



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans, par tacite reconduction, à compter du 31 décembre 2008.

ORBENINE 500 mg, gélule

Boîte de 16 gélules (CIP : 319 393-3)

Laboratoire ASTELLAS PHARMA SAS

cloxacilline

Code ATC : J01CF02 (antibiotique de la classe des pénicillines M)

Liste I

Date de l'AMM (procédure nationale) : 21/12/1982, rectificatif d'AMM du 23 mai 2011

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique.

Caractéristiques du médicament

Indications thérapeutiques (rectificatif d'AMM du 23 mai 2011 : restriction d'indications thérapeutiques)

« ORBENINE 500 mg gélule 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, relevant d'un traitement oral d'emblée ([voir rubrique 5.1](#) du RCP).

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

Posologie cf. RCP

Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2011), la spécialité ORBENINE 500 mg, gélule a fait l'objet de 368 000 prescriptions, dans la majorité des cas (95%) par des médecins généralistes. Le principal motif de prescription a été le diagnostic clinique « infections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané ».

Actualisation des données cliniques

Les pénicillines du groupe M (oxacilline et cloxacilline) ont fait l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'Afssaps^{1,2} qui a abouti aux décisions suivantes :

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

En effet, il a été démontré que les recommandations posologiques actuelles exposaient à des sous-dosages avec risques d'échecs, notamment pour les infections potentiellement graves tout en favorisant l'antibiorésistance. Pour obtenir le niveau de concentration d'antibiotique requis pour être efficace dans le traitement des infections considérées, des augmentations posologiques étaient nécessaires. Compte tenu des spécificités pharmacocinétiques des spécialités disponibles et des contraintes liées aux voies d'administration, elles n'ont pas pu être possibles dans toutes les situations.

En conséquence, l'Afssaps a estimé que, en raison d'un manque d'efficacité, le rapport bénéfice/risque de l'oxacilline par voie orale, IM et de la cloxacilline par voie IM était défavorable. Les AMM des spécialités correspondantes ont donc été retirées et les deux laboratoires concernés ont procédé le 23/05/2011 au rappel de tous les lots des produits impliqués :

¹ Réévaluation des pénicillines du groupe M administrées par voies orale et injectable : oxacilline et cloxacilline- Afssaps Mai 2011.

² Spécialités à base d'oxacilline administrées par voie orale et de cloxacilline administrée par voie intramusculaire - Retrait de produits. Afssaps 23/05/2011.

- BRISTOPEN ENFANTS ET NOURRISSONS 250 mg/5 ml, poudre pour sirop
- BRISTOPEN 500 mg, gélule (boîte de 12 / boîte de 120)
- ORBENINE 1 g/5 ml, poudre et solution pour solution injectable IM

Cf. annexe : Modification d'AMM d'ORBENINE 500 mg gélule (Rectificatif d'AMM du 23 Mai 2011). Les principales modifications de RCP portent notamment sur les rubriques :

- **4.1 : Indication thérapeutique**
- **4.2 : Posologie**
- **4.4 : Mises en grades spéciales et précautions d'emploi**

Réévaluation du Service Médical Rendu

Compte tenu des limites pharmacocinétiques mentionnées plus haut, l'utilisation des pénicillines M par voie orale (cloxacilline) est actuellement restreinte au traitement des infections cutanées peu sévères.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Il s'agit d'un traitement de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité **reste important** dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Annexe : Tableau comparatif RCP ORBENINE gélule

| Version obsolète | Nouvelle version (rectificatif d'AMM du 23 mai 2011) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Cloxacilline sodique monohydratée Quantité correspondant à cloxacilline base.....500,00 mg Stéarate de magnésium.....8,00 mg Pour gélule de 508,00 mg</p> <p><u>Enveloppe de la gélule</u> : oxyde de fer jaune, érythrosine, dioxyde de titane, gélatine.</p> | <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Cloxacilline sodique monohydratée Quantité correspondant à cloxacilline base.....500 mg Pour une gélule.</p> <p><u>Ce médicament contient du sodium.</u> Pour la liste complète des excipients, <u>voir rubrique 6.1.</u></p> |
| <p>4.1 Indications thérapeutiques</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. Elles sont limitées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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"> -infections osseuses, articulaires et musculaires, -infections pleurales, pulmonaires et suppurations bronchiques, -infection rénales, urinaires et génitales, -infections de la sphère ORL. - au traitement des infections à staphylocoques et/ou à streptocoques sensibles, en dermatologie. <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p> | <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>ORBENINE 500 mg gélule 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>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Adultes : 25 à 50 mg/kg/jour. Enfants : 25 à 50 mg/kg/jour.</p> <p>La prise doit se faire de préférence une demi-heure avant les repas.</p> | <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Posologie</u></p> <p>La posologie dépend du poids corporel, de la fonction rénale et/ou de la fonction hépatique du patient.</p> |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p><u>Adulte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez le sujet à fonction rénale normale 50 mg/kg/jour en 3 prises journalières, sans dépasser 3 à 4 g/jour. • Insuffisant rénal <ul style="list-style-type: none"> ○ Clairance de la créatinine > 30 ml/min : pas d'adaptation posologique ; ○ Clairance de la créatinine < 30 ml/min : diminution de moitié de la posologie journalière. • Insuffisant hépatique <p>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></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez le sujet à fonction rénale normale 50 mg/kg/jour en 3 prises journalières, sans dépasser 3 à 4 g/jour. <p>La posologie chez l'enfant en insuffisance rénale et/ou hépatique n'a pas été étudiée.</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>VOIE ORALE</p> <p>Ce médicament doit être pris de préférence une demi-heure avant les repas.</p> <p>Les gélules doivent être avalées sans les ouvrir, avec un verre d'eau.</p> |
| <p>4.3 <u>Contre-indications</u></p> <p>Allergie aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines) : tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques de la famille des céphalosporines.</p> | <p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à la cloxacilline, aux autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines) ou à l'un des excipients (voir 6.1).</p> |
| <p>4.4 <u>Mises en garde et précautions particulières d'emploi</u></p> <p><u>Mises en garde</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'une thérapeutique adaptée. - Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été exceptionnellement observées chez des malades traités par des bêta-lactamines. Leur administration nécessite donc un interrogatoire préalable. Devant des antécédents d'allergie typique à ces produits, la contre-indication est formelle. <p><u>Précautions d'emploi</u></p> | <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>La prise de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse route.</p> <p>La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté.</p> <p>Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été exceptionnellement observées chez des malades traités par les bêta-lactamines. Leur administration nécessite donc un interrogatoire préalable. Devant des antécédents d'allergie typique à ces produits, la contre-indication est formelle.</p> <p>L'allergie aux pénicillines est croisée avec l'allergie aux céphalosporines dans 5 à 10% des cas. Ceci conduit à proscrire les pénicillines lorsque le sujet est un allergique</p> |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>- En cas d'insuffisance rénale, il est inutile de réduire la posologie. - Teneur en sodium = 52,8 mg soit 2,3 mEq par gramme de cloxacilline.</p> <p>Nouveau-né : ne pas administrer au nouveau-né, en raison du risque d'hyperbilirubinémie par compétition de fixation sur les protéines sériques (ictère nucléaire).</p> | <p>connu aux céphalosporines. Des colites pseudo-membraneuses ont été rapportées avec pratiquement tous les antibiotiques, y compris la cloxacilline. Ce diagnostic doit être évoqué chez les patients ayant une diarrhée persistante et/ou sévère pendant ou après le traitement antibiotique. Dans cette situation, des mesures thérapeutiques adéquates doivent être initiées immédiatement. Un arrêt du traitement antibiotique doit être envisagé. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation (voir 4.8). En cas d'insuffisance rénale, une adaptation posologique est requise si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (voir 4.2). En cas d'insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale quel que soit le degré de l'insuffisance rénale, une adaptation posologique est requise (voir 4.2). L'administration de fortes doses de pénicillines M chez l'insuffisant rénal ou chez les patients présentant des facteurs prédisposants tels que des antécédents de convulsions, épilepsie traitée ou atteintes méningées peut exceptionnellement entraîner des troubles neurologiques (voir 4.8). Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en association avec le méthotrexate (voir 4.5). Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 2,3 mmol (52,8 mg) de sodium par gramme de cloxacilline (soit 26,4 mg de sodium par gélule dosée à 500 mg). A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.</p> |
| <p><u>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</u></p> <p>- 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. - Association déconseillée avec le méthotrexate : augmentation des effets de la toxicité hématologique du méthotrexate (inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines).</p> | <p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>+ Méthotrexate</p> <p>Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.</p> <p><u>Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR</u> 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.</p> |
| <p><u>4.6 Grossesse et allaitement</u></p> <p><u>Grossesse</u></p> | <p>4.6. Grossesse et allaitement</p> |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>En clinique, un recul important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé, n'ont pas révélé d'effet malformatif ou foetotoxique des pénicillines. En conséquence, la cloxacilline peut être prescrite pendant la grossesse si besoin.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>La cloxacilline passant dans le lait maternel, l'éventualité d'une suspension de l'allaitement doit être envisagée.</p> | <p><u>Grossesse</u></p> <p>L'utilisation de la cloxacilline peut être envisagée si besoin au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme. En effet, les données cliniques sur un nombre limité de patientes et les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Le passage des pénicillines dans le lait maternel est faible, et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques néonatales. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique. Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.</p> |
| <p>4.8 Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> - Manifestations allergiques : fièvre, urticaire, éosinophilie, œdème de Quincke, exceptionnellement choc anaphylactique. - Eruptions cutanées maculo-papuleuses d'origine allergique ou non. Très exceptionnellement quelques rares cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythème polymorphe ont été rapportés. - Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées. De rares cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés. Ils nécessitent l'arrêt du traitement et la mise en place d'une thérapeutique adaptée. - Augmentation rare et modérée des transaminases (ASAT et ALAT), exceptionnellement hépatites ictériques. - Possibilité de néphropathies interstitielles aiguës immunoallergiques. - Réactions hématologiques réversibles : anémies, thrombopénies leucopénies. - L'administration de fortes posologies de bêta-lactamines, en particulier chez l'insuffisant rénal, peut entraîner des encéphalopathies (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives). | <p>4.8. Effets indésirables</p> <p><u>Affections du système immunitaire</u> Urticaire, œdème de Quincke, exceptionnellement choc anaphylactique, éosinophilie (voir 4.4).</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Eruptions cutanées maculo-papuleuses d'origine allergique ou non. Cas isolés d'érythrodermie et de toxidermie bulleuse grave (érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell).</p> <p><u>Affections gastro-intestinales</u> Nausées, vomissements, diarrhée. De rares cas de colite pseudo-membraneuse ont été rapportés (voir 4.4).</p> <p><u>Affections hépato-biliaires</u> Augmentation rare et modérée des transaminases (ASAT et ALAT), exceptionnellement hépatite cholestatique.</p> <p><u>Affections du système nerveux</u> L'administration de fortes posologies de pénicillines M en particulier chez l'insuffisant rénal peut entraîner des encéphalopathies, troubles de la conscience, confusion, mouvements anormaux, myoclonies, crises convulsives (voir 4.4).</p> <p><u>Affections du rein et des voies urinaires</u> Néphropathies interstitielles aiguës immunoallergiques.</p> <p><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> Troubles hématologiques réversibles : anémie, thrombopénie, leucopénie, neutropénie et agranulocytose.</p> <p><u>Troubles généraux</u> Fièvre.</p> |

4.9 Surdosage

Aucun signe ou manifestation de surdosage n'a été rapporté à ce jour.

4.9. Surdosage

Des manifestations de surdosage, neuropsychiques, rénales et digestives, ont été rapportées avec les pénicillines M.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

ANTIBIOTIQUES ANTIBACTERIENS de la famille des bêta-lactamines du groupe des pénicillines M.
(J : anti-infectieux)

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :
oxacilline (staphylocoques) : S \leq 2 mg/l et R > 2 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, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

| Catégories | Fréquence de résistance acquise en France (> 10 %) (valeurs extrêmes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| ESPECES SENSIBLES Aérobies à Gram positif <i>Staphylococcus méti-S</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> | |
| Anaérobies | |

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : PENICILLINES RESISTANTES AUX BETALACTAMASES

Code ATC : J01CF02.

La cloxacilline est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des pénicillines du groupe M.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Concentrations critiques

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont présentées ci-dessous.

| Concentrations critiques établies par l'EUCAST pour la cloxacilline (2010-04-27, v.1.1) | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Organismes | Sensible (S) (mg/l) | Résistant (R) (mg/l) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | \leq 2 | > 2 |

| | |
|--------------------------------|--|
| <i>Clostridium perfringens</i> | |
| ESPECES RESISTANTES | |
| <i>Staphylococcus méti-R*</i> | |

* 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.

| | | |
|-----------------------------------|--------|--------|
| <i>Staphylococcus lugdunensis</i> | ≤ 2 | > 2 |
| Staphylocoques coagulase négative | ≤ 0,25 | > 0,25 |

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. 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.

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Classes |
| ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES |
| Aérobies à Gram positif <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| Anaérobies <i>Clostridium perfringens</i> |
| ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES (RESISTANCE ACQUISE ≥ 10%) |
| Aérobies à Gram positif <i>Staphylococcus aureus</i> (1) Staphylocoques coagulase négative (+) |

(+) La prévalence de la résistance bactérienne est ≥ 50% en France.

(1) La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 20 à 30 % chez *Staphylococcus aureus* et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La cloxacilline est stable en milieu gastrique. Elle est bien absorbée par la muqueuse digestive (70 %).

Distribution

- Après administration orale, les concentrations sanguines maximales sont obtenues au bout d'1 heure et sont proportionnelles à la dose administrée. Elles sont de l'ordre de 9 mg/l pour une dose de 500 mg
- Après injection intramusculaire, les concentrations sanguines maximales sont obtenues au bout de 45 minutes environ. Elles sont chez l'adulte de 26 mg/l pour une dose de 1 g, de 15 mg/l pour une dose de 500 mg et de 8 mg/l pour une dose de 250 mg.
- Après injection intraveineuse de 2 g en perfusion de 20 minutes, le pic sérique obtenu dès la fin de la perfusion a une valeur de 280 mg/l.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La cloxacilline est stable en milieu gastrique. Elle est bien absorbée par la muqueuse digestive (70 %).

Distribution

- Après administration orale, les concentrations sanguines maximales sont obtenues au bout d'1 heure et sont proportionnelles à la dose administrée. Elles sont de l'ordre de 9 mg/l pour une dose de 500 mg.
- Après injection intraveineuse de 2 g en perfusion de 20 minutes, le pic sérique obtenu dès la fin de la perfusion a une valeur de 280 mg/l.
- La demi-vie est de l'ordre de 45 minutes chez les patients aux fonctions rénales

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>- La demi-vie est de l'ordre de 45 minutes chez les patients aux fonctions rénales normales.</p> <p>- La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 90 %.</p> <p>- Le produit diffuse dans le liquide amniotique, le sang fœtal, le liquide synovial et le tissu osseux.</p> <p><u>Biotransformation</u> La cloxacilline est peu métabolisée.</p> <p><u>Excrétion</u> Après administration par voie orale, la fraction non résorbée est éliminée par voie intestinale sous forme inactive. L'élimination de la fraction absorbée se fait sous forme active essentiellement par voie urinaire, et à 10 % par la voie biliaire.</p> <p>Après administration par voie injectable, l'élimination est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - urinaire, sous forme active, en 6 heures, 70 à 80% environ de la dose injectée. - biliaire, sous forme active, 20 à 30% de la dose injectée. | <p>normales.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 90 %. • La cloxacilline diffuse dans le liquide amniotique, le sang fœtal, le liquide synovial et le tissu osseux. <p><u>Biotransformation</u> La cloxacilline est peu métabolisée.</p> <p><u>Excrétion</u> Après administration par voie orale, la fraction non résorbée est éliminée par voie intestinale sous forme inactive. L'élimination de la fraction absorbée se fait sous forme active essentiellement par voie urinaire, et à 10 % par la voie biliaire.</p> <p>Après administration par voie injectable, l'élimination est :</p> <ul style="list-style-type: none"> • urinaire, sous forme active, en 6 heures, 70 à 80% environ de la dose injectée. • biliaire, sous forme active, 20 à 30% de la dose injectée. |
| <p>5.3 <u>Données de sécurité précliniques</u></p> | <p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Sans objet.</p> |