



# Réévaluation des pénicillines du groupe M administrées par voies orale et injectable : **OXACILLINE ET CLOXACILLINE**

## Dossier argumentaire

Mai 2011

*Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé*



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

143-147 boulevard Anatole France  
F-93285 Saint-Denis Cedex

[www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)

# SOMMAIRE

---

## Introduction

### I – Rappels sur les pénicillines du groupe M

#### 1) GENERALITES

#### 2) ELEMENTS PHARMACOLOGIQUES

### II- Réévaluation du rapport bénéfice-sécurité d'emploi

#### 1) CADRE ET OBJECTIFS DE CETTE REEVALUATION

#### 2) ANALYSE

##### A) PENICILLINES DU GROUPE M ADMINSTREES PAR VOIE ORALE

##### *a) Cloxacilline administrée par voie orale*

##### *b) Oxacilline administrée par voie orale*

##### B) PENICILLINES DU GROUPE M ADMINSTREES PAR VOIE INJECTABLE

##### *a) Administration par voie IM*

##### *b) Administration par voie IV*

##### C) AUTRES REVISIONS

### III- CONCLUSION

#### Annexe

Tableaux comparatifs ancien libellé / nouveau libellé pour les rubriques « Indications thérapeutiques » et « Posologie et mode d'administration » :

Annexe 1 : CLOXACILLINE - voie orale

Annexe 2 : CLOXACILLINE - voie injectable IV

Annexe 3 : OXACILLINE - voie injectable IV

#### Principales références bibliographiques

## **INTRODUCTION**

Des données cliniques récentes ainsi que l'analyse actualisée des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK-PD) des pénicillines du groupe M ont fortement suggéré que les recommandations posologiques des autorisations de mise sur le marché (AMM) de ces spécialités exposent à des sous-dosages avec des risques échecs, notamment pour des infections potentiellement graves. De plus, ont été observés des effets indésirables à type de convulsions survenant chez des patients insuffisants rénaux, dus à une mauvaise adaptation posologique pour cette population de patients.

Dans ce contexte, l'Afssaps a décidé de réévaluer le rapport bénéfice-sécurité d'emploi des AMM des spécialités appartenant aux pénicillines du groupe M.

## **I – RAPPELS SUR LES PENICILLINES DU GROUPE M**

### **1) GENERALITES**

Les pénicillines du groupe M sont des antibiotiques appartenant à la famille des Bêta-lactamines. En France, seules deux substances actives, l'oxacilline et la cloxacilline, constituent ce groupe de pénicillines. Les spécialités correspondantes sont administrables par voies orale et parentérale [voie intra-musculaire (IM) et voie intra-veineuse (IV)]. Elles sont utilisées chez l'adulte et chez l'enfant, en traitement curatif d'infections dues aux staphylocoques et/ou streptocoques dans différents types d'infections (respiratoire, ORL, rénal et urogénital, cutané, osseux, méningé, endocardite, septicémie) avec une certaine graduation des indications selon la voie d'administration orale ou injectable. La voie orale peut être en outre utilisée en relais d'un traitement utilisant des pénicillines M administrées par voie parentérale. La voie IV (et uniquement celle-ci), peut être utilisée en traitement prophylactique de certaines infections post-opératoires.

Ces antibiotiques ont été autorisés dans le cadre de procédures nationales.

Trois laboratoires pharmaceutiques (Laboratoires BRISTOL MYERS SQUIBB, Laboratoires ASTELLAS PHARMA, Laboratoires PANPHARMA) sont titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM) de telles spécialités en France.

### **2) ELEMENTS PHARMACOLOGIQUES**

Comme toutes les  $\beta$ -lactamines, les pénicillines du groupe M sont des antibiotiques « temps-dépendants » et le paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK-PD) prédictif de l'efficacité thérapeutique est le temps pendant lequel la concentration de la forme libre (non liée aux protéines) de l'antibiotique se situe au-dessus de la CMI<sup>1</sup> de la bactérie responsable. Il s'exprime en pourcentage de la durée entre les administrations (ou intervalle des doses) pendant lequel les concentrations sanguines de la forme libre de l'antibiotique sont supérieures aux CMI des bactéries (%T > CMI).

Si les bactéries préférentiellement ciblées lors d'un traitement par pénicilline M sont les staphylocoques (essentiellement *Staphylococcus aureus*) et les streptocoques (notamment ceux du groupe A), il convient de ne prendre en compte que les CMI des pénicillines M pour les staphylocoques qui sont en effet plus élevées que celles des streptocoques, ce qui permet ainsi l'analyse des données en fonction des situations les moins favorables.

L'objectif PK-PD ciblé est un %T > CMI au moins égal à 30%, valeur-seuil qui permet d'envisager le traitement d'infections peu sévères. Du fait de la variabilité pharmacocinétique observée, il est indispensable de prendre une certaine marge de sécurité pour optimiser le traitement et limiter le risque d'échecs, en particulier pour le traitement d'infections sévères.

*In fine* il a été retenu pour l'analyse de fixer le % moyen de T > CMI à 50%, ce d'autant que par ailleurs des paramètres PK/PD défavorables (en particulier des concentrations sub-optimales) augmentent le risque de sélection de souches bactériennes résistantes.

De façon générale, il importe de rappeler que pour obtenir une bactéricidie, il faut un temps d'exposition suffisant durant lequel la concentration sérique de l'antibiotique se situe au-dessus de la CMI de la bactérie responsable

---

<sup>1</sup> CMI : concentration minimale inhibitrice

Pour analyser la quantité d'antibiotique actif après administration orale, il faut tenir compte de l'importance de l'absorption de l'antibiotique par la muqueuse digestive (l'absorption des  $\beta$ -lactamines se situe au niveau du duodenum et du jejunum) et de sa fraction libre (seule partie active de l'antibiotique). Comme pour nombre de bêta-lactamines, les transporteurs permettant l'absorption digestive des pénicillines M sont saturables, *réalité qui à elle seule introduit un facteur de variation supplémentaire important*.

L'absorption de la cloxacilline administrée par voie orale est d'environ 70%. La liaison de la cloxacilline aux protéines est de l'ordre de 90-98%, ce qui représente au maximum une fraction libre de moins de 10%. De plus, il faut noter la courte demi-vie de cet antibiotique (45 minutes).

L'oxacilline administrée par voie orale a une faible biodisponibilité (41%) en raison de la bio-transformation hépatique de l'oxacilline, la liaison de l'oxacilline aux protéines est de l'ordre de 90-95% ce qui représente au maximum une fraction libre de moins de 10%. La demi-vie de cet antibiotique est de 30-60 minutes.

## **II – REEVALUATION DU RAPPORT BENEFICE-SECURITE D'EMPLOI**

### **1) CADRE ET OBJECTIFS DE CETTE REEVALUATION**

Une réévaluation du rapport efficacité-sécurité d'emploi des pénicillines du groupe M a été décidée par l'Afssaps suite (i) aux remontées de terrain de cliniciens sur des échecs thérapeutiques, (ii) à l'observation d'effets indésirables chez des insuffisants rénaux, et (iii) compte tenu d'approches d'analyses pharmacologiques investiguées par certains experts.

Cette réévaluation a été menée sur la base des dossiers déposés par les titulaires d'AMM des spécialités à base d'oxacilline et de cloxacilline (*en réponse à la demande de l'Afssaps qui leur avait préalablement présenté l'objet de cette action*) et en tenant compte de l'état actuel des connaissances et de l'expérience clinique. L'ensemble de ces éléments ont été discutés par des groupes de travail de l'Agence et la commission d'AMM.

L'expertise actualisée des paramètres PK-PD occupe une place fondamentale dans cette réévaluation. Ces données ont été confrontées à l'analyse bactériologique.

Les situations défavorables par non atteinte des objectifs PK-PD ont été particulièrement mises en exergue, les concentrations sub-optimales atteintes risquant de plus d'exposer à l'émergence de résistances acquises.

Par ailleurs, la survenue d'effets indésirables neurologiques en cas d'utilisation d'oxacilline ou de cloxacilline chez l'insuffisant rénal et/ou à fortes doses ou pour des durées prolongées, alors que l'élimination des pénicillines du groupe M est essentiellement rénale, a permis de mettre en exergue une inadaptation posologique en lien avec l'absence de recommandations dans les AMM pour ces populations particulières de patients.

Aussi, les deux problématiques dégagées, sous-dosage chez le sujet à fonction rénale normale et sur-dosage chez l'insuffisant rénal, amènent à donner une réponse (i) en termes de maintien voire de suppression de spécialités du marché, (ii) de révision de l'information pour les spécialités maintenues sur le marché. Le but est de proposer pour ces deux antibiotiques des schémas posologiques qui permettent d'assurer une sécurité thérapeutique maximale en termes d'efficacité et de tolérance.

La délimitation des créneaux d'utilisation où le rapport bénéfice-sécurité d'emploi est positif, de ceux où il ne l'est pas, même après recherche d'optimisation des usages, a été jugée cruciale. La qualification des situations défavorables est importante pour déterminer les cas où il y a potentiellement perte de chance pour les patients.

### **2) ANALYSE**

#### **A) PENICILLINES DU GROUPE M ADMINISTREES PAR VOIE ORALE**

##### **a) Cloxacilline administrée par voie orale**

Compte tenu de l'ensemble des éléments disponibles à ce jour, on considère que pour cette forme, en utilisant la fourchette haute de la posologie 3 à 4 g/jour, le % T > CMI peut atteindre globalement la valeur de 30%.

L'analyse a porté sur la recherche d'une amélioration du régime d'administration pour atteindre de meilleurs paramètres PK-PD.

Une augmentation posologique de cette forme orale ne peut améliorer de façon significative les paramètres PK/PD du fait du caractère saturable de l'absorption de cet antibiotique.

Augmenter le nombre d'administrations quotidiennes au-delà de 3 administrations journalières ne peut pas être recommandé pour un traitement ambulatoire. La proposition du schéma posologique doit nécessairement correspondre à des recommandations applicables en pratique clinique.

Aussi, seul le traitement d'infections peu sévères et/ou ne mettant pas en jeu le pronostic vital ou fonctionnel, peut être envisagé.

Par conséquent, certaines indications de l'AMM ne peuvent plus être maintenues, à savoir :

- les cas où le pronostic vital peut-être mis en jeu et/ou le pronostic fonctionnel est menacé, soit les infections dues aux staphylocoques dans les infections ostéo-articulaires et musculaires, les infections respiratoires, les infections uro-néphro-génitales;

- les cas du relais *per os* car la posologie orale, même maximale de l'AMM, va être inefficace du fait d'un grand différentiel entre les concentrations optimales atteintes par la voie injectable et celles beaucoup plus faibles obtenues par voie orale (*chute des concentrations estimée à environ 30%*), ce d'autant que les pratiques actuelles de prise en charge vont dans le sens d'une durée raccourcie des traitements parentéraux.

Au vu de ces éléments, le maintien des AMM de cloxacilline administrée par voie orale chez l'adulte et chez l'enfant, ne peut être indiqué *que dans le traitement des infections cutanées peu sévères* dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles, relevant d'un traitement oral d'emblée, à la posologie de 50 mg/kg/jour en 3 prises journalières, sans dépasser 3 à 4 g/jour.

### **b) Oxacilline administrée par voie orale**

Compte tenu de l'ensemble des éléments disponibles à ce jour, on considère que pour cette forme, le %T > CMI est très en-deçà des valeurs optimales attendues : 10% pour les staphylocoques et 30% lorsque l'on considère les CMI des streptocoques.

Avec le schéma posologique de l'AMM, il est impossible d'obtenir des concentrations sériques suffisantes pour escompter une action pharmacodynamique acceptable.

Une recherche d'amélioration du schéma d'administration pour atteindre de meilleurs paramètres PK-PD a été effectuée.

La révision du schéma posologique n'a pu être réalisée, compte tenu de la faible absorption de l'oxacilline (plus faible que celle de la cloxacilline) et du caractère inadapté d'un nombre d'administrations quotidiennes au-delà de 3 administrations journalières pour un traitement ambulatoire.

Contrairement à la cloxacilline, pour l'oxacilline par voie orale il n'a pas été possible de restreindre le libellé des indications au traitement de première intention d'infections bénignes traitées d'emblée par oxacilline.

*A fortiori*, l'oxacilline par voie orale ne peut plus être recommandée dans le traitement des cas où le pronostic vital peut être mis en jeu et/ou le pronostic fonctionnel est menacé, ou en relais par la voie orale du traitement initié avec la voie intraveineuse.

En outre le sous-dosage auquel les patients sont confrontés, expose à un problème d'émergence de résistances acquises favorisée par des concentrations sub-optimales.

Au vu de ces éléments et considérant qu'il n'a pas pu être identifié de situation microbiologique ou clinique où l'oxacilline administrée par voie orale serait la seule option thérapeutique efficace, il est décidé du retrait des AMM chez l'enfant et l'adulte des spécialités à base d'oxacilline administrées par voie orale.

## **B) PENICILLINES DU GROUPE M ADMINSTRÉES PAR VOIE INJECTABLE**

### **a) Administration par voie IM**

Compte tenu de l'ensemble des éléments disponibles à ce jour, le % T > CMI est quasi-nul. Les paramètres PK-PD se situent bien en-deçà des objectifs ciblés.

Les performances en termes de PK-PD pour l'oxacilline administrée par voie IM sont encore moindres que pour la cloxacilline.

Il serait donc nécessaire pour la voie IM de pouvoir proposer des doses plus élevées aussi bien de cloxacilline que d'oxacilline pour pouvoir traiter des infections relevant de la voie injectable.

**Chez l'adulte**, le seul schéma posologique qui peut être envisagé pour la voie IM, correspond à un *maximum* de 3-4 g/jour, étant donné qu'il est difficile d'injecter un volume supérieur à 5 ml (=1 g) et que le nombre d'injections quotidiennes ne peut excéder 3 par jour.

Or, administrer 3-4 g/jour à un adulte de 80 kg conduit à une administration de 40-50 mg/kg/jour, ce qui est insuffisant pour traiter toutes les infections listées dans l'AMM puisque ne répondant pas aux objectifs PK-PD requis.

Si l'on souhaite administrer 100 mg/kg/jour en IM à un adulte de 80 kg (=fourchette haute de la posologie exprimée en mg/kg/jour de l'AMM), il faut multiplier la dose de 3-4 g/jour par un facteur de 2-3, soit 8-9 g/jour. Or administrer 9 g/jour suppose une administration de 3 g x 3/jour.

Cette posologie nécessiterait des volumes d'injection non tolérables pour le patient (5 ml x 3/dose, soit une injection de 15 ml/dose).

Une augmentation du nombre d'injections journalières n'étant pas réalisable en pratique, cela ne permet pas d'envisager un étalement de la dose journalière avec un nombre plus élevé d'injections quotidiennes.

Le maintien des indications de l'AMM pour la voie IM (*correspondant aux indications attribuées à la voie IV*), et notamment les infections sévères, imposerait des doses encore plus importantes que seule autorise la voie IV.

La posologie de 50 mg/kg/jour est de même ordre que la dose définie pour la voie orale de cloxacilline, qui n'a été jugée acceptable que pour le traitement des infections cutanées peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles, relevant d'un traitement oral d'emblée. La voie IM aurait pu être envisagée chez les patients qui ne peuvent pas avaler de gélule pour le traitement de ces infections. Or, il existe d'autres antibiotiques de propriétés pharmacologiques meilleures et de formulation adaptée dans ces situations : ex. amoxicilline-acide clavulanique aux nombreuses présentations pharmaceutiques, orales dont les suspensions buvables et injectables ; céphalosporines orales (ex. céfadroxil); céphalosporines injectables (ex. ceftriaxone). En outre, comme les paramètres PK-PD de l'oxacilline sont encore plus modestes que ceux identifiés pour la cloxacilline, aucune situation où l'injection IM d'oxacilline serait pertinente, n'a été identifiée.

Compte tenu des contraintes liées à la voie d'administration, il est impossible de recommander la dose de 9 g/jour en IM, et donc seule la dose de 3-4 g/jour est possiblement administrable. Or, cette dernière posologie expose à une inefficacité et à un risque d'émergence de résistances acquises favorisée par des concentrations sub-optimales.

**Chez l'enfant**, la problématique des performances pharmacocinétiques-pharmacodynamiques très modestes de la voie IM est de même ordre que celle rencontrée chez l'adulte. L'augmentation de dose est limitée par le volume d'injection acceptable pour l'enfant. Le nombre d'injections journalières ne peut pas être augmenté à plus de 3 par jour pour des raisons de pratique médicale et d'acceptabilité.

Enfin, l'administration par voie IM chez l'enfant est remise en cause dans le contexte de l'optimisation de la stratégie de prise en charge pédiatrique.

**Au vu de l'ensemble de ces éléments**, les augmentations de doses requises du fait de paramètres PK-PD très modestes, de la pharmacocinétique des pénicillines du groupe M administrées par voie IM, et des contraintes liées à cette voie d'administration, ne peuvent pas être atteintes. Le schéma posologique ne peut pas être modifié (augmentation du volume d'injection et/ou du nombre d'injections journalières), eu égard aux contraintes pouvant être raisonnablement imposées aux patients dans le cadre de la pratique médicale: au maximum trois injections par jour avec des volumes d'injection à chaque administration tolérables pour le malade.

Avec les doses administrables par voie IM, aucun traitement par cloxacilline ou oxacilline injectée par voie IM ne peut être jugé adéquat. De telles administrations dans les indications prévues par l'AMM entraînent une perte de chance pour le patient et sont contraires au bon usage des antibiotiques. Cette voie IM est donc inadaptée aux traitements qui auraient pu en relever.

Considérant qu'il n'a pu être identifié de situation microbiologique ou clinique où la cloxacilline et l'oxacilline administrées par voie IM seraient seules efficaces là où d'autres antibiotiques ne le seraient pas, la voie IM des AMM de spécialités injectables contenant de la cloxacilline et d'oxacilline tant chez l'adulte que chez l'enfant, doit être supprimée des AMM.

Il convient d'utiliser des antibiotiques de propriétés pharmacologiques meilleures ne présentant pas les défauts et contraintes de la cloxacilline ou de l'oxacilline administrées par cette voie d'administration.

## **b) Administration par voie IV**

L'utilité de la cloxacilline et de l'oxacilline administrées par voie IV n'est pas remise en cause, mais une révision de l'information des libellés d'AMM est indispensable.

Pour les traitements curatifs, compte tenu des objectifs PK-PD, des recommandations de bon usage en vigueur et tenant compte de la littérature et de l'expérience clinique, des doses plus élevées que celles recommandées dans l'AMM sont proposées, les posologies nécessaires étant :

- chez l'adulte, de 8 à 12 g/jour, répartis en 4 à 6 administrations journalières ;
- chez l'enfant, de 100 à 200 mg/kg/jour, répartis en 4 à 6 administrations journalières, sans dépasser 12 g/jour.

En effet, il importe de notamment prendre en considération les éléments suivants : avec une posologie de 2g/6 heures administrée en IV (*soit 100 mg/kg/jour IV pour un sujet de 80 kg*), le temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique est supérieur à la CMI du staphylocoque est de 80%. Une dose de 2 g x 4/jour ou 2 g x 6/jour est donc adaptée au traitement d'infections sévères. C'est pour cela que la posologie actée pour la voie IV pour le traitement de l'ensemble des infections est chez l'adulte : 8 à 12 g/jour, répartis en 4 à 6 administrations journalières.

Une même approche a été considérée pour l'enfant.

En outre, en raison d'un travail récent d'actualisation des recommandations relatives à l'antibioprophylaxie en chirurgie, les pénicillines du groupe M ne sont plus recommandées en prophylaxie chirurgicale des craniotomies, ni dans la chirurgie plastique et reconstructive complexe. Afin de mettre en cohérence l'AMM, seule l'indication d'antibioprophylaxie lors de la mise en place d'une dérivation interne du LCR a été maintenue.

## **C) AUTRES REVISIONS**

Une actualisation des libellés d'AMM des spécialités maintenues sur le marché en termes de révision de l'information relative notamment à la sécurité d'emploi et à l'optimisation de leur utilisation compte tenu des recommandations officielles, a été menée.

Plus particulièrement, ont été notamment revus et actualisés des libellés relatifs aux rubriques suivantes des résumés des caractéristiques du produit (RCP) :

- recommandations thérapeutiques chez l'insuffisant rénal ;
- rubrique « Propriétés pharmacologiques » revue afin notamment de tenir compte des règles de rédaction en vigueur sur le spectre d'activité anti-bactérienne conformément à la guide line européenne des antibiotiques, et d'assurer une cohérence de l'information pour la section 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP compte tenu de la remise en cause de la voie IM ;
- rubriques « Effets indésirables » et « Surdosage » actualisées ;
- rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » modifiée afin notamment d'assurer une cohésion de l'information avec l'actualisation effectuée sur la sécurité d'emploi ;
- rubrique « Interactions médicamenteuses » revue ;
- rubrique « Grossesse et allaitement » actualisée.

Outre cette révision de l'information destinée aux professionnels de santé (RCP), une actualisation de l'information destinée aux patients (notice) a été conjointement effectuée.

Pour les spécialités initialement administrables par voies IM et IV, une révision de leur dénomination a été faite afin que ne figure que la voie IV dans le nom de ces produits.

## **III – CONCLUSION**

Les pénicillines du groupe M ont fait l'objet d'une ré-évaluation de leur balance bénéfique/sécurité d'emploi dans le traitement des infections dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques.

Cette ré-évaluation s'inscrit au nom du bon usage des antibiotiques et répond aux exigences actuelles de l'évaluation de ces antibiotiques vus les objectifs d'efficacité escomptés compte tenu d'une sécurité acceptable.

Cette réévaluation a abouti aux décisions suivantes :

- **retrait du marché** de spécialités à base d'oxacilline orale et **suppression**(\*) du recours à la voie intramusculaire des spécialités à base d'oxacilline et de cloxacilline à compter du 23 mai 2011

- **maintien de :**

- o la voie intraveineuse pour l'oxacilline et la cloxacilline, *avec révision de leur schéma posologique*
- o la cloxacilline par voie orale, *uniquement dans le traitement des infections cutanées peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles*

(Voir tableau résumé ci-après)

(\*) Pour les spécialités à base d'oxacilline initialement destinées aux deux voies IM et IV, compte tenu du délai nécessaire à la mise à disposition des nouveaux conditionnements conformes aux modifications d'AMM précitées, les anciens conditionnements mentionnant notamment la voie IM pourront continuer à être distribués jusqu'au 21 septembre 2011, date à laquelle la procédure de rappel des lots non conformes sera mise en œuvre. Ces unités présenteront progressivement un sur-étiquetage précisant que ces spécialités doivent uniquement être administrées par voie intraveineuse, avec renvoi au libellé d'AMM actualisé disponible sur le site internet de l'Afssaps.

Substances actives / Voies d'administration	Spécialités retirées du marché français à compter du 23 mai 2011	Spécialités maintenues sur le marché français avec actualisation de l'AMM <sup>1</sup>
<b>OXACILLINE</b>		
oxacilline administrée par voie orale	BRISTOPEN 500 mg, gélule (Lab. BMS) BRISTOPEN ENFANTS ET NOURRISSONS 250 mg / 5 ml, poudre pour sirop (Lab. BMS)	
oxacilline initialement destinée aux deux voies d'administration IM-IV		BRISTOPEN 1 g/5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV) (Lab. BMS) (précédemment BRISTOPEN 1g, poudre et solution pour préparation injectable) OXACILLINE PANPHARMA 1g, poudre pour solution injectable (IV) (Lab. Panpharma) (précédemment OXACILLINE PANPHARMA 1g, poudre pour solution injectable (IM,IV) )
<b>CLOXACILLINE</b>		
cloxacilline administrée par voie orale		ORBENINE 500 mg, gélule (Lab. Astellas Pharma)
cloxacilline uniquement destinée à une administration par voie IM	ORBENINE 1 g/5 ml, poudre et solution pour solution injectable (IM) (Lab. Astellas Pharma)	
cloxacilline uniquement destinée à une administration par voie IV		ORBENINE 1 g/5 ml, poudre pour solution injectable (IV) (Lab. Astellas Pharma) (précédemment ORBENINE 1 g/5 ml, poudre et solution pour solution injectable (IV) )

<sup>1</sup> Libellé d'AMM actualisé disponible sur le site internet de l'Afssaps : [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) > *répertoire des spécialités pharmaceutiques*

**(voir en Annexe les modifications des rubriques « Indications thérapeutiques » et « Posologie et mode d'administration » du RCP des spécialités maintenues sur le marché sont mentionnées, selon le nom de la substance active et la voie d'administration.)**

Ce nouveau cadre d'utilisation des pénicillines du groupe M avec la suppression de la voie orale d'oxacilline et des voies IM d'oxacilline et de cloxacilline, ne va pas occasionner de difficultés à la prise en charge des patients. Il n'a en effet pas été identifié de situation microbiologique ou clinique sans alternatives thérapeutiques possibles.

Continuer à prescrire selon les anciennes mentions légales dans ces cas constituerait une perte de chance pour les patients, car outre l'inefficacité et donc l'échec thérapeutique, le sous-dosage expose à un problème d'antibiorésistance. D'autres antibiotiques de propriétés pharmacologiques meilleures sont à utiliser dans ces circonstances.

Après plus de 20 ans d'utilisation, si les pénicillines du groupe M gardent un intérêt thérapeutique le maintien de leur AMM en l'état constituerait une perte de chance pour les patients (échec thérapeutique) et favoriserait la sélection de bactéries résistantes (concentrations sub-optimales).

Compte tenu de l'évolution épidémiologique des résistances bactériennes, du contexte actuel du nombre limité de nouveaux antibiotiques développés, et considérant la politique actuelle nationale et internationale vis-à-vis de la gestion des antibiotiques, il importe de respecter le bon usage des anti-infectieux pour conserver au mieux leur efficacité dans les situations où ils sont indispensables.

Cette réévaluation s'inscrit dans cet objectif, contribuant ainsi à actualiser la prescription des pénicillines du groupe M en les cadrant selon des règles d'utilisation redéfinies dans le traitement d'infections pour lesquelles le rapport efficacité-sécurité d'emploi est positif.



## **ANNEXE**

### **Tableaux comparatifs ancien libellé / nouveau libellé pour les rubriques « Indications thérapeutiques » et « Posologie et mode d'administration »**

- Annexe 1 : CLOXACILLINE – voie orale
- Annexe 2 : CLOXACILLINE – voie injectable IV
- Annexe 3 : OXACILLINE – voie injectable IV

**Annexe 1 : CLOXACILLINE – voie orale : Tableau comparatif ancien libellé / nouveau libellé pour les rubriques « Indications thérapeutiques » et « Posologie »**

CLOXACILLINE – voie orale	Ancien libellé d'AMM	Nouveau libellé d'AMM
<p><b>Indications thérapeutiques</b></p>	<p>Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la cloxacilline. Elles tiennent compte à la fois, des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.</p> <p>Elles sont limitées:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- au traitement des infections à staphylocoques sensibles relevant d'un traitement oral, que ce soit d'emblée ou en relais d'un traitement parentéral: <ul style="list-style-type: none"> <li>o infections osseuses, articulaires et musculaires,</li> <li>o infections pleurales, pulmonaires et suppurations bronchiques,</li> <li>o infections rénales, urinaires et génitales,</li> <li>o infections de la sphère ORL;</li> </ul> </li> <li>- au traitement des infections à staphylocoques et/ou à streptocoques sensibles, en dermatologie.</li> </ul> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>	<p>Ce médicament est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement des infections cutanées peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles (voir 5.1), relevant d'un traitement oral d'emblée.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>
<p><b>Posologie et mode d'administration</b></p>	<p><u>Adultes</u>: 25 à 50 mg/kg/jour.  <u>Enfants</u>: 25 à 50 mg/kg/jour.  La prise doit se faire de préférence une demi-heure avant les repas.</p>	<p><b><u>Posologie</u></b>  La posologie dépend du poids corporel, de la fonction rénale et/ou de la fonction hépatique du patient.</p> <p><u>Adulte</u>  - Chez le sujet à fonction rénale normale  50 mg/kg/jour en 3 prises journalières, sans dépasser 3 à 4 g/jour.</p> <p>- <u>Insuffisant rénal</u>  . Clairance de la créatinine &gt; 30 ml/min : pas d'adaptation posologique ;  . Clairance de la créatinine &lt; 30 ml/min : diminution de moitié de la posologie journalière.</p> <p>- <u>Insuffisant hépatique</u>  Si association d'une insuffisance hépatique à une insuffisance rénale quel que soit le degré de l'insuffisance rénale : diminution de moitié de la posologie journalière.</p> <p><u>Enfant</u>  - Chez le sujet à fonction rénale normale  50 mg/kg/jour en 3 prises journalières, sans dépasser 3 à 4 g/jour.</p> <p>La posologie chez l'enfant en insuffisance rénale et/ou hépatique n'a pas été étudiée.</p> <p><b><u>Mode d'administration</u></b>  VOIE ORALE  Ce médicament doit être pris de préférence une demi-heure avant les repas.</p> <p>...</p>

**Annexe 2 : CLOXACILLINE – voie injectable IV : Tableau comparatif ancien libellé / nouveau libellé pour les rubriques  
« Indications thérapeutiques » et « Posologie »**

CLOXACILLINE voie injectable IV	Ancien libellé d'AMM	Nouveau libellé d'AMM
<b>Indications thérapeutiques</b>	<p>Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la cloxacilline. Elles tiennent compte à la fois, des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.</p> <p>Elles sont limitées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- au traitement des infections à staphylocoques sensibles: <ul style="list-style-type: none"> <li>. infections osseuses, articulaires et musculaires,</li> <li>. infections pleurales, pulmonaires et suppurations bronchiques,</li> <li>. infections rénales, urinaires et génitales,</li> <li>. infections de la sphère ORL,</li> <li>. infections neuro-méningées,</li> <li>. infections septicémiques, endocardites comprises,</li> </ul> </li> <li>- au traitement des infections à staphylocoques et/ou à streptocoques sensibles, en dermatologie,</li> <li>- en prophylaxie des infections post-opératoires en: <ul style="list-style-type: none"> <li>. neuro-chirurgie: craniotomie et mise en place d'une dérivation interne du LCR,</li> <li>. chirurgie plastique et reconstructive complexe et/ou mise en place du matériel.</li> </ul> </li> </ul> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>	<p>Ce médicament est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant :</p> <p><u>*en traitement curatif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des infections dues à des staphylocoques sensibles (voir 5.1): <ul style="list-style-type: none"> <li>. infections respiratoires,</li> <li>. infections ORL,</li> <li>. infections rénales,</li> <li>. infections uro-génitales,</li> <li>. infections neuro-méningées,</li> <li>. infections ostéo-articulaires,</li> <li>. endocardites,</li> </ul> </li> <li>- des infections cutanées dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles (voir 5.1),</li> </ul> <p><u>* en traitement préventif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en prophylaxie des infections post-opératoires en neuro-chirurgie: mise en place d'une dérivation interne du LCR.</li> </ul> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>
<b>Posologie et mode d'administration</b>	<p>Adultes : 50 à 100 mg/kg/jour dans les infections sévères Enfants : 50 à 100 mg/kg/jour dans les infections sévères</p> <p><u>Prévention des infections post-opératoires en chirurgie</u> : l'antibioprophylaxie doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période per-opératoire, 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures. 2 g IV à l'induction anesthésique, puis ré-injection de 1 g IV toutes les 2 heures en cas d'intervention prolongée. La durée du traitement doit couvrir toute la durée de l'intervention jusqu'à la fermeture cutanée.</p>	<p><b>Posologie</b> La posologie dépend de la fonction rénale et/ou de la fonction hépatique du patient et, chez l'enfant de son poids corporel.</p> <p><u>Adulte</u> <u>-Chez le sujet à fonction rénale normale</u> <u>Traitement curatif</u> 8 à 12 g/jour, répartis en 4 à 6 administrations journalières.</p> <p><u>Prévention des infections post-opératoires en chirurgie</u> : l'antibioprophylaxie doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période per-opératoire, 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures. 2 g IV à l'induction anesthésique, puis ré-injection de 1 g IV toutes les 2 heures en cas d'intervention prolongée. La durée du traitement doit couvrir toute la durée de l'intervention jusqu'à la fermeture cutanée.</p> <p><u>-Insuffisant rénal</u> .Clairance de la créatinine &gt; 30 ml/min : pas d'adaptation posologique ; .Clairance de la créatinine &lt; 30 ml/min : diminution de moitié de la posologie journalière.</p> <p><u>-Insuffisant hépatique</u> Si association d'une insuffisance hépatique à une insuffisance rénale quel que soit le degré de l'insuffisance rénale : diminution de moitié de la posologie journalière.</p> <p><u>Enfant</u> <u>-Chez le sujet à fonction rénale normale</u> <u>Traitement curatif</u> 100 à 200 mg/kg/jour, répartis en 4 à 6 administrations journalières, sans dépasser 12 g/jour. La posologie chez l'enfant en insuffisance rénale et/ou hépatique n'a pas été étudiée.</p> <p><b>Mode d'administration</b> <b>VOIE INTRAVEINEUSE</b> La cloxacilline doit être administrée en perfusion intraveineuse. La durée de la perfusion est de 60 minutes (voir 6.2, 6.3, 6.6).</p>

**Annexe 3 : OXACILLINE – voie injectable IV : Tableau comparatif ancien libellé / nouveau libellé pour les rubriques « Indications thérapeutiques » et « Posologie »**

OXACILLINE voie injectable	Ancien libellé d'AMM (voie IM-IV)	Nouveau libellé d'AMM (IV)
<b>Indications thérapeutiques</b>	<p>Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'oxacilline. Elles tiennent compte à la fois, des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.</p> <p>Elles sont limitées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- au traitement des infections à staphylocoques sensibles: <ul style="list-style-type: none"> <li>. infections respiratoires,</li> <li>. infections ORL,</li> <li>. infections rénales et uro-génitales,</li> <li>. infections endocarditiques,</li> <li>. infections méningées (malgré un passage méningé faible),</li> <li>. infections osseuses,</li> <li>. infections septicémiques,</li> </ul> </li> <li>- au traitement des infections à staphylocoques et/ou à streptocoques sensibles, en dermatologie,</li> <li>- en prophylaxie des infections post-opératoires en: <ul style="list-style-type: none"> <li>. neuro-chirurgie: craniotomie et mise en place d'une dérivation interne du LCR,</li> <li>. chirurgie plastique et reconstructive et/ou avec mise en place du matériel.</li> </ul> </li> </ul> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>	<p>Ce médicament est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant :</p> <p><u>*en traitement curatif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des infections dues à des staphylocoques sensibles (voir 5.1): <ul style="list-style-type: none"> <li>. infections respiratoires,</li> <li>. infections ORL,</li> <li>. infections rénales,</li> <li>. infections uro-génitales,</li> <li>. infections neuro-méningées,</li> <li>. infections ostéo-articulaires,</li> <li>. endocardites,</li> </ul> </li> <li>- des infections cutanées dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles (voir 5.1),</li> </ul> <p><u>* en traitement préventif</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en prophylaxie des infections post-opératoires en neuro-chirurgie: mise en place d'une dérivation interne du LCR.</li> </ul> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>
<b>Posologie et mode d'administration</b>	<p>Adultes 50 à 100 mg/kg/jour en IV ou IM</p> <p>Enfants et nourrissons 50 à 100 mg/kg/jour en IV ou IM</p> <p>Nouveau-nés 25 à 100 mg/kg/jour en IV</p> <p><u>Prophylaxie des infections post-opératoires en chirurgie</u> : l'antibioprophylaxie doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période per-opératoire, 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures. . 2 g IV à l'induction anesthésique, . puis ré-injection de 1 g IV toutes les 2 heures en cas d'intervention prolongée. La durée du traitement doit couvrir toute la durée de l'intervention jusqu'à la fermeture cutanée.</p> <p><i>En cas d'insuffisance rénale sévère</i> Dans le cas d'infections sévères nécessitant une posologie importante par voie parentérale, il faudra tenir compte d'une insuffisance rénale confirmée (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn) et adapter la posologie.</p>	<p><b>Posologie</b></p> <p><u>Adulte</u> <u>-Chez le sujet à fonction rénale normale</u> <u>Traitement curatif</u> 8 à 12 g/jour, répartis en 4 à 6 administrations journalières.</p> <p><u>Prévention des infections post-opératoires en chirurgie</u> : l'antibioprophylaxie doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période per-opératoire, 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures. 2 g IV à l'induction anesthésique, puis ré-injection de 1 g IV toutes les 2 heures en cas d'intervention prolongée. La durée du traitement doit couvrir toute la durée de l'intervention jusqu'à la fermeture cutanée.</p> <p><u>-Insuffisant rénal</u> Aucune adaptation posologique n'est requise. Cependant, en cas d'insuffisance rénale sévère, une attention particulière devra être portée (voir 4.4).</p> <p><u>-Chez l'insuffisant hépatique</u> En cas d'association d'une insuffisance hépatique à une insuffisance rénale, une attention particulière devra être portée (voir 4.4).</p> <p><u>Enfant</u> <u>-Chez le sujet à fonction rénale normale</u> <u>Traitement curatif</u> 100 à 200 mg/kg/jour, répartis en 4 à 6 administrations journalières, sans dépasser 12 g/jour.</p> <p>La posologie chez l'enfant en insuffisance rénale et/ou hépatique n'a pas été étudiée.</p> <p><b>Mode d'administration</b> VOIE INTRAVEINEUSE L'oxacilline doit être administrée en perfusion intraveineuse lente (voir 6.2, 6.3, 6.6).</p>

## **PRINCIPALES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. CID 1998;26 (January)

Craig WA. Does the Dose Matter? CID 2001;33 (Suppl 3): S233