orale variait entre 2,7 et > 5,0 g/kg. On n'a pas observé de différence marquée entre les sexes pour ce qui est de la toxicité aiguë (Tableau 51).

Tableau 51 - DL_{50} aiguës après l'administration de clarithromycine

Espèces	Sexe	Voie	DL_{50} (g/kg)
Souris	M	p.o.	2,74
	F	p.o.	2,7
	M	s.c.	> 5,0
	F	s.c.	> 5,0
	M	i.p.	1,03
	F	i.p.	0,85
	M	i.v.	0,17
	F	i.v.	0,2
Rats	M	p.o.	3,47
	F	p.o.	2,7
	M	s.c.	> 5,0
	F	s.c.	> 5,0
	M	i.p.	6,69
	F	i.p.	7,58
Légende : i.p. = intrapéritonéale; i.v. = intraveineuse; p.o. = orale; s.c. = sous-cutanée			

Les principaux signes d'intoxication sont les suivants : ralentissement des activités, du comportement, du gain pondéral et de la fréquence respiratoire ainsi que sédation. L'action émétique de la clarithromycine a empêché l'établissement de la dose létale chez le chien.

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

Toxicité subaiguë

Comprimés de clarithromycine

On a effectué des études chez le rat, le chien et le singe auxquels on a administré de la

clarithromycine par voie orale. La durée de l'administration variait de 14 à 42 jours.

Rats

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

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

Chien

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

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

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

Singe

Des singes ont reçu, toujours par voie orale, des doses de 0, de 25, de 100 ou de 400 mg/kg/jour pendant un mois. Deux des 10 animaux qui ont reçu la dose la plus élevée sont

décédés. On a noté un ptyalisme à toutes les doses. On n'a observé aucun autre effet indésirable chez les animaux ayant reçu 25 mg/kg/jour.

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

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

Toxicité chronique

Comprimés de clarithromycine

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

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

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

décès. Aux doses élevées, le poids corporel et la consommation de nourriture ont baissé, mais sont revenus à la normale pendant la période de récupération.

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

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

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

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

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

signes cliniques observés durant la phase d'administration de l'étude étaient limités aux deux doses les plus élevées et comprenaient les vomissements et les signes oculaires. La consommation de nourriture et d'eau avait baissé chez les chiens qui recevaient 20 et 100 mg/kg/jour.

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

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

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

Cancérogénicité :

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

<u>Mutagénicité</u>

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

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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

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

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

Études de toxicologie spéciales :

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

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

Chez le chien, l'augmentation de l'ALT (SGPT) survient à 100 mg/kg/jour, tandis que, chez le rat Wistar, on a observé une hausse similaire des enzymes à 200 mg/kg/jour. Les lésions morphologiques liées à une consommation à long terme de clarithromycine (jusqu'à six mois) ne différaient pas des changements réversibles observés dans des études antérieures chez le

rat, le chien et le singe. Les doses mentionnées sont de nombreuses fois supérieures à la gamme thérapeutique recommandée chez l'être humain, qui est de 8 à 10 mg/kg/jour.

Toxicité oculaire

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

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

Ototoxicité

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. BIAXIN BID[MD] (clarithromycine en comprimés, 250 mg et 500 mg), BIAXIN[MD] (suspension buvable, 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL), numéro de contrôle de la présentation 288756, Monographie de produit, BGP Pharma ULC. (17 décembre 2024)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

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

[Pr]APO-CLARITHROMYCIN

Comprimés de clarithromycine

Lisez attentivement ce dépliant avant de commencer à utiliser **APO-CLARITHROMYCIN** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme le dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur le médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-CLARITHROMYCIN.**

.

Mises en garde et précautions importantes

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

Pourquoi APO-CLARITHROMYCIN est-il utilisé?

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

- Il est utilisé avec d'autres médicaments pour éliminer une bactérie appelée *Helicobacter pylori (H. pylori)*. Ce faisant, on peut éviter la réapparition d'ulcères duodénaux. Les ulcères duodénaux sont des lésions dans la partie supérieure de l'intestin grêle.

- APO-CLARITHROMYCIN peut également être utilisée pour prévenir et pour traiter l'infection à MAC chez les patients infectés par le VIH. L'acronyme « MAC », signifie complexe *Mycobacterium avium*, les bactéries qui causent ce type d'infection.

Les agents antibactériens comme APO-CLARITHROMYCIN traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne sont pas efficaces pour traiter les infections virales comme le rhume. Même

si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, vous devez prendre APO-CLARITHROMYCIN exactement comme il vous a été prescrit. Le mauvais usage ou la surutilisation d'APO-CLARITHROMYCIN pourrait entraîner la prolifération de bactéries qui ne seront pas éliminées par APO-CLARITHROMYCIN (résistance). Ceci signifie qu'APO-CLARITHROMYCIN pourrait ne pas fonctionner pour vous la prochaine fois. Ne partagez pas votre médicament.

Comment APO-CLARITHROMYCIN agit-il?

APO-CLARITHROMYCIN est un antibiotique qui tue des bactéries dans votre corps.

Quels sont les ingrédients d'APO-CLARITHROMYCIN?

Ingrédients médicinaux : Clarithromycine

Ingrédients non médicinaux : Acide stéarique, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, jaune D&C nº 10, jaune soleil (250 mg seulement), polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les formes posologiques d'APO-CLARITHROMYCIN sont les suivantes :

Comprimés à 250 mg et 500 mg.

N'utilisez pas APO-CLARITHROMYCINdans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à la clarithromycine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition d'APO-CLARITHROMYCIN.
- Vous êtes allergique à un autre médicament appelé érythromycine ou à tout autre médicament appartenant à une classe d'antibiotiques appelés macrolides (comme l'azithromycine ou la télithromycine).
- Vous prenez un des médicaments suivants :
    - 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) ; ivabradine (pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable).
    - Le pimozide, l'ergotamine, la dihydroergotamine et la colchicine peuvent interagir avec APO-CLARITHROMYCIN, provoquant possiblement des battements de cœur irréguliers. Certains cas ont été fatals.
- Vous avez présenté des problèmes de foie après avoir pris APO-CLARITHROMYCIN, ou tout autre médicament contenant de la clarithromycine, par le passé.
- Vous êtes atteint d'insuffisance hépatique grave ainsi que de troubles rénaux.

- Vous avez des antécédents de troubles cardiaques ou d'irrégularité du rythme cardiaque comme arythmie, allongement de l'intervalle QT ou torsades de pointes.
- Vous présentez un faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) ou un faible taux de magnésium dans le sang (hypomagnésémie).

Pour prévenir les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser le produit, adressez-vous à votre professionnel de la santé avant d'utiliser APO-CLARITHROMYCIN. Informez votre professionnel de la santé de votre état de santé actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment si :

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

CLARITHROMYCIN en raison du grave risque d'effets sur votre cerveau et votre moelle épinière.
- Vous prenez APO-CLARITHROMYCIN et des médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins tels que le dabigatran, le rivaroxaban, l'apixaban et l'endoxaban, en particulier si votre professionnel de santé vous a dit que vous aviez un risque élevé de saignement.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

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

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines :
Si vous vous sentez étourdi, confus ou désorienté pendant la prise d'APO-CLARITHROMYCIN, ne conduisez pas et n'opérez pas de machines.

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

Les médicaments suivants peuvent interagir avec APO-CLARITHROMYCIN :

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

- Atazanavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, névirapine, éfavirenz, étravirine, zidovudine (pour traiter le VIH).
- Atorvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine, lomitapide (pour abaisser les taux de cholestérol).
- Bromocriptine (pour traiter les problèmes d'hypophyse et la maladie de Parkinson).
- Carbamazépine (pour traiter les crises épileptiques, la névralgie ou la dépression bipolaire).
- Cilostazol, digoxine, quinidine, disopyramide, warfarine/acénocoumarol, ticagrélor (pour traiter les maladies des vaisseaux sanguins et du cœur).
- Colchicine (pour traiter la goutte).
- Cyclosporine (pour traiter le psoriasis ou l'arthrite rhumatoïde et après une greffe d'organe).
- Dompéridone (pour traiter les troubles gastro-intestinaux).
- Ergotamine, dihydroergotamine (souvent utilisé pour traiter les migraines).
- Fluconazole, itraconazole (pour traiter les infections fongiques).
- Hydroxychloroquine, chloroquine (utilisés pour traiter des affections telles que la polyarthrite rhumatoïde, ou pour traiter ou prévenir le paludisme)
- Insuline, natéglinide, pioglitazone, répaglinide, rosiglitazone (pour traiter le diabète).
- Ivabradine (utilisée pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable).
- Lansoprazole, oméprazole (inhibiteurs de la pompe à protons pour traiter les brûlements d'estomac et le reflux).
- Corticostéroïdes (par exemple, méthylprednisolone, un anti-inflammatoire).
- Phénytoïne, acide valproïque (pour traiter les crises convulsives et l'épilepsie).
- Rifabutine, rifampine (pour traiter les infections).
- Rivaroxaban, apixaban, endoxaban (pour prévenir les caillots sanguins).
- Sildénafil, tadalafil, vardénafil (pour traiter la dysfonction érectile).
- Millepertuis (pour traiter la dépression).
- Tacrolimus (utilisé après une greffe d'organe).
- Théophylline (pour traiter l'asthme et autres troubles pulmonaires).
- Toltérodine (pour traiter une vessie hyperactive).
- Vinblastine, ibrutinib (pour traiter le cancer).

Comment prendre APO-CLARITHROMYCIN :

- Prenez-le exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- Votre professionnel de la santé vous dira quelle quantité d'APO-CLARITHROMYCIN vous devez prendre et à quel moment vous devez le faire.
- La quantité prescrite dépendra de l'affection dont vous êtes atteint.
- Vous pouvez prendre APO-CLARITHROMYCIN sans égard aux repas.

Dose habituelle :

<u>Pour les infections des voies respiratoires (comme la pneumonie, la bronchite et les infections</u>

des sinus et de la gorge) et les infections cutanées :

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

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

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

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

La posologie habituelle d'APO-CLARITHROMYCIN est de 500 mg toutes les 12 heures. Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devrez poursuivre votre traitement par d'APO-CLARITHROMYCIN.

Surdose :

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

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

Dose oubliée :

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

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

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

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- douleur abdominale
- dysgueusie

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments 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, fièvre, enflure, difficulté à respirer, sensation ébrieuse/ étourdissements, enflure de la langue ou la gorge, rougeurs de la peau qui est chaude au toucher ou respiration sifflante.			✓
Colite à Clostridium difficile (inflammation de l'intestin) : diarrhée grave (selles très liquides ou qui contiennent du sang), accompagnée ou non de fièvre ou de douleur ou sensibilité abdominale.		✓	
Irrégularité du rythme cardiaque			✓
Myasthénie grave : faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mâcher et à avaler, troubles			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
respiratoires.			
Hépatite (inflammation du foie) : douleur abdominale, nausée, vomissement, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée.			✓

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez 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.

Conservation :

Conservez le médicament entre 15 °C et 30 °C dans un contenant hermétique, à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser passé la date de péremption.

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

Si vous voulez de plus amples renseignements à propos d'APO-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); le site Web du fabricant (http://www.apotex.com/ca/fr/products), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par : Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 22 juillet 2025

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

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

[Pr]APO-CLARITHROMYCIN XL

Clarithromycine en comprimés à libération prolongée

Lisez attentivement ce dépliant avant de commencer à utiliser **APO-CLARITHROMYCIN XL** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-CLARITHROMYCIN XL**.

Mises en garde et précautions importantes

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

Pourquoi APO-APO-CLARITHROMYCIN XL est-il utilisé?

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

L'efficacité et l'innocuité d'APO-CLARITHROMYCIN XL pour le traitement d'autres infections pour lesquelles APO-CLARITHROMYCIN est approuvé n'ont pas été établies.

Les agents antibactériens comme APO-CLARITHROMYCIN XL traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne sont pas efficaces pour traiter les infections virales comme le rhume. Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, vous devez prendre APO-CLARITHROMYCIN XL exactement comme il vous a été prescrit. L'utilisation abusive ou inappropriée d'APO-CLARITHROMYCIN XL peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par APO-CLARITHROMYCIN XL (résistance), ce qui signifie qu'APO-

CLARITHROMYCIN XL pourrait ne pas être efficace pour vous à l'avenir. Ne partagez pas votre médicament.

Comment APO-CLARITHROMYCIN XL agit-il?

APO-CLARITHROMYCIN XL est un antibiotique qui tue des bactéries dans votre corps.

Quels sont les ingrédients d'APO-CLARITHROMYCIN XL?

Ingrédients médicinaux : Clarithromycine.

Ingrédients non médicinaux : Bitartrate de potassium, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, laque d'aluminium jaune D&C n^{o} 10, polyéthylèneglycol, sorbitol cristallin et stéarate de magnésium.

Les formes posologiques d'APO-CLARITHROMYCIN XL sont les suivantes :

Comprimés à libération prolongée 500 mg

N'utilisez pas APO-CLARITHROMYCIN XL dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à la clarithromycine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition d'APO-CLARITHROMYCIN XL.
- Vous êtes allergique à un autre médicament appelé érythromycine ou à tout autre médicament appartenant à une classe d'antibiotiques appelés macrolides (comme l'azithromycine ou la télithromycine).
- Vous prenez un des médicaments suivants :
  - L'ergotamine, la dihydroergotamine (pour traiter la migraine); la lovastatine, la simvastatine, le lomitapide (pour abaisser le cholestérol); le ticagrélor (pour traiter les maladies cardiovasculaires); le saquinavir (pour traiter l'infection par le VIH); le midazolam oral (pour traiter les troubles du sommeil ou l'agitation); le pimozide (pour traiter la schizophrénie); la colchicine (pour traiter la goutte); la dompéridone (pour les troubles gastro-intestinaux).
  - Le pimozide, l'ergotamine, la dihydroergotamine et la colchicine peuvent interagir avec APO-CLARITHROMYCIN XL, provoquant possiblement des battements de cœur irréguliers. Certains cas ont été fatals.
- Vous avez présenté des problèmes de foie après avoir pris APO-CLARITHROMYCIN XL, ou tout autre médicament contenant de la clarithromycine, par le passé.
- Vous êtes atteint d'insuffisance hépatique grave ainsi que de troubles rénaux.
- Vous avez des antécédents de troubles cardiaques ou d'irrégularité du rythme cardiaque, comme arythmie, prolongation de l'intervalle QT ou torsades de pointes.
- Vous présentez un faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) ou un faible taux de magnésium dans le sang (hypomagnésémie).

Pour prévenir les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser le produit, adressez-vous à votre professionnel de la santé avant d'utiliser APO-CLARITHROMYCIN XL. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous avez actuellement des problèmes de santé ou vous en avez eu dans le passé.
- Vous avez actuellement une diarrhée grave ou si vous en présentez une à l'avenir, car elle peut être un signe d'une maladie plus grave.
- Vous avez des problèmes de rein.
- Vous avez des problèmes de foie.
- Vous prenez des médicaments appelés digoxine (pour traiter l'insuffisance cardiaque); atorvastatine ou pravastatine (pour abaisser le taux de cholestérol); ou midazolam (un sédatif).
- Vous prenez un médicament appelé quétiapine (pour traiter la schizophrénie et la dépression bipolaire). Des réactions graves et pouvant mettre la vie du patient en danger se sont produites chez des personnes qui prenaient de la clarithromycine et de la quétiapine, incluant le syndrome malin des neuroleptiques (fièvre, rigidité musculaire, étourdissements, évanouissement et altération de l'état mental). Votre professionnel de la santé déterminera si vous pouvez prendre ce médicament.
- Vous êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments, à des colorants ou à des agents de conservation.
- Vous êtes enceinte, vous essayez de devenir enceinte, ou croyez que vous pourriez être enceinte.
- Vous allaitez ou vous prévoyez allaiter. La APO-CLARITHROMYCIN XL passe dans le lait maternel et peut être nocive pour votre bébé.
- Vous êtes atteint d'une affection appelée myasthénie grave, une maladie chronique qui provoque un affaiblissement des muscles. APO-CLARITHROMYCIN XL pourrait aggraver la myasthénie grave.
- Vous prenez APO-CLARITHROMYCIN XL et des antidiabétiques oraux (comme le gliclazide ou le glyburide) avec ou sans insuline, car il pourrait s'ensuivre une importante baisse de votre glycémie (hypoglycémie). Discutez avec votre professionnel de la santé de la marche à suivre pour surveiller les taux de sucre dans votre sang (glycémie).
- Vous prenez de la warfarine, car APO-CLARITHROMYCIN XL est associé à un risque de saignements graves.
- Vous prenez du triazolam, de l'alprazolam ou d'autres benzodiazépines (midazolam). Ces médicaments devraient être utilisés avec circonspection avec APO-CLARITHROMYCIN XL en raison du grave risque d'effets sur votre cerveau et votre moelle épinière.
- Vous prenez APO-CLARITHROMYCIN XL et d'autres médicaments pour prévenir les caillots sanguins, comme le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, surtout si votre professionnel de la santé vous a dit que vous présentez un risque élevé de saignements.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

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

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines :
Si vous vous sentez étourdi, confus ou désorienté pendant la prise d'APO-CLARITHROMYCIN XL, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines.

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

Les médicaments suivants peuvent interagir avec APO-CLARITHROMYCIN XL :

- Alfentanil (utilisé en cours d'intervention chirurgicale).
- Alprazolam, hexobarbital, phénobarbital, midazolam, triazolam (sédatifs).
- Amlodipine, diltiazem, vérapamil (inhibiteurs calciques souvent utilisés pour abaisser la tension artérielle).
- Aripiprazole, pimozide, quétiapine, rispéridone (pour traiter la schizophrénie, la dépression bipolaire).
- Atazanavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, névirapine, éfavirenz, étravirine, zidovudine (pour traiter l'infection par le VIH).
- Atorvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine, lomitapide (pour abaisser les taux de cholestérol).
- Bromocriptine (pour traiter les problèmes d'hypophyse et la maladie de Parkinson).

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

Comment prendre APO-CLARITHROMYCIN XL :

- Prenez APO-CLARITHROMYCIN XL avec de la nourriture.
- Avalez le comprimé APO-CLARITHROMYCIN XL entier avec un verre d'eau.
- Vous ne devez pas briser, mâcher, ni écraser les comprimés.

Posologie habituelle :

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

Surdose :

Les symptômes d'une surdose d'APO-CLARITHROMYCIN XL sont : douleur abdominale, vomissements, nausées et diarrhée.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-CLARITHROMYCIN XL, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des

urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

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

Les effets secondaires possibles d'APO-CLARITHROMYCIN XL ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous présentez un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

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

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments 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, fièvre, enflure, difficulté à respirer,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
sensation ébrieuse/étourdissements, enflure de la langue ou la gorge, rougeurs de la peau qui est chaude au toucher ou respiration sifflante.			
Colite à Clostridium difficile (inflammation de l'intestin) : diarrhée grave (selles très liquides ou qui contiennent du sang), accompagnée ou non de fièvre ou de douleur ou sensibilité abdominale.		✓	
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, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée.			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités 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.

Conservation :

Conservez le médicament entre 15 °C et 30 °C dans un contenant hermétique, à l'abri de la lumière. Ne l'utilisez pas après la date de péremption.

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

Pour de plus amples renseignements au sujet d'APO-CLARITHROMYCIN XL :

- 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); le site Web du fabricant (http://www.apotex.com/ca/fr/products), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par : Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 22 juillet 2025