

Dénomination:

BICLAR® UNO 500  
BICLAR® 500 FORTE  
BICLAR® 250  
BICLAR® 125  
BICLAR® I.V.  
(clarithromycine)

Composition:

BICLAR UNO 500

Clarithromycinum 500 mg - Ac. citricum - Natrii alginas - Natrii calc. alginas - Lactosum - Polyvidonum - Talcum - Ac. stearic. - Magnesii stearas - Hypromellosum - Polyethyleneglycolum - Titanii dioxidum - Ac. sorbic. - Quinolin. Alum. lacca - Pro tablet. compres. una  
BICLAR 500 FORTE  
Clarithromycinum 500 mg - Natrii croscarmellosum - Cellulosum - Silic. oxid. - Polyvidonum - Ac. stearic. - Magnesii stearas - Talcum - Hypromellosum - Propylenumglycolum - Sorbitan. monooleas - Hydroxypropyl cellulolum - Titanii dioxidum - Vanillinum - Sorbic. acid. - Quinolin. flav. lacca - Pro tablet. compres. una obducta.

BICLAR 250

Clarithromycinum 250 mg - Croscarmellos. - Amylum pregelat. - Cellulos. microcrist. - Silic. oxid. - Polyvidonum - Acid. stearic. - Magnesii stearas. - Talc. - Flav. quinolein. pro tablet compres. una - Hypromellos.- Propylenglycol. - Sorbitan. monooleas - Hydroxypropyl cellulosa. - Titanii dioxid. - Vanilline - Acid sorbic. - Flav. quinolein. obducta.

BICLAR 125

Clarithromycinum 125 mg - Saccharum - Hydroxypropylmethyl cellulosa. phtalas - Carbopol 974 - Kalii sorbas - Ricini oleum - Polyvidonum K90 - Flav. Fruit punch - Silic. dioxyd. - Xantan gum. - Citric acid. - Titan. dioxyd - Maltodextrin. - Aqua purificata (ex tempore) pro 5 ml.

BICLAR IV

Clarithromycinum 500 mg - ac. lactobionis. - Natrii hydrox.

Formes pharmaceutiques:

BICLAR UNO 500 - comprimés enrobés à libération modifiée:

BICLAR 500 FORTE - comprimés enrobés:

BICLAR 250 - comprimés enrobés.

BICLAR 125 - granulé pour sirop.

BICLAR IV - fiole contenant 500 mg de clarithromycine sous forme de lactobionate de clarithromycine, destinée à la perfusion après dilution.

Propriétés:

La clarithromycine est un antibiotique du groupe des macrolides; elle agit par inhibition de la synthèse des protéines en se fixant sur les ribosomes 50 S des germes sensibles.

Spectre

|                              | CMi <sub>50</sub> (mcg/ml) | CMi <sub>90</sub> (mcg/ml) |
|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <i>Germes Gram-Positif</i>   |                            |                            |
| Streptococcus agalactiae     | 0,03                       | 0,06                       |
| Streptococcus pyogenes       | 0,015                      | 0,015                      |
| Streptococcus viridans       | =0,008                     | 0,03                       |
| Streptococcus pneumoniae     | =0,004                     | 16                         |
| Staphylococcus aureus        | 0,06                       | 0,25                       |
| Listeria monocytogenes       | 0,25                       | 0,25                       |
| Propionibacterium acnes      | 0,03                       | 0,03                       |
| Mycobacterium avium          |                            | 4                          |
| Mycobacterium leprae         |                            | 0,12                       |
| Clostridium perfringens      | 0,5                        | 0,5                        |
| Peptococcus niger            | 0,5                        | 1                          |
| Mycobacterium kansasii       | 0,125                      | 0,25                       |
| Mycobacterium chelonae       | -                          | 0,25                       |
| Mycobacterium fortuitum      | 2                          | 8                          |
| Mycobacterium intracellulare | 0,6 - 4                    | 4                          |
| <i>Germes Gram-négatif</i>   |                            |                            |
| Haemophilus influenzae       | 1                          | 4                          |
| Haemophilus parainfluenzae   | 0,5                        | 1                          |
| Neisseria gonorrhoeae        | 0,06                       | 0,5                        |
| Legionella pneumophila       | 0,12                       | 0,25                       |
| Helicobacter pylori          | 0,03                       | 0,03                       |
| Campylobacter jejuni         | 0,12                       | 2                          |
| Moraxella catarrhalis        | 0,03                       | 0,25                       |
| Bordetella pertussis         | 0,008                      | 0,03                       |
| Pasteurella multocida        | 1,0                        | 2,0                        |
| Bacteroides melanogenicus    | 0,125                      | 0,125                      |
| <i>Autres</i>                |                            |                            |
| Mycoplasma pneumoniae        | = 0,004                    | 0,03                       |
| Chlamydia trachomatis        | 0,002                      | 0,008                      |
| Chlamydia pneumoniae (TWAR)  |                            | 0,007                      |
| Ureaplasma urealyticum       |                            | 0,2                        |
| Toxoplasma gondii            |                            | -                          |
| Borrelia burgdorferi         | 0,02                       |                            |

Références

Hardy & al 1988.  
Fernandes/Hardy 1988.  
Waites & al 1988.  
Benson & al 1987.  
Robston & al 1989.  
Ridgway GL & al 1991.  
Data on file 1989.  
Eliopoulos & al 1988.  
Alder & al 1992.  
Chin & al 1987.  
Wallace & al 1992  
Beavis and Hall 1992  
Vanhooft & al 1998  
L'activité bactéricide contre l'Helicobacter pylori est plus grande en milieu neutre qu'en milieu acide.  
Il existe une résistance croisée entre les macrolides et un antagonisme microbiologique avec la clindamycine, la lincomycine et le chloramphenicol.  
De rares souches de Streptocoques A β-hémolytiques et d'Haemophilus influenzae, et plus de 25 % des souches de Streptocoques pneumoniae et des souches de Staphylocoques sont résistantes.  
Des souches résistantes de Staphylocoques se développent parfois au cours de traitements aux macrolides.

Pharmacologie:

Résorption

Quand la clarithromycine est prise par voie orale, elle est facilement et rapidement résorbée. La biodisponibilité absolue est d'environ 50 %.

La résorption n'est pas influencée par la prise de nourriture.  
A une dose de 250 mg, 2 fois par jour, des concentrations plasmatiques en état d'équilibre (C<sub>max</sub>) sont obtenues endéans les 2 à 3 jours et sont de 1 mcg/ml pour la clarithromycine 0,6 mcg/ml pour la 14-OH clarithromycine.

A une dose de 500 mg, 2 fois par jour, elles sont respectivement de 2,7 à 2,9 mcg/ml et 0,88 à 0,83 mcg/ml.

Après administration du Biclur Uno 500, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre pour la clarithromycine et son métabolite sont respectivement 1,3 µg/ml et 0,48 µg/ml après une dose journalière de 500 mg et 2,4 µg/ml et 0,67 µg/ml après une dose journalière de 1000 mg.

Des études cinétiques comparant le Biclur Uno 500 aux comprimés de 250 et 500 mg à libération immédiate, ont démontré un taux d'absorption équivalent à des doses journalières équivalentes.

Une étude sur adultes comparant l'administration des comprimés à la suspension pédiatrique a démontré une biodisponibilité équivalente ou légèrement plus élevée pour la suspension.

Chez les patients pédiatriques, le C<sub>max</sub> en état d'équilibre obtenu après 5 jours de traitement était de 4,6 mcg/ml pour la clarithromycine et 1,64 mcg/ml pour son métabolite.

Une étude sur la pénétration de la clarithromycine dans le liquide de l'oreille moyenne chez des patients souffrant d'une otite moyenne a démontré des concentrations de 2,5 mcg/g de liquide pour la clarithromycine et de 1,27mcg/g pour son métabolite, 2 heures après l'administration de la cinquième dose de 7,5 mg/kg (2 fois par jour).

Dans une étude clinique, de multiples doses de Biclur IV allant de 125 à 250 mg dans 100 ml, perfusées en 30 minutes et de 500 à 750 mg dans 250 ml, perfusées en 60 minutes, toutes les 12 heures pendant 7 jours, ont été administrées à des volontaires sains.

La concentration maximale moyenne de la clarithromycine (C<sub>max</sub>) en équilibre dynamique, augmentait de 2,1 mcg/ml pour la dose de 125 mg à 3,2 mcg/ml, 5,5 mcg/ml et 8,6 mcg/ml pour les doses respectives de 250, 500 et 750 mg.

Distribution

*In vitro* : des résultats d'études *in vitro* ont montré que la liaison protéique de la clarithromycine dans le plasma humain avoisinait environ 70 % aux concentrations de 0,45 - 4,5 µg/ml. Un dimunition de liaison à 41% à 45,0 µg/ml a suggéré que les sites de liaison pourraient être saturés, mais ceci n'est survenu qu'à des concentrations dépassant de loin les doses thérapeutiques.

*In vivo* : des résultats sur animaux ont démontré que la clarithromycine est distribuée dans tous les tissus à des concentrations supérieures aux taux sanguins, sauf dans le liquide céphalo-rachidien.

Les plus fortes concentrations en clarithromycine se retrouvent dans le foie et le tissu pulmonaire où le rapport tissu/taux plasmatique peut atteindre 10 à 20. La concentration dans le tissu pulmonaire peut atteindre 7 à 9 mcg/g.

Métabolisme

La clarithromycine est métabolisée dans le foie (cytochrome p450). Trois métabolites sont connus : la N-desméthylclarithromycine, la descladinosylclarithromycine et la 14-OH clarithromycine.

Chez l'homme la 14-OH clarithromycine, métabolite majeur de la clarithromycine, est microbiologiquement active, mais toutefois, moins que la molécule mère, excepté pour l'Haemophilus influenzae, pour lequel une activité double est obtenue *in vitro*.

De plus, des travaux réalisés *in vitro* ont démontré que vis-à-vis de l'Haemophilus influenzae, la clarithromycine et son métabolite, ont une activité additive ou synergique dépendant de la souche.

Des pics plasmatiques pour ce métabolite de 0,5 mcg/ml et de 1,2 mcg/ml sont respectivement obtenus après des doses orales uniques de 250 et 1.200 mg de clarithromycine.

A l'état d'équilibre, les taux en 14-OH clarithromycine ne montent pas proportionnellement avec la dose de clarithromycine et les demi-vies des 2 substances ont tendance à s'allonger à des doses plus fortes.

La pharmacocinétique non linéaire de la clarithromycine et la diminution de la formation du 14-OH métabolite et des produits de la N-déméthylation à des doses plus élevées, démontrent que le métabolisme de la clarithromycine atteint la saturation aux doses élevées.

Elimination

La demi-vie d'élimination de la clarithromycine est dépendante de la dose et est de plus de 2 heures.

En état d'équilibre après administration orale de 250 mg, 2 fois par jour, la demi-vie est de 3 - 4 heures pour la clarithromycine et de 5 - 6 heures pour son métabolite. Après des doses de 500 mg, elle est respectivement de 4,5 - 4,8 heures et de 6,9 à 8,7 heures. Pour le Biclur Uno 500, elle est respectivement égale à environ 5,3 et 7,7 heures.

Chez le patient pédiatrique, elle est respectivement de 2,2 heures et 4,3 heures après administration de la suspension pédiatrique.

Chez l'homme, à des doses uniques de 250 mg et de 1.200 mg de clarithromycine, l'excrétion urinaire était de 37,9 % à 46,0 % et l'élimination fécale de 40,2 % à 29,1 % des doses.

Les demi-vies d'élimination s'allongent à ces doses élevées lorsqu'elles sont comparées à celles observées aux doses classiques chez les sujets normaux.

Les concentrations plus élevées en clarithromycine et les demi-vies d'élimination allongées à ces doses sont cohérentes avec la non-linéarité connue dans la cinétique de la clarithromycine.

Après injection IV la demi-vie terminale moyenne augmentait graduellement de 2,8 heures pour une perfusion de 125 mg en 30 minutes à 6,3 heures pour une perfusion de 500 mg faite en 60 minutes. Pour une perfusion de 750 mg en 60 minutes, elle était de 4,8 heures.

Les demi-vies terminales moyennes pour le métabolite sont de 4,8 - 5,4 - 7,9 et 5,4 heures pour les doses respectives de 125 - 250 - 500 et 750 mg.

Données de sécurité précliniques

Dans des études de doses répétées, la toxicité de la clarithromycine était liée à la dose et à la durée du traitement. Le premier organe cible était le foie, et ce dans toutes les espèces, avec survenue de lésions hépatiques après 14 jours chez les chiens et les singes. Les taux d'exposition systémique associés à cette toxicité sont inconnus, mais les doses toxiques en mg/kg étaient supérieures à la dose recommandée pour le traitement du patient.

On n'a pas observé de preuve de potentiel mutagène de la clarithromycine dans une série de tests *in vitro* et *in vivo*.

Des études sur la fertilité et la reproduction chez les rats n'ont pas montré d'effets secondaires.

Des études de tératogénicité chez des rats [Wistar (p.o.) et Sprague-Dawley (p.o. et i.v)] des lapins Blanc de Nouvelle-Zélande et des singes Cynomolgus n'ont pas permis de démontrer une quelconque tératogénicité de la clarithromycine.

Cependant, une étude similaire ultérieure chez des rats Sprague-Dawley a indiqué une faible incidence (6%) d'anomalies cardiovasculaires, qui semblaient être dues à l'expression spontanée de changements génétiques. Deux études sur des souris ont révélé une incidence variable (3-30%) de fentes palatines, et on a observé chez des singes une perte embryonnaire, mais seulement à des doses qui étaient clairement toxiques pour les mères.

On n'a pas rapporté d'autres constatations toxicologiques considérées comme significatives par rapport à la dose recommandée pour le traitement du patient.

#### Indications:

**BICLAR 250, BICLAR 500 FORTE et BICLAR UNO 500** sont indiqués dans le traitement des infections dues aux germes sensibles à la clarithromycine et notamment dans le :

- traitement des infections des voies respiratoires inférieures; bronchite aiguë d'origine bactérienne, surinfection de la bronchite chronique, pneumonie.
- traitement des infections des voies respiratoires supérieures; angine, sinusite.
- traitement des infections de la peau et des tissus mous.

**BICLAR 125 - sirop pédiatrique**, sont indiqués dans le traitement des infections dues aux germes sensibles à la clarithromycine et notamment dans le :

- traitement de la pharyngite à Streptocoques.
- traitement de l'otite moyenne aiguë.
- traitement des infections de la peau et des tissus mous.

Le **BICLAR I.V.** est indiqué seulement dans le traitement d'infections graves, dues à des germes reconnus sensibles à la clarithromycine, pour autant que l'administration orale n'est pas praticable.

Dès que possible l'administration I.V. sera remplacée par la thérapie orale.

Comme avec tout autre antibiotique, il est conseillé avant toute prescription, de consulter les directives sur la prévalence de résistance locale et la pratique médicale y associée en ce qui concerne la prescription d'antibiotiques.

#### Posologie et mode d'emploi:

**BICLAR 250, BICLAR 500 FORTE et BICLAR UNO 500** - Adultes et enfants au-dessus de 12 ans.

La dose recommandée chez l'adulte est de 250 mg 2 fois par jour ou 1 comprimé de Bicar Uno 500 par jour, de préférence avec les repas. En cas d'infections sévères, la dose peut être portée à 500 mg 2 fois par jour ou 2 comprimés de Bicar Uno 500 par jour, à prendre simultanément et au même moment de la journée. Les comprimés de Bicar Uno 500 doivent être avalés en entiers.

Les résultats d'une étude clinique sur des patients atteints d'une insuffisance hépatique, démontrent qu'aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée ou sévère mais avec une fonction rénale normale.

Chez les patients avec une insuffisance rénale (clearance de créatinine < 30 ml/min) la posologie sera réduite de moitié, c.a.d. 250 mg une fois par jour, 250 mg 2 fois par jour dans les infections plus sévères. Chez ces patients, le Bicar Uno 500 ne sera pas utilisé et le traitement ne sera pas prolongé de plus de 14 jours (voir rubrique contre-indications).

#### BICLAR 125 - suspension pédiatrique

La dose journalière de suspension pédiatrique recommandée chez l'enfant, est de 7,5 mg/kg deux fois par jour, avec une dose maximale de 500 mg deux fois par jour. La durée du traitement est de 5 à 10 jours, en fonction du germe et de la gravité de l'infection. Une pharyngite streptococcique sera traitée pendant au moins 10 jours.

| Poids de l'enfant     | Cuillère mesure de 5 ml |       |
|-----------------------|-------------------------|-------|
|                       | Matin                   | Soir  |
| 08 - 11kg (1 - 2ans)  | 1/2                     | 1/2   |
| 12 - 19kg (2 - 4ans)  | 1                       | 1     |
| 20 - 29kg (4 - 8ans)  | 1 1/2                   | 1 1/2 |
| 30 - 40kg (8 - 12ans) | 2                       | 2     |

Pour les enfants de moins de 8 kg la dose sera calculée par kg (7,5 mg/kg 2 fois par jour).

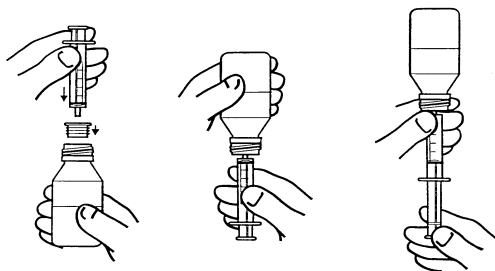
Chez les enfants avec une insuffisance rénale, dont la clearance de la créatinine est <30 ml/min., les doses de Bicar seront réduites de moitié.

La durée du traitement ne dépassera pas les 14 jours.

#### Mode d'emploi de la seringue pédiatrique

Agitez la suspension avant chaque prélèvement.

1. Ouvrez le flacon.
2. Enfoncez la capsule obturatrice dans le goulot du flacon.
3. Introduisez la seringue doseuse dans l'ouverture de la capsule.
4. Retournez le flacon en le maintenant en position verticale.
5. Aspirez la dose prescrite par le médecin (une graduation en fonction du poids est apportée sur la seringue).
6. Retirez la seringue et administrez lentement la suspension dans la bouche de l'enfant.
7. Nettoyez la seringue avec de l'eau, après utilisation.
8. Remplacez le bouchon sur le flacon sans enlever la capsule.



#### BICLAR I.V.

##### Adulte

La dose recommandée est de 1 g par jour, répartie en deux perfusions égales de 60 minutes.

L'administration I.V. doit être limitée à 2 à 5 jours chez les patients gravement malades et sera remplacée par l'administration orale le plus rapidement possible.

##### Enfants

Le Bicar I.V. n'a pas été étudié chez l'enfant.

##### Patients souffrant d'une infection à Mycobacterium

Bien qu'il n'y ait pas de données sur l'utilisation du Bicar I.V. chez les patients immunodéprimés, ces données sont disponibles pour l'utilisation de la clarithromycine par voie orale.

Chez l'adulte, la dose recommandée est de 1.000 mg/jour en 2 prises séparées.

Chez les enfants, la dose recommandée est de 15 à 30 mg/kg/jour en 2 prises séparées.

#### PREPARATION

##### Bicar 125

##### Flacon de 60 ml

Ajouter en deux fois, 32 ml d'eau distillée.

Bien agiter après chaque addition d'eau.

On obtient ainsi 60 ml de suspension.

##### Flacon de 120 ml

Ajouter en deux fois, 64 ml d'eau distillée.

Bien agiter après chaque addition d'eau.

On obtient ainsi 120 ml de suspension.

Ne pas conserver la suspension reconstituée au frigo.

##### BICLAR I.V.

##### - Solution mère

A la poudre lyophilisée, ajouter 10 ml d'eau stérile pour injection.

Ne pas utiliser des solutions contenant des conservateurs ou des sels inorganiques.

Cette solution doit être utilisée dans les 24 heures, si elle est conservée à température ambiante, ou dans les 48 heures si elle est conservée à 5°C.

##### - Dilution

La solution mère sera diluée dans 250 ml d'une des solutions suivantes :

- 5% de glucose dans une solution de lactate de Ringer.

- 5% de glucose.

- 0,9% de chlorure de sodium.

- solution de lactate de Ringer.

- 5% de glucose dans 0,3% de chlorure de sodium.

- 5% de glucose dans 0,45% de chlorure de sodium.

Cette solution sera utilisée dans les 6 heures si elle est conservée à 25°C, ou dans les 48 heures si elle est conservée à 5°C.

Aucun autre produit ne sera ajouté à la solution.

#### Contre-indications:

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients hypersensibles aux macrolides.

Association aux alcaloïdes de l'ergot de seigle.

Puisque la dose ne peut être réduite en dessous de 500 mg par jour, le Bicar Uno 500 est contre-indiqué chez les patients avec une clearance de la créatinine <30ml/min.

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients traités par le cisapride, le pimozide et la téfenadine. Des taux élevés de cisapride, de pimozide et de téfenadine ont été observés chez des patients sous traitement concomitant de clarithromycine et un de ces médicaments. Ceci peut se traduire par une prolongation de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, y compris des fibrillations ventriculaires et des torsades de pointes.

La clarithromycine ne peut être administrée aux patients avec une hypokaliémie (prolongement de l'intervalle QT)

#### Effets indésirables:

Les effets indésirables signalés le plus souvent avec la forme injectable sont : inflammation du site d'injection, sensibilité de la peau, phlébite, douleurs au site d'injection.

Les effets indésirables le plus souvent rapportés avec les formes orales, sont surtout d'ordre gastro-intestinal : nausées, dyspepsies, douleurs abdominales, vomissements et diarrhées.

D'autres effets secondaires rapportés sont : maux de tête, goût modifié et élévation passagère des enzymes du foie.

Comme d'autres macrolides, la clarithromycine est susceptible d'entraîner des modifications des fonctions hépatiques se traduisant par une augmentation transitoire des transaminases ASAT-ALAT pouvant aboutir, dans certains cas, à une hépatite cholestatique avec ou sans ictère. Habituellement réversibles ces troubles peuvent dans de très rares cas conduire à une insuffisance hépatique fatale, notamment chez des malades présentant des conditions pathologiques sévères et/ou recevant des médicaments associés.

Des réactions allergiques allant de l'urticaire et d'éruptions cutanées, aux réactions anaphylactiques et au syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique se sont produites après administration orale de la clarithromycine.

Il y a eu des rapports de troubles transitoires du système nerveux central y compris tintement, anxiété, insomnies, vertiges, cauchemars, confusion, désorientation, hallucinations, psychose et dépersonnalisation.

La relation de cause à effet n'a pas été établie.

Comme pour les autres macrolides, un prolongement de l'intervalle QT, des tachycardies ventriculaires et des torsades de pointes ont exceptionnellement été rapportés.

D'autres effets rapportés après la commercialisation de la clarithromycine sont :

- des cas de glossite, de stomatite, de moniliasse buccale, de coloration de la langue et des dents avec la clarithromycine orale. La coloration des dents est habituellement réversible après un nettoyage des dents par un professionnel.

- quelques cas de perte de l'ouïe. Ceux-ci sont habituellement réversibles après l'arrêt de la médication.

- des cas de modification du sens de l'odorat habituellement associés à un goût modifié.

- Quelques cas rares d'hypoglycémie, dont certains chez des patients sous médication concomitante d'agents hypoglycémiques oraux ou d'insuline.

- Des cas isolés de thrombocytopénie et de leucopénie.

- Des cas isolés d'élévation du taux sérique en créatinine. La relation de cause à effet n'a cependant pas été établie (les pourcentages réfèrent au nombre de cas rapportés).

Quelques cas exceptionnels de pancrétite et de convulsions.

Modifications des valeurs biologiques : les modifications ayant une signification clinique potentielle étaient les suivantes (les pourcentages réfèrent au nombre de cas rapportés):

D'un point de vue hépatique : augmentation des valeurs ALT (<1%), AST(<1%), LDH (<1%), Phosphatases alcalines (<1%) et bilirubine (<1%).

D'un point de vue hématologique : diminution des globules blancs (< 1%); augmentation du temps de prothrombine (1%).

D'un point de vue rénal : augmentation de l'urée (4%); élévation de la créatinine sérique <1%; GGT.

#### Précautions particulières:

La Clarithromycine étant éliminée en grande partie par le foie, il sera prudent de diminuer la posologie en fonction des résultats des tests hépatiques. Le produit sera administré avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique.

La clarithromycine sera administrée avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubrique contre-indications).

Une résistance croisée entre la clarithromycine et d'autres macrolides, ainsi que la lincomycine et la clindamycine, est possible.

Des cas de colite pseudo-membraneuse ont été rapportés avec pratiquement tous les antibiotiques y compris les macrolides et peuvent varier de peu sévères à menaçant pour la vie.

Des surinfections avec des organismes non-susceptibles peuvent se produire.

Chaque comprimé de Biclar Uno 500 contient 115 mg de lactose. Cette quantité n'est pas supposée être suffisante pour l'induction de symptômes d'intolérance.

Le Biclar I.V. ne sera pas administré par une injection bolus, ni par la voie intramusculaire.

#### **Incompatibilités majeures:**

Aucun médicament ou agent chimique ne peut être ajouté à la dilution finale du Biclar I.V., à moins que l'on se soit assuré au préalable qu'un tel ajout n'ait aucun effet néfaste sur la stabilité chimique ou physique de la préparation.

#### **Grossesse et lactation:**

La sécurité d'usage de la clarithromycine chez la femme enceinte ou qui allaite, n'a pas été établie; dès lors, la clarithromycine ne peut être prescrite à la femme enceinte qu'en évaluant les risques par rapport aux avantages et cela, particulièrement pendant les trois premiers mois de la grossesse.

La clarithromycine est excrétée dans le lait maternel.

#### **Interactions médicamenteuses et autres:**

Les macrolides ne seront pas associés aux alcaloïdes de l'ergot de seigle, (Ergotamine, dihydroergotamine) par risque d'ergotisme.

Les médicaments ou classes de médicaments suivant sont connus ou présumés d'être métabolisés par le même isozyme CYP3A : alprazolam, carbamazépine, clobazam, cisapride, ciclosporine, disopyramide, alcaloïdes de l'ergot de seigle, lovastatine, méthylprednisolone, midazolam, oméprazole, anticoagulants oraux (p.e. warfine), pimozide, quinidine, rifabutine, sildénafil, simvastatine, tacrolimus, terféndine, triazolam et vinblastine.

Parmi les médicaments interagissant par des mécanismes similaires par l'intermédiaire d'autres isozymes du cytochrome P450, on trouve la phénytoïne, la théophylline et le valproate.

Comme pour la plupart des macrolides, l'utilisation concomitante de la clarithromycine et de médicaments métabolisés par le cytochrome P450, peut donner lieu à une élévation des taux plasmatiques de ces médicaments. (voir contre-indications)

Un macrolide associé à la ciclosporine ou la bromocriptine peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de ces derniers produits. Dès lors la dose de ciclosporine ou de bromocriptine sera diminuée.

Depuis la commercialisation, des cas de torsades de pointe ont été rapportés lorsque la clarithromycine est administrée en parallèle avec la quinidine ou la disopyramide. Le taux sérique de ces médicaments sera donc suivi lors d'un traitement avec la clarithromycine.

Des taux sériques élevés en digoxine ont été rapportés chez certains patients recevant une médication concomitante de comprimés de clarithromycine et de digoxine. Un suivi des taux sériques en digoxine devrait être envisagé.

Lors d'une administration concomitante de clarithromycine et des inhibiteurs de reductase HMG-CoA, comme p.e. la lovastatine et la simvastatine, des cas de rhabdomyolyse ont occasionnellement été rapportés.

La clarithromycine antagonise l'effet bactéricide des antibiotiques du groupe des  $\beta$ -lactams.

Lors de l'administration concomitante de comprimés de clarithromycine et de zidovudine chez les patients -HIV adultes, une diminution de la concentration en état d'équilibre de la zidovudine peut se manifester. Cette interférence dans l'absorption de la zidovudine est observée lorsque les deux médicaments sont administrés simultanément.

Cette interaction peut être largement évitée lorsque les doses de clarithromycine et de zidovudine sont administrées en alternance. Lorsqu'une administration concomitante de ces 2 médicaments est revendiquée, les formulations à libération directe de la clarithromycine seront utilisées.

Cette interaction n'est pas observée chez les patients pédiatriques, lorsque la suspension pédiatrique est administrée avec de la zidovudine ou la dideoxyinosine.

Elle est peu probable lorsque la clarithromycine est administrée par voie I.V.

L'AUC, le C<sub>max</sub> et le C<sub>min</sub> de la clarithromycine sont augmentés en cas d'administration concomitante de ritonavir. Compte tenu de la grande fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie chez les patients présentant une fonction rénale normale. Chez les patients présentant une anomalie de la fonction rénale, une adaptation posologique doit être envisagée: si la clairance de créatinine (CL<sub>créatinine</sub>) est comprise entre 30 et 60 ml/min, la dose de clarithromycine doit être réduite de 50%; si CL<sub>créatinine</sub> < 30 ml/min, la dose de clarithromycine doit être réduite de 75 %. Chez ces patients le Biclar Uno ne sera pas utilisé, car une réduction appropriée de la dose n'est pas possible. (voir § contre-indications)

#### **Conduite d'un véhicule et usage de machines:**

Il n'existe pas de données concernant l'effet de ce médicament sur ces activités.

Il faut cependant prendre en compte que des vertiges peuvent survenir.

#### **Surdosage:**

L'ingestion de grandes quantités de clarithromycine peut provoquer des troubles gastro-intestinaux.

Un patient avec une anamnèse de maladie bipolaire et qui avait avalé 8 g de clarithromycine, avait un état mental modifié, un comportement paranoïde, de l'hypokaliémie et de l'hypoxémie.

Les effets indésirables liés au surdosage, seront traités par un lavage d'estomac et par l'instauration de mesures supportives.

Le surdosage doit être traité par l'élimination rapide du médicament non absorbé.

La dialyse péritonéale et l'hémodialyse ne sont pas appropriées pour l'élimination de la clarithromycine.

Conservation:

**Validité:**

La date de péremption est indiquée sur l'emballage auprès de la mention "Exp"; les deux premiers chiffres indiquent le mois, les quatre derniers l'année.

#### **Précautions particulières de conservation :**

- Conserver en dessous de 30°C et à l'abri de l'humidité.

- Conserver les comprimés à l'abri de la lumière.

- La suspension préparée peut être conservée pendant 14 jours à température ambiante. Ne pas conserver la suspension reconstituée au frigo.

- La solution mère de l'injectable se conserve pendant 24 heures à température ambiante ou pendant 48 heures à 5°C.

La dilution finale sera utilisée dans les 6 heures, lorsqu'elle est conservée à 25°C ou dans les 48 heures à 5°C.

#### **Conditionnement:**

BICLAR 125 : flacon de 60 ml ou de 120 ml (après reconstitution).

BICLAR 250 : boîte de 10 comprimés, en emballage alvéolé.

BICLAR 500 FORTE : boîte de 10 comprimés, en emballage alvéolé.

BICLAR UNO 500 : boîte de 5 ou de 10 comprimés (pour ce dernier conditionnés par 2 comprimés : à prendre simultanément) en emballage alvéolé.

BICLAR I.V.: boîte contenant une fiole avec 500 mg de clarithromycine sous forme de lactobionate.

#### **Titulaire de l'enregistrement:**

ABBOTT S.A./N.V., Rue du Bosquet, 2, B-1348-OTTIGNIES-L.L.N.

#### **Fabricants:**

*Biclar comprimés et Biclar suspension pédiatrique* : ABBOTT S.p.A., Campoverde di Aprilia, (Latina) Italie ou ABBOTT - Queenborough, Kent, ENGLAND:

*Biclar I.V.* : S.A. ABBOTT FRANCE, F-28380 - Saint-Rémy/Avre

#### **Mode de délivrance:**

Sur prescription médicale.

#### **Date de dernière révision de la notice:**

Mai 2002.

#### **Prix:**

susp. 60ml (125mg/5ml): € 11,65 (B) / susp. 120ml (125mg/5ml) : € 18,64 (B) / susp. 80ml (250 kids): € 24,86 / 10 comp.250mg: € 16,93 (B) / 10 comp.500mg forte: € 28,46 (B) / 5comp.500mg (Uno): € 16,93 (B)/ 10 comp. 500mg (Uno): € 28,46 (B) / 500mg en fiole 30ml: € 18,59 (B)

**R/**