

# Clarithromycine :

## formulations pédiatriques extemporanées sans AMM

Recommandation technique du Groupe de Travail sur le formulaire européen pour pénuries de médicaments

### Avant-propos

*À propos de ce document*

Compte tenu des difficultés récurrentes d'approvisionnement en produits pédiatriques récipient de la clarithromycine qui frappent certains États membres, et conformément à son mandat, le Groupe de Travail sur le formulaire européen pour pénuries de médicaments (GT EDSForm) a compilé une liste de médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), de recommandations et de préparations pharmaceutiques sans AMM qui ont été ou sont mises au point pour pallier le manque de produits avec AMM adaptés aux enfants.

La présente recommandation technique est le résultat de cet exercice de compilation ; elle doit être interprétée et utilisée comme un aperçu des pratiques actuelles. Son contenu ne reflète que l'avis des expertes et experts du GT EDSForm et n'a été approuvé officiellement ni par la Commission européenne de Pharmacopée ni par le Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques.

*Utilisation des informations contenues dans ce document*

La présente recommandation technique vise à aider les personnels de santé dans leurs processus d'évaluation des risques et de prise de décision. La qualité des formulations qui y sont répertoriées n'a fait l'objet d'aucune vérification par le GT EDSForm. Il convient donc de n'utiliser ces formulations qu'après avoir procédé à une évaluation des risques appropriée, tenant compte du niveau de preuve de la source des données, ainsi que du contexte de pénurie spécifique et de l'environnement réglementaire de l'État membre.

Le GT EDSForm s'est appuyé sur des critères prédéfinis pour évaluer le niveau de preuve sur lequel reposent les préparations pharmaceutiques sans AMM décrites ci-après. Trois niveaux de preuve (élevé, moyen et faible) ont été attribués aux formulations retenues (voir ci-après). Les formulations ne satisfaisant pas aux critères minimum (risques potentiellement associés à leur utilisation ou absence de données critiques, p. ex.) ne figurent pas dans cette recommandation technique.







## Préparations pharmaceutiques récipient de la clarithromycine : considérations générales

### *À propos de la clarithromycine*

La clarithromycine est pratiquement insoluble dans l'eau et présente une perméabilité élevée (classe II du BCS) (6). Par conséquent, on peut supposer que la manipulation des formes pharmaceutiques (broyage des comprimés, etc.) au cours de la préparation de la formulation aura une incidence sur la biodisponibilité des substances.

Le goût amer très prononcé de la clarithromycine rend difficile la réalisation de formulations liquides buvables.

Dans le cas des suspensions, il est indispensable de bien secouer le flacon avant de mesurer chaque dose.

Selon la littérature et les recommandations actuelles, à défaut de poudre pour suspension buvable avec AMM et dans les cas où la dose est facile à obtenir à partir d'un comprimé, il est possible de broyer le comprimé immédiatement avant administration et de le mélanger à une cuillerée de yaourt ou de compote de pommes ou de le disperser dans 10-20 mL d'eau (7).

### *À propos de la manipulation de la clarithromycine*

**Précautions de sécurité** : lors du broyage des comprimés ou de la manipulation de la substance active, il convient que les personnels de santé prennent des mesures appropriées pour **prévenir toute exposition à la substance active potentiellement nocive** (utiliser des équipements réservés à cet usage ou jetables, suivre des procédures de nettoyage appropriées, protéger contre les poussières en humidifiant à l'aide d'un véhicule de suspension et triturer soigneusement, p. ex.). Un exemple de fiche de données de sécurité de la clarithromycine est disponible [ici](#).

**Il est déconseillé aux personnes allergiques à la clarithromycine de manipuler la substance active.**

### *Autres informations utiles*

La Pharmacopée britannique et la Pharmacopée des États-Unis contiennent des monographies décrivant des procédures analytiques applicables au contrôle qualité des préparations récipient de la clarithromycine.

## Préparations pharmaceutiques sans AMM : vue d'ensemble

Formulations répertoriées dans des formulaires nationaux ou approuvées par des Autorités nationales de pharmacopée

Désignation	Forme pharmaceutique	Dosage	Matière de départ	Excipients/ véhicule	Stabilité	Durée de conservation assignée	Commentaires	Niveau de preuve	Réf.
<b>Source : Agence française de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</b>									
<b>ANSM – gélules</b>	gélules	Chaque gélule contient 250 mg ou 500 mg de clarithromycine.	clarithromycine (substance active)	gélule en gélatine, pas d'excipient	absence de données sur la stabilité en conditions d'utilisation et sur la stabilité microbologique	<b>1 mois</b> à température ambiante	Voir <a href="#">annexe 1</a>	élevé	(8)

## Formulations répertoriées dans d'autres sources

Désignation	Forme pharmaceutique	Dosage	Matière de départ	Excipients/ véhicule	Stabilité	Durée de conservation assignée	Commentaires	Niveau de preuve	Réf.
<b>Source : Fagron</b>									
<b>SyrSpend® SF PH4 NEO – formulation</b>	suspension buvable	1 mL de produit contient 25 mg de clarithromycine.	clarithromycine (substance active)	SyrSpend® SF PH4 NEO, eau purifiée	absence de données de stabilité	<b>7 jours</b> 2-8 °C	Voir <a href="#">annexe 2</a>	faible	(9)
<b>Source : Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, troisième édition, vol. 3, 2020</b>									
<b>Handbook of Formulations – suspension buvable</b>	granulés pour suspension buvable	1 mL de produit contient 25 mg de clarithromycine.	clarithromycine (substance active)	Carbopol® 974P NF, polyvinylpyrrolidone K 90, eau purifiée, phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose HP55, huile de ricin, sorbate de potassium, saccharose, maltodextrine, gomme xanthane, aromatisant sec, dioxyde de silicium, acide citrique, dioxyde de titane, maltodextrine, saccharose	absence de données de stabilité		granulation humide – réservée aux pharmacies convenablement équipées Voir <a href="#">annexe 3</a>	faible	(10)

## Annexes

### Annexe 1 : ANSM – gélules

Source : [monographie publiée par l'ANSM](#) – 10/2024

Les données de la source originale ne sont que partiellement reproduites dans le présent document. Il est conseillé de se référer directement à la source pour de plus amples informations.

#### 1. Formulation

CLARITHROMYCINE 250 MG – GÉLULES PÉDIATRIQUES

Composition	Pour une gélule
Clarithromycine (substance active)	250 mg
Gélule vide en gélatine	S.O.

CLARITHROMYCINE 500 MG – GÉLULES PÉDIATRIQUES

Composition	Pour une gélule
Clarithromycine (substance active)	500 mg
Gélule vide en gélatine	S.O.

#### 2. Préparation

Pour un lot de gélules

1. Respectez l'ensemble des règles et règlements en vigueur en matière de santé et de sécurité.
2. Travaillez sous hotte ou équivalent, conformément aux prescriptions nationales en vigueur.
3. Préparez le poste de travail, vérifiez la propreté de l'équipement et désinfectez-le avec un produit adapté.
4. Définissez le nombre de gélules à réaliser.
5. Montez le gélulier et disposez les gélules vides.
6. Pesez la clarithromycine dans un récipient approprié, sur une balance adaptée et qualifiée.
7. Triturez jusqu'à obtention d'une poudre fine.
8. Versez la poudre dans un récipient approprié.
9. Remplissez volumétriquement les gélules et éliminez l'excès de poudre.
10. Vérifiez que le nombre de gélules remplies est correct et que les gélules sont propres et uniformément remplies.
11. Contrôlez l'uniformité de masse conformément au chapitre général 2.9.5 de la Ph. Eur.
12. Transvasez la préparation dans un récipient adapté.
13. Étiquetez le récipient.

#### 3. Informations complémentaires

Lors de l'élaboration de la monographie source, les gélules de taille 2 et 00 se sont avérées appropriées aux dosages de 250 mg et 500 mg, respectivement. Il est recommandé de vérifier que la taille de gélule sélectionnée est compatible avec la taille des particules et le dosage de la substance active préparée.

## Annexe 2 : SyrSpend® – formulation

Source : [document](#) publié par Fagron, « Drug shortages Innovation in the preparation of oral pharmaceutical suspensions in the pharmacy »

### 1. Formulation

CLARITHROMYCINE 25 MG/ML – SUSPENSION BUVABLE

Composition	Quantité (g) ou volume (mL) pour 100 mL de préparation
Clarithromycine	2,5 g
SyrSpend® SF PH4 NEO	1 unité
Eau purifiée	qsp 100 mL

### 2. Informations complémentaires

Conditions de conservation : 2-8 °C

Durée de conservation : 7 jours

**Annexe 3 : Handbook of Formulations – (granulés pour) suspension buvable**

Les données de la source originale ne sont que partiellement reproduites dans le présent document. Il est conseillé de se référer directement à la source pour de plus amples informations.

**Source** : CRC Press/Niazi SK. *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*, troisième édition, vol. 3, Liquid Products. Boca Raton (États-Unis), CRC Press, 2020.

**1. Formulation**

## CLARITHROMYCINE 125 MG/5 ML – GRANULÉS POUR SUSPENSION BUVALE

Composition	Quantité (g) ou volume (mL) Pour 1 kg de préparation
Clarithromycine	35,47 g
Carbomère 974P NF	21,28 g
Povidone K 90	4,96 g
Eau purifiée	145 mL
Phtalate d'hypromellose HP55	43,17 g
Huile de ricin	4,56 g
Acétone	env. 172 mL
Éthanol	env. 164 mL
Sorbate de potassium	5,96 g
Saccharose	600,80 g
Maltodextrine	67,58 g
Eau purifiée	10 mL
Gomme xanthane	1,08 g
Aromatisant sec	10,14 g
Dioxyde de silicium	1,42 g
Acide citrique	1,20 g
Dioxyde de titane	10,14 g
Maltodextrine	13,50 g
Saccharose	qsp 1 kg

**2. Remarque**

Il est conseillé de se référer directement à la source pour de plus amples informations sur le procédé de fabrication.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Irish Pharmaceutical Healthcare Association (IPHA). Klacid Paediatric Suspension 125mg/5ml, Granules for Oral Suspension - Summary of Product Characteristics, 2024 (dernière consultation : 25 mai 2025). Consultable à l'adresse : <https://www.medicines.ie/medicines/klacid-paediatric-suspension-125mg-5ml-granules-for-oral-suspension-32609/spc>
2. Irish Pharmaceutical Healthcare Association (IPHA). Klacid 250mg/5ml Granules for Oral Suspension - Summary of Product Characteristics, 2024 (dernière consultation : 25 mai 2025). Consultable à l'adresse : <https://www.medicines.ie/medicines/klacid-250mg-5ml-granules-for-oral-suspension-32605/spc>
3. Irish Pharmaceutical Healthcare Association (IPHA). Klacid 250mg Film-coated Tablets - Summary of Product Characteristics, 2024 (dernière consultation : 25 mai 2025). Consultable à l'adresse : <https://www.medicines.ie/medicines/klacid-250mg-film-coated-tablets-32603/spc>
4. Irish Pharmaceutical Healthcare Association (IPHA). Klacid Forte 500mg Film-coated Tablets - Summary of Product Characteristics last updated on medicines, 2024 (dernière consultation : 25 mai 2025). Consultable à l'adresse : <https://www.medicines.ie/medicines/klacid-forte-500mg-film-coated-tablets-32606/spc>
5. Agence européenne des médicaments (EMA). Données publiques issues de la base de données Article 57 « Clarithromycin », 2025 (dernière consultation : 28 mai 2025). Consultable à l'adresse : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/article-57-product-data\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/article-57-product-data_en.xlsx)
6. Kristin F, René H, Boontida M, Buraphacheep JV, Maximilian A, Johanna M, Peter L. Dissolution and dissolution/permeation experiments for predicting systemic exposure following oral administration of the BCS class II drug clarithromycin. *Eur J Pharm Sci.*, 1<sup>er</sup> avr. 2017, n° 101, p. 211-219. doi : 10.1016/j.ejps.2017.02.003
7. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Antibiotic prescribing in primary care: Therapeutic Guidelines summary table 2023, 2023 (dernière consultation : 25 mai 2025). Consultable à l'adresse : [https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/2023-05/gpsummary\\_v15.pdf](https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/2023-05/gpsummary_v15.pdf)
8. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Monographie Préparation magistrale Clarithromycine 250 et 500 mg, gélules réalisées à partir de MPUP de Clarithromycine, 2024 [dernière consultation : 20 février 2025]. Consultable à l'adresse : <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/11/12/20241104-monographie-clarithromycine-gelules-2.pdf>
9. Fagron. Drug shortages Innovation in the preparation of oral pharmaceutical suspensions in the pharmacy (dernière consultation : 18 novembre 2024). Consultable à l'adresse : [https://gr.fagron.com/sites/default/files/product/document/sss\\_f\\_preparation\\_kit\\_newsletter\\_en\\_2\\_1.pdf](https://gr.fagron.com/sites/default/files/product/document/sss_f_preparation_kit_newsletter_en_2_1.pdf)
10. Niazi SK. *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*, troisième édition, vol. 3, Liquid Products. Boca Raton (États-Unis), CRC Press, 2020.