

FORMES et PRÉSENTATIONS : Granulés pour suspension buvable à 25 mg/ml : Flacon de 60 ml (200 doses-graduation), avec seringue pour administration orale graduée en kg. Granulés pour suspension buvable à 50 mg/ml : Flacon de 60 ml (400 doses-graduation), avec seringue pour administration orale graduée en kg. **COMPOSITION :** Clarithromycine (DCI) respectivement 25 mg/ml et 50 mg/ml. Excipients communs : silice colloïdale anhydre, gomme xanthane, saccharose surfin, sorbate de potassium, acide citrique anhydre, dioxyde de titane, maltodextrine, povidone, huile de ricin, phtalate d'hypermellose. Arôme : fraise. Graduation de 1 kg de la seringue pour administration orale correspond à 0,3 ml (CLARID® 25 mg/ml) ou à 0,15 ml (CLARID® 50 mg/ml). Teneur en saccharose par graduation de 1 kg de la seringue : 165 mg (CLARID® 25 mg/ml) ; 73 mg (CLARID® 50 mg/ml).

LISTE DES EXCIPIENTS A EFFET NOTOIRE : saccharose, huile de ricin. **DC/ INDICATIONS :** Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la clarithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées, chez l'enfant, aux infections dues aux germes définis comme sensibles : - Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêtalactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé. - Surinfections des bronchites aiguës chez l'enfant âgé de plus de 3 ans. - Pneumopathies communautaires atypiques chez l'enfant âgé de plus de 3 ans : sans facteurs de risques, sans signes de gravité clinique, en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

DC/ POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Posologie : La posologie recommandée est de 15 mg/kg par jour, à répartir en 2 prises, jusqu'à un maximum de 500 mg 2 fois par jour, pour les infections non mycobactériennes. La durée habituelle de traitement est de 5 à 10 jours, en fonction de l'infection traitée et de sa sévérité. La durée du traitement des angines est de 5 jours. Mode d'administration : Il est préférable de prendre la suspension reconstituée au cours des repas. Elle peut être prise avec du lait. Ajouter aux granulés une quantité suffisante d'eau dans le flacon puis agiter. Mettre en place le bouchon adaptateur. L'administration se fait avec une seringue pour administration orale qui s'introduit dans le bouchon adaptateur. La dose par prise est indiquée, en fonction du poids de l'enfant, sur le corps de la seringue pour administration orale en kg. Elle se lit donc directement sur les graduations de la seringue pour administration orale. Ainsi, le poids indiqué correspond à la dose pour une prise. 2 prises par jour sont nécessaires. **DC/ CONTRE-INDICATIONS :** Absolues : - Allergie aux macrolides. - Occlusion intestinale, en raison de la présence d'huile de ricin. - Alcaloïdes de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine), cisapride, mizolastine, pimozide, bépridil : cf Interactions. Relatives : - Bromocriptine, cabergoline et pergolide, tacrolimus, ébastine, toltérodine, halofantrine : cf Interactions. - Pendant la grossesse. **DC/ MISES EN**

GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI : Mises en garde : Des colites pseudomembraneuses ont été observées avec pratiquement tous les agents anti-infectieux, dont les macrolides. Elles peuvent être de gravité modérée ou engager le pronostic vital. Ne pas associer à d'autres médicaments ototoxiques, en particulier les aminosides. Dans la mesure où, chez le jeune animal, ont été observées avec des médicaments de cette classe thérapeutique, à des doses au moins 10 fois supérieures aux doses thérapeutiques, des anomalies du cartilage de conjugaison, il est recommandé de limiter la posologie à 15 mg/kg/jour (avec un maximum de 1 g/jour) pendant une période maximale de 10 jours chez l'enfant. En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase. En raison de la présence d'huile de ricin, risque de sensibilisation, notamment chez l'enfant de moins de 3 ans. Précautions d'emploi : - Un audiogramme devra être réalisé et une modification posologique envisagée en cas de survenue d'acouphènes ou de baisse de l'acuité auditive. - En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'administration de la clarithromycine n'est pas recommandée. Si elle est nécessaire, elle justifie alors une surveillance régulière des tests hépatiques. - En cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute), l'allongement de la demi-vie impose soit un espacement des prises, soit une réduction de la posologie. - Une graduation de 1 kg de la seringue pour administration orale correspond à une dose contenant 0,165 g (Clarid 25 mg/ml) ou 0,073 g (Clarid 50 mg/ml) de saccharose : en tenir compte dans la ration journalière. - Il convient de penser à la possible résistance croisée entre la clarithromycine et les autres macrolides, et d'autres antibiotiques tels que la lincomycine et la clindamycine. **DC/ INTERACTIONS :** Interactions médicamenteuses : Contre-indiquées : -

Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine), par extrapolation à partir de l'érythromycine, de la josamycine et de la clarithromycine : ergotisme, avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle). - Cisapride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (diminution du métabolisme hépatique du cisapride). - Pimozide, bépridil : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. - Mizolastine : risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Déconseillées : - Agonistes dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, pergolide), par extrapolation à partir de l'érythromycine, de la

josamycine et de la clarithromycine : augmentation des concentrations plasmatiques de l'agoniste dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage. - Ébastine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long, congénital), notamment de torsades de pointes (diminution du métabolisme hépatique de l'antihistaminique par le macrolide). - Tacrolimus : risque d'augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et de la créatininémie par inhibition du métabolisme hépatique de l'immunosuppresseur. - Toltérodine : augmentation des concentrations plasmatiques de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage. - Halofantrine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Si cela est possible, interrompre le traitement par le macrolide. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée. Nécessitant des précautions d'emploi : - Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt. - Ciclosporine : risque d'augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et de la créatininémie par inhibition du métabolisme hépatique de l'immunosuppresseur. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt. - Digoxine : augmentation de la digoxinémie par augmentation de son absorption. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par la clarithromycine et après son arrêt. - Midazolam, triazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de la benzodiazépine par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie de la benzodiazépine pendant le traitement par la clarithromycine. - Rifabutine : d'une part, risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites) par augmentation de ses concentrations et de celles de son métabolite actif par la clarithromycine ; d'autre part, accélération du métabolisme de la clarithromycine par la rifabutine, avec augmentation des concentrations de son métabolite actif. Surveillance clinique régulière. - Atorvastatine, cérovastatine, simvastatine : risque majoré d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant). Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'hypocholestérolémiant, ou utilisation d'une autre statine. - Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique, dosage plasmatique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine. - Antiprotéases (indinavir, ritonavir) : augmentation des concentrations plasmatiques de la clarithromycine et inhibition de la formation de son métabolite actif. Surveillance clinique régulière. - Disopyramide : risque de survenue d'hypoglycémies sévères, par inhibition du métabolisme du disopyramide par la clarithromycine. Surveillance clinique et biologique régulière. A prendre en compte : - Théophylline (base et sels) et aminophylline : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de théophylline, particulièrement chez l'enfant. Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR : De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines. **DC/ GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : Grossesse : Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet malformatif dans une espèce et à dose élevée. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la clarithromycine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation de la clarithromycine est déconseillée pendant la grossesse. Cet élément ne constitue pas l'argument pour conseiller une interruption systématique de grossesse, mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale soignée. Allaitement : Bien qu'il n'y ait pas de données concernant le passage de la clarithromycine dans le lait maternel, le fait que les macrolides qui ont été étudiés passent dans le lait indique que le passage de la clarithromycine dans le lait maternel ne peut être exclu. L'allaitement est possible en cas de prise de clarithromycine, toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de troubles digestifs chez le nouveau-né. En cas de prise de cisapride par le nouveau-né ou le nourrisson allaité, l'administration de clarithromycine à la mère est contre-indiquée par mesure de prudence, en raison du risque potentiel d'interaction chez l'enfant (torsades de pointes). **DC/ EFFETS INDESIRABLES** : - Manifestations digestives : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée (notamment en raison de la présence d'huile de ricin). - Candidose buccale, glossite, stomatite. - Manifestations cutanées allergiques : des réactions cutanées bulleuses, dont d'exceptionnels érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens-Johnson et syndromes de Lyell, ont été rapportées. - Augmentation transitoire des transaminases ASAT-ALAT pouvant aboutir exceptionnellement à une hépatite cholestatique. - Des cas d'acouphènes et d'hypoacousie, en règle générale réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés à une posologie de 1 g/jour, ou supérieure à 1

g/jour, sur des périodes de traitement prolongées. - De rares cas de dysgueusies ont été rapportés. - Bien qu'aucun lien n'ait pu être formellement établi, des cas de colorations dentaires, habituellement réversibles avec des soins dentaires, ont été rapportés. **DC/ SURDOSAGE** : Conduite à tenir : lavage gastrique et traitement symptomatique. **PP/ PHARMACODYNAMIE : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE** (code ATC : J01FA09). La clarithromycine est un antibiotique antibactérien, dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A, de la famille des macrolides (en C14). Spectre d'activité antibactérienne : Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S <= 1 mg/l et R > 4 mg/l. La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique. Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, la fréquence de résistance acquise en France (> 10 % ; valeurs extrêmes) est indiquée entre parenthèses. Espèces sensibles : - Aérobie à Gram + : Bacillus cereus, Corynebacterium diphtheriae, entérocoques (50 - 70 %), lactobacillus, Rhodococcus equi, staphylococcus méti-S, staphylococcus méti-R* (70 - 80 %), streptococcus B, streptococcus non groupable (30 - 40 %), Streptococcus pneumoniae (35 - 70 %), Streptococcus pyogenes. - Aérobie à Gram - : Bordetella pertussis, Branhamella catarrhalis, campylobacter, Helicobacter pylori (10 - 20 %), legionella, moraxella, neisseria. - Anaérobies : actinomyces, bacteroides (30 - 60 %), eubacterium, mobiluncus, peptostreptococcus (30 - 40 %), porphyromonas, prevotella, Propionibacterium acnes. - Autres : Borrelia burgdorferi, chlamydia, coxiella, leptospirales, mycobactéries, Mycoplasma pneumoniae, Treponema pallidum. Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) : - Aérobie à Gram - : Haemophilus influenzae**, Neisseria gonorrhoeae. - Anaérobies : Clostridium perfringens. - Autres : Ureaplasma urealyticum. Espèces résistantes : - Aérobie à Gram + : Corynebacterium jeikeium, Nocardia asteroides. - Aérobie à Gram - : acinetobacter, entérobactéries, pseudomonas. - Anaérobies : fusobacterium, leptotrichia. - Autres : Mycoplasma hominis. La clarithromycine possède une activité in vitro et in vivo sur Toxoplasma gondii. *La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier. **Haemophilus influenzae : l'activité de la 14-hydroxy-clarithromycine est supérieure à celle de la clarithromycine. Des travaux réalisés in vitro ont suggéré une activité additive de la 14-hydroxy-clarithromycine et de la molécule mère vis-à-vis d'Haemophilus influenzae. **PP/ PHARMACOCINETIQUE** : Absorption : La forme suspension de la clarithromycine a une biodisponibilité identique ou légèrement supérieure à celle des comprimés. Chez l'enfant, l'état d'équilibre est obtenu après la 9e dose de la même suspension ; les paramètres pharmacocinétiques sont les suivants :

	Cmax	SSC	Tmax	T 1/2
Clarithromycine	4,60 µg/ml	15,7 µg.h/ml	2,8 heures	2,2
14-OH-clarithromycine	1,64 µg/ml	6,69 µg.h/ml	2,7 heures	4,3

Distribution : Les concentrations sériques¹ de la molécule mère et du métabolite, ainsi que l'activité antibactérienne totale (dosage microbiologique²) chez le sujet normal à l'état d'équilibre (vers J4) après prises répétées, sont les suivantes (coefficient d'accumulation : 1,5 à 2) :

	Cmax ¹ Clarithromycine	Cmax ¹ 14-OH-clarithromycine	Cmax ² Activité biologique
250 mg	0,9	0,6	1,5

2 fois/j	µg/ml	µg/ml	µg/ml
500 mg 2 fois/j	2,4 µg/ml	0,66 µg/ml	2,8 µg/ml

1 : dosage par méthode HPLC. 2 : dosage par méthode microbiologique.

En administration répétée, à la 12e heure, les concentrations résiduelles sont d'environ 0,2 µg/ml après 250 mg et 0,7 µg/ml après 500 mg. A la dose de 250 mg, la demi-vie d'élimination de la clarithromycine est de 3,8 heures et celle de la 14-OH-clarithromycine de 5,8 heures. Après prises répétées, l'état d'équilibre est atteint le 4e jour. Liaison aux protéines : Le pourcentage de liaison aux protéines sériques de la clarithromycine varie de 72 à 67 %, et celui du métabolite actif est de 57 à 48 %, en fonction des concentrations plasmatiques. Diffusion tissulaire : Le volume de distribution chez l'adulte est d'environ 2 à 4 l/kg. Après 5 doses de 250 mg, des concentrations de 8,8 µg/ml sont atteintes dans le poumon, de 1,11 µg/ml dans les amygdales et d'environ 0,9 µg/ml dans les liquides interstitiels. Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires). Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent en partie l'activité de la clarithromycine sur les bactéries intracellulaires. La clarithromycine et la 14-OH-clarithromycine passent dans le lait maternel. Le rapport des concentrations aux taux plasmatiques est respectivement de 24 % et de 63 %. Biotransformation : La clarithromycine est biotransformée en 3 métabolites : la descladinosyl-clarithromycine, la N-déméthyl-clarithromycine et le dérivé 14-hydroxylé. Ce dernier métabolite est prédominant tant au plan quantitatif que qualitatif puisqu'il possède une activité antibactérienne propre. Le métabolisme de la clarithromycine est saturable aux posologies élevées. L'augmentation des posologies et la multiplication des prises entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de la clarithromycine proportionnellement plus importante que celle des doses, et une diminution de la fraction de 14-OH-clarithromycine (à l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de la 14-OH-clarithromycine sont d'environ 2/3 de celles de la molécule mère après 250 mg x 2, et d'environ 27 % après 500 mg x 2 ; cf Distribution). Excrétion : La clarithromycine est excrétée par le foie et le rein : - chez l'homme, après une dose unique de 250 mg per os, 37,9 % de la dose sont excrétés dans les urines, dont 18,4 % sous forme de clarithromycine et 13,7 % sous forme de dérivé 14-hydroxylé. Quelle que soit la dose, la clarithromycine libre et le dérivé 14-hydroxylé représentent l'essentiel de l'excrétion urinaire de la clarithromycine ; - l'élimination fécale d'une dose unique de 250 mg est de 40,2 %, la molécule mère représentant 4,4 % de la dose. L'essentiel de la clarithromycine est éliminé sous forme de métabolites ; - l'augmentation des doses accroît l'élimination urinaire ainsi que la fraction de clarithromycine inchangée. En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion de la clarithromycine et surtout de la 14-OH-clarithromycine est diminuée, avec une élévation des concentrations maximales, des concentrations résiduelles, des surfaces sous courbes et de la quantité de 14-OH-clarithromycine formée. Lorsque la clairance est inférieure à 30 ml/min, la demi-vie d'élimination est multipliée par 3 pour la clarithromycine et multipliée par 4 pour la 14-OH-clarithromycine, avec un risque d'accumulation important. En cas d'insuffisance hépatique, la formation de 14-OH-clarithromycine est diminuée et ses concentrations sériques et ses surfaces sous courbes sont réduites. Cependant, il existe une augmentation de l'élimination rénale de la clarithromycine et il n'y a pas d'accumulation.

PP/ CONDITIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Après reconstitution : la suspension doit être utilisée dans les 14 jours. **DATE D'APPROBATION** : janvier 2006. **N° D'AMM** : CLARID® 25 mg/ml : 904 378 1. CLARID® 50 mg/ml : 904 378 2. **NOM ET ADRESSE DU FABRICANT** : Laboratoires ADWYA. Route de la Marsa Km 14 – B.P. 685 – 2070 LA MARSA – TUNISIE. **INFORMATIONS MEDICALES** : Tél : (+216) 71 785 000. Fax : (+216) 71 781 401. e-mail : adwya@adwya.com.tn. site web : www.adwya.com.tn