

SOURCES

- 1 - Résumé des Caractéristiques du Produit Pyostacine®.
- 2 - Recommandations de bonne pratique : « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant », novembre 2011, disponibles sur les sites de la SPILF, de la SFP et de son GPIIP.
- 3 - Afssaps, SPILF, SPLF. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive. Mise au point juillet 2010.

Mentions légales du Produit Pyostacine®

MENTIONS LEGALES COMPLETES

PYOSTACINE pristinamycine

DENOMINATION

PYOSTACINE 250 mg, comprimé pelliculé.

PYOSTACINE 500 mg, comprimé pelliculé

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PYOSTACINE 250 mg : Pristinamycine (à 8000 U/mg) : 250 mg pour un comprimé pelliculé.

PYOSTACINE 500 mg : Pristinamycine (à 8000 U/mg) : 500 mg pour un comprimé pelliculé.

Excipients : Silice colloïdale hydratée, dextrine blanche, gélatine, stéarate de magnésium, amidon de blé, hypromellose, macrogol 6 000, dioxyde de titane

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

PYOSTACINE 500 mg : la barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques :

PYOSTACINE est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques Posologie et mode d'administration, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques) :

- sinusites maxillaires aiguës (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi « Infections ORL »),
- exacerbations aiguës de bronchites chroniques,
- pneumonies communautaires de gravité légère à modérée (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi),
- infections de la peau et des tissus mous (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Posologie et mode d'administration :

Posologie : (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques)

Adultes :

Indications	Posologie quotidienne	Durée de traitement
sinusites maxillaires aiguës	1 g x 2/jour	4 jours
exacerbations aiguës de bronchites chroniques	1 g x 3/jour	4 jours
pneumonies communautaires de gravité légère à modérée	1 g x 3/jour	7 à 14 jours
infections de la peau et des tissus mous	1 g x 2/jour à 1 g x 3/jour	8 à 14 jours
La posologie peut être portée à 4 g/jour dans des cas pouvant présenter des facteurs de sévérité. La détermination de schémas d'administration optimisés de la pristinamycine nécessite une consolidation (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques). Le schéma posologique évalué dans une étude clinique en cours menée chez l'adulte dans le traitement des pneumonies communautaires est le suivant : 2 g x 2/jour pendant 2 jours, puis 1 g x 3/jour pendant 5 à 7 jours (soit une durée totale de 7 à 9 jours).		

CTJ (hors honoraire de dispensation) : 5,63 à 8,45 euros (250 mg) et 5,68 à 8,52 euros (500 mg).

Enfants :

La posologie est de 50 mg/kg/jour, en 2 ou 3 prises. Cette posologie peut être portée à 100 mg/kg/jour dans des cas pouvant présenter des facteurs de sévérité,

Il existe une incertitude sur des schémas d'administration optimisés de la pristinamycine.

Des investigations sont en cours. Le schéma posologique évalué dans une étude clinique en cours menée chez l'adulte dans le traitement des pneumonies communautaires est : 2 g x 2/jour pendant 2 jours, puis 1 g x 3/jour

pendant 5 à 7 jours (soit une durée totale de 7 à 9 jours), ce qui correspondrait par analogie chez l'enfant au schéma posologique suivant : 100 mg/kg/jour en 2 prises quotidiennes pendant 2 jours, puis 50 mg/kg/jour en 3 prises quotidiennes pendant 5 à 7 jours (soit une durée totale de 7 à 9 jours).

La posologie chez l'enfant ne doit pas dépasser la posologie de l'adulte.

Patients insuffisants rénaux :

La pristinamycine étant peu éliminée par le rein, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

Mode d'administration :

VOIE ORALE.

Ce médicament est à prendre au moment des repas. Les comprimés sont à avaler avec une boisson.

PYOSTACINE 500 mg : la barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Lorsque l'administration chez un jeune enfant est envisagée, les comprimés peuvent être écrasés dans un peu de lait ou dans un excipient sucré (confiture) (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la pristinamycine, aux autres synergistines, ou à l'un des excipients.
- Antécédent d'éruptions graves telles qu'une pustulose exanthématique aiguë généralisée, un syndrome de Lyell, de Stevens-Johnson ou de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), ou encore une vascularite, survenue après la prise de pristinamycine (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).
- Administration concomitante de pristinamycine et de colchicine (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).
- Allaitement (voir rubrique Grossesse et allaitement).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Infections ORL :

Sinusites :

L'efficacité de la pristinamycine a été démontrée dans le traitement des sinusites maxillaires aiguës, alors que l'efficacité dans les sinusites chroniques n'a pas été documentée par des essais cliniques.

Angines :

La pristinamycine n'est pas adaptée dans le traitement de l'angine. Dans une étude clinique menée dans l'angine chez l'adulte et chez l'enfant, comparant la pristinamycine (2 g/j chez l'adulte et 50 mg/kg/j chez l'enfant, pendant 4 jours) à l'amoxicilline (2 g/j chez l'adulte et 50 mg/kg/j chez l'enfant pendant 6 jours), les taux d'éradication bactérienne du streptocoque A bêta-hémolytique ont été largement en défaveur de la pristinamycine par rapport au comparateur (différence de 48 % entre les deux bras).

Otitis :

Les données sont très limitées dans le traitement des otites (arguments microbiologiques, absence d'étude clinique).

Pneumonies :

L'efficacité dans le traitement par voie orale de pneumonies avec un schéma d'administration de la pristinamycine plus adapté aux pré-requis de pharmacocinétique-pharmacodynamie, nécessite une consolidation notamment clinique avec l'évaluation de la posologie suivante : 2g x 2/jour pendant 2 jours, puis 1g x 3/jour les jours suivants. Des résultats d'investigations complémentaires requises en lien avec les référentiels actuels d'évaluation sont attendus en ce sens

Infections de la peau et des tissus mous :

La pristinamycine n'a pas fait l'objet d'étude clinique spécifique dans le traitement d'infections du pied chez le diabétique.

Hypersensibilité et effets cutanés graves :

Des réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke et choc anaphylactique, peuvent survenir avec la prise de pristinamycine (voir rubrique Effets indésirables) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Le rôle de la pristinamycine ne peut être écarté lors de la survenue d'effets indésirables cutanés graves, tels que les pustuloses exanthématiques aiguës généralisées, les vascularites et purpura vasculaire, les syndromes de Lyell, Stevens-Johnson et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), qui peuvent survenir rapidement, parfois même seulement quelques heures après l'introduction de la pristinamycine, y compris chez un patient qui pense n'avoir jamais reçu ce médicament.

Dans ces cas, le traitement par pristinamycine doit être interrompu et toute nouvelle administration de pristinamycine est contre-indiquée (voir rubrique Contre-indications). Une sensibilisation antérieure par la virginiamycine locale ou systémique est possible.

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints de maladie

coélique.

Population pédiatrique :

La prise de comprimé est déconseillée chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse route. Il n'existe pas d'autres présentations à base de pristinamycine adaptée au jeune enfant.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Associations contre-indiquées :

+ Colchicine :

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ Antivitamines K

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la pristinamycine et après son arrêt.

+ Immunosuppresseurs :

Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur. Contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de la pristinamycine peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, malgré des données animales et cliniques insuffisantes.

Allaitement :

Compte tenu du profil de tolérance de ce médicament, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :

Sans objet.

Effets indésirables :

Troubles gastro-intestinaux :

- Vomissements, diarrhée, pesanteur gastrique.
- Colites pseudo-membraneuses, infections à Clostridium difficile, colites aiguës hémorragiques.

Atteintes cutanées :

Rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubriques Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Très rarement ont été rapportés :

- Des cas d'eczéma avec possibilité d'aggravation d'un eczéma.
- Des cas de purpura vasculaire.
- Des cas d'éruptions bulleuses incluant syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (voir rubriques Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) (voir rubriques Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Hypersensibilité :

Manifestations immunoallergiques générales : urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance: www.ansm.sante.fr. Vous pouvez aussi nous signaler un effet indésirable en nous contactant par téléphone au 0 800 394 000 (numéro vert Sanofi France).

Surdosage :

En cas de surdosage, le traitement est symptomatique.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : streptogramines (synergistines), code ATC : J01FG01.

La pristinaamycine est un antibiotique appartenant à la famille des streptogramines (synergistines).

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE :

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes.

Recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) (version 2012) : S ≤ 1 mg/l et R > 2 mg/l. *Streptococcus pneumoniae* : S ≤ 1 mg/l et R > 1 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'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES :

Aérobies à Gram positif : *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Corynebacterium*, *Enterococcus faecium* (\$), *Staphylococcus* méticilline-sensible, *Staphylococcus* méticilline-résistant, *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*.

Aérobies à Gram négatif : *Bordetella pertussis*, *Haemophilus* (\$), *Legionella*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), *Neisseria*.

Anaérobies : *Actinomyces*, *Clostridium perfringens*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium acnes*.

Autres : *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Coxiella*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

ESPÈCES NATURELLEMENT RÉSISTANTES :

Aérobies à Gram positif : *Enterococcus faecalis*, *Rhodococcus equi*.

Anaérobies à Gram négatif : *Acinetobacter*, Entérobactéries, *Pasteurella*, *Pseudomonas*.

Anaérobies : *Clostridium difficile*, *Veillonella*.

(\$) Espèce naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance.

Données de pharmacocinétique-pharmacodynamie

Une étude de Phase I, mono-centrique, randomisée, menée en ouvert en cross-over, réalisée en 2013, évaluant des données pharmacocinétiques-pharmacodynamiques de la pristinaamycine a été menée sur 20 volontaires sains avec deux posologies quotidiennes différentes :

-schéma A : 1 g x3/jour (3g/jour),

-schéma B : 2 g x2/jour (4g/jour),

pendant 4 jours pour les deux schémas posologiques.

Les critères d'évaluation étaient des critères pharmacocinétiques (T_{max}, C_{max}, C_{min}, AUC, T_{1/2} él), une évaluation de la bactéricidie par la mesure du pouvoir bactéricide du sérum sur *S.pneumoniae* (SP) (2 souches Ery-S, 1 souche Ery-R) et *S.aureus* (SA) (1 souche Ery-S et 1 souche Ery-R) à J1 et J4, des critères pharmacodynamiques prédictifs de succès thérapeutiques à J1 et à J4: AUC/CMI, T > CMI, C_{max}/CMI, C_{min}/CMI. Les CMI pour la pristinaamycine des souches utilisées étaient de 0,5 mg/l pour SA Ery-S et SP Ery-S1, et sont de 1 mg/l pour SA Ery-R, SP Ery-R et SP Ery-S2.

Sur la base des résultats disponibles avec des sérums dilués au 1/2 :

Avec le schéma A, seule une décroissance bactérienne d'un peu plus de 2 log est atteinte pour la souche SA Ery-S pendant 2-3 heures.

Il est observé avec le schéma B une décroissance de 4 log qui n'est atteinte qu'à J1 pendant 2 heures, une décroissance de 3 log et un peu plus de 2 log atteinte pour toutes les souches à J1 pendant 3 heures et pour la souche SA Ery-S à J4 pendant 3 heures, suggérant que le schéma B serait le plus conservateur et ce pour toutes les souches testées.

Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption :

L'absorption est bonne et assez rapide (pic obtenu en 1 h à 2 h).

Distribution :

Après ingestion de 500 mg la concentration sérique maximale est de 1 µg/ml. La demi-vie plasmatique est de 6 h. La pristinaamycine ne passe pas dans le LCR. La liaison aux protéines plasmatiques est de 40 à 45 % pour le constituant I et de 70 à 80 % pour le constituant II.

Biotransformation :

Elle est inconnue.

Excrétion :

Dans les urines, la concentration maximale est de 10 à 15 µg/ml. Il existe une très forte concentration biliaire. Elle est présente en quantité non négligeable dans les fèces.

Données de sécurité précliniques :

Après administration unique et répétée, aucune toxicité n'a été rapportée quelle que soit l'espèce animale considérée et la voie d'administration. L'étude de la pristinamycine chez la souris et la ratte n'a pas révélé de potentiel tératogène ni d'embryotoxicité.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Incompatibilités :

Sans objet.

Durée de conservation :

4 ans.

Précautions particulières de conservation :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Nature et contenu de l'emballage extérieur :

Comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

PYOSTACINE 250 mg : Boîte de 16 ou 100.

PYOSTACINE 500 mg : Boîtes de 16 ou 100.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

Précautions particulières d'élimination et de manipulation :

Pas d'exigences particulières.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX

PYOSTACINE 250 mg : 34009 339 3721 8: 16 comprimés – 11,26 € + honoraire de dispensation - Remb. Séc.

Soc. : 65 % - Collect. et 34009 339 373 8 6 : 100 comprimés (non commercialisé)

PYOSTACINE 500 mg : 34009 313 5858 9: 16 comprimés – 22,71 € + honoraire de dispensation - Remb. Séc.

Soc. : 65 % - Collect. et 34009 558 3325 3: 100 comprimés - Collect.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

EXPLOITANT

Sanofi-aventis France

82, avenue Raspail - 94250 Gentilly

Tél : 01 57 63 23 23.

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 (service & appel gratuits) – Fax : 01 57 62 06 62.

www.sanofi.fr

DATE DE REVISION

septembre 2017/V2

Des informations détaillées sur ces médicaments sont disponibles sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : www.ansm.sante.fr

Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site www.sanofi.fr