

MENTIONS LEGALES ORBENINE™ GELULES, IV (ML ORBENINE 2019-1 / janvier 2019)

DENOMINATION DU MEDICAMENT : ORBENINE™ 500 mg, gélule ; ORBENINE™ 1 g, poudre pour solution injectable (IV). **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** *Gélule :* Cloxacilline sodique monohydratée, Quantité correspondant à Cloxacilline base : 500 mg, pour une gélule. Pour la liste complète des excipients, voir « Liste des excipients ». *Poudre pour solution injectable (IV) :* Cloxacilline sodique monohydratée : Quantité correspondant à cloxacilline : 1 g, pour un flacon de poudre. Pour la liste complète des excipients, voir « Liste des excipients ». **FORME PHARMACEUTIQUE :** Gélule. Poudre pour solution injectable (IV). **DONNEES CLINIQUES :** **Indications thérapeutiques :** *Gélule :* 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 « Propriétés pharmacodynamiques »), relevant d'un traitement oral d'emblée. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. *Poudre pour solution injectable (IV) :* ORBENINE 1 g, poudre pour solution injectable (IV) est indiquée chez l'adulte et chez l'enfant : * en traitement curatif : des infections dues à des staphylocoques sensibles (voir « Propriétés pharmacodynamiques ») : infections respiratoires, infections ORL, infections rénales, infections uro-génitales, infections neuro-méningées, infections ostéo-articulaires, Endocardites ; des infections cutanées dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles (voir « Propriétés pharmacodynamiques ») ; * en traitement préventif : en prophylaxie des infections post-opératoires en neurochirurgie : mise en place d'une dérivation interne du LCR. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. **Posologie et mode d'administration :** *Gélule :* **Posologie :** La posologie dépend du poids corporel, de la fonction rénale et/ou de la fonction hépatique du patient. *Adulte :* **Chez le sujet à fonction rénale normale :** 50 mg/kg/jour en 3 prises journalières, sans dépasser 3 à 4 g/jour. **Insuffisant rénal :** 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 :** 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. *Population pédiatrique :* **Chez le sujet à fonction rénale normale :** 50 mg/kg/jour en 3 prises journalières, sans dépasser 3 à 4 g/jour. La posologie chez l'enfant en insuffisance rénale et/ou hépatique n'a pas été étudiée. **Mode d'administration :** VOIE ORALE. Ce médicament doit être pris de préférence une demi-heure avant les repas. Les gélules doivent être avalées sans les ouvrir, avec un verre d'eau. *Poudre pour solution injectable (IV) :* **Posologie :** La posologie dépend de la fonction rénale et/ou de la fonction hépatique du patient et, chez l'enfant de son poids corporel. **Chez le sujet à fonction rénale normale :** **Traitement curatif :** 8 à 12 g/jour, répartis en 4 à 6 administrations journalières. **Prévention des infections post-opératoires en chirurgie :** 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. **Insuffisant rénal :** 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 :** 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. *Population pédiatrique :* **Chez le sujet à fonction rénale normale :** **Traitement curatif :** 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. **Mode d'administration :** VOIE INTRAVEINEUSE. La cloxacilline doit être administrée en perfusion intraveineuse. La durée de la perfusion est de 60 minutes (voir « Incompatibilités », « Durée de conservation », « Précautions particulières d'élimination et de manipulation »). **Contre-indications :** *Gélule :* Hypersensibilité à la cloxacilline, aux autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients ». *Poudre pour solution injectable (IV) :* Hypersensibilité à la cloxacilline, aux autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines), Administration par voie sous-conjonctivale. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** *Gélule :* **Population pédiatrique :** La prise de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse route. La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté. 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. 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 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 « Effets indésirables »). En cas d'insuffisance rénale, une adaptation posologique est requise si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (voir « Posologie et mode d'administration »). 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 « Posologie et mode d'administration »). Les bêta-lactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale. Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en association avec le méthotrexate (voir « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Ce médicament contient 26,4 mg de sodium par gélule de 500 mg, ce qui équivaut à 1,32% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. *Poudre pour solution injectable (IV) :* La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté. 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. 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 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 « Effets indésirables »). En cas d'insuffisance rénale, une adaptation posologique est requise si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (voir « Posologie et mode d'administration »). 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 « Posologie et mode d'administration »). Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale. L'administration sera prudente chez le nouveau-né en raison du risque d'hyperbilirubinémie par compétition de fixation sur les protéines sériques (ictère nucléaire). Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en association avec le méthotrexate (voir « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Ce médicament contient 52,8 mg de sodium par dose (1 dose = 1 flacon de 1 g), ce qui équivaut à 2,64% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS. La dose maximum quotidienne de ce produit est équivalente à 31,68% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS. Ce médicament est considéré comme ayant une teneur élevée en sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : Associations déconseillées :** Méthotrexate. Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines. **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. **Fertilité, grossesse et allaitement : Grossesse :** 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. **Allaitement :** 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. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Ce médicament peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines notamment du fait de la survenue possible d'encéphalopathie (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « Effets indésirables », « Surdosage »). **Effets indésirables : Affections du système immunitaire :** Urticaire, œdème de Quincke, exceptionnellement choc anaphylactique, éosinophilie (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Eruptions cutanées maculo-papuleuses d'origine allergique ou non. Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques). Cas isolés d'érythrodermie et de toxidermie bulleuse grave (érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell). **Affections gastro-intestinales :** Nausées, vomissements, diarrhée. De rares cas de colite pseudo-membraneuse ont été rapportés (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Affections hépato-biliaires :** Augmentation rare et modérée des transaminases (ASAT et ALAT), exceptionnellement hépatite cholestatique. **Affections du système nerveux :** Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale. **Affections du rein et des voies urinaires :** Néphropathies interstitielles aiguës immunoallergiques. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Troubles hématologiques réversibles : anémie, thrombopénie, leucopénie, neutropénie et agranulocytose. **Troubles généraux :** Fièvre. **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 – Site internet : www.ansm.sante.fr. **Surdosage :** Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale. Des manifestations de surdosage, neuropsychiques, rénales et digestives, ont été rapportées avec les pénicillines M. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : 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>	≤ 2	> 2
<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 $\geq 50\%$ 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.

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 normales. 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. **Biotransformation** : La cloxacilline est peu métabolisée. **Élimination** : 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. Après administration par voie injectable, l'élimination est : 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. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : Liste des excipients :** **Gélule** : Stéarate de magnésium. **Enveloppe de la gélule** : oxyde de fer jaune (E172), érythrosine, dioxyde de titane (E171), gélatine. **Encre noir pour impression** : 10A1 (vernis à la gomme laque, oxyde de fer noir, propylène glycol, hydroxyde d'ammonium) ; 10A2 (gomme laque, oxyde de fer noir, propylène glycol, hydroxyde de potassium, solution d'ammoniac concentrée) ; 1028 (vernis à la gomme laque, oxyde de fer noir, propylène glycol, alcool dénaturé). **Poudre pour solution injectable (IV)** : Sans objet. **Incompatibilités :** **Gélule** : Sans objet. **Poudre pour solution injectable (IV)** : La cloxacilline est incompatible avec les solutions d'acides aminés, les émulsions lipidiques, le sang à transfuser. **Durée de conservation :** **Gélule** : Plaquettes soudées à froid (Aluminium /Aluminium) : 18 mois. **Poudre pour solution injectable (IV)** : 2 ans. Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement. **Précautions particulières de conservation :** **Gélule** : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **Poudre pour solution injectable (IV)** : Pas de précautions particulières de conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** **Gélule** : 16 gélules sous plaquettes soudées à froid (Aluminium /Aluminium). **Poudre pour solution injectable (IV)** : Poudre en flacon (verre). Boîte de 10 flacons. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation :** **Gélule** : Pas d'exigences particulières. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **Poudre pour solution injectable (IV)** : Reconstituer 1 g dans 16 ml d'eau pour préparations injectables (ou sérum glucosé ou chlorure de sodium). Diluer dans 100 ml de sérum isotonique à 0,9% ou glucosé à 5%. La cloxacilline est compatible avec : les solutions utilisées habituellement en perfusion (chlorure de sodium, glucosé isotonique, bicarbonate, ...), l'hydrocortisone, le chlorhydrate de procaine ou de lidocaïne. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : ASTELLAS PHARMA, 26 quai Charles Pasqua, 92300 LEVALLOIS PERRET, FRANCE.

NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : **Gélule** : 34009 319 393 3 7 : 16 gélules sous plaquettes soudées à froid (Aluminium /Aluminium). **Poudre pour solution injectable (IV)** : 34009 556 486 5 9 : 10 flacon(s) en verre de 1 g. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 1982. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** Mars 2018. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Liste I. **Gélules** : PRIX : 6,56€, (500 mg, 16 gélules). Remboursé Séc. Soc. à 65%. Collect. **Poudre pour solution injectable (IV), 10 flacons** : Agréé Collect.

ASTELLAS PHARMA – 26 quai Charles Pasqua – 92300 LEVALLOIS-PERRET – Tél Information médicale (Numéro Vert) : 0 800 008 619 – Tél Standard et Pharmacovigilance : 01 55 91 75 00 – Fax : 01 55 91 75 69.

ML 2019-1_ORB_gel, IV (janvier 2019)

Les mentions obligatoires sont accessibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou sur le site www.astellas.fr au niveau de la section « Nos Produits ». Vous pouvez aussi les retrouver en utilisant le flashcode ci-après.



Astellas Pharma France s'engage à respecter la Charte et le Référentiel de l'information promotionnelle. Nos délégués sont à votre disposition pour vous présenter nos règles de déontologie et répondre à toute question dans ce domaine. Vous pouvez vous adresser à notre Pharmacien Responsable, 26 quai Charles Pasqua - 92300 Levallois Perret, pour nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre visite médicale.

Les conventions conclues avec les professionnels de santé, les avantages offerts et rémunérations versées d'un montant unitaire supérieur ou égal à dix euros TTC sont rendus publics sur le site gouvernemental www.transparence.sante.gouv.fr selon les modalités légales en vigueur.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par Astellas Pharma France ayant pour finalité la gestion des relations et échanges avec vous en fonction de vos centres d'intérêts, les opérations de communication (par email, courrier, fax, SMS ou téléphone) de nature promotionnelle, médicale ou scientifique, pour vous convier à des manifestations, ainsi que pour vous proposer de participer à des enquêtes ou études de marché ; l'activité de prospection et d'information promotionnelle conformément à la Charte et au Référentiel de certification de la Haute Autorité de Santé, ainsi que la gestion de vos remarques ou observations relatives à la qualité de l'information délivrée par Astellas Pharma France.

Vous pouvez vous opposer au traitement de vos données et demander à être retiré de notre base « prospects » sans avoir à vous justifier.

Lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part d'Astellas Pharma France, les traitements qui relèvent d'une obligation légale d'Astellas Pharma France (par exemple la planification et la traçabilité des interactions entre Astellas Pharma France et vous) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Dans l'éventualité où votre entretien avec un représentant d'Astellas Pharma France serait suivi d'un repas impromptu, vos données feront l'objet d'un traitement à des fins de respect du dispositif « anti-cadeaux » et de transparence des liens d'intérêt. Veuillez consulter la mention d'information prévue à cet effet sur la feuille d'émargement qui vous est remise par votre interlocuteur Astellas Pharma France.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'effacement de vos données, d'un droit à la limitation du traitement, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Vous pouvez exercer vos droits aux coordonnées suivantes : par courriel : privacy@astellas.com ou par courrier : Astellas -Département Ethique et compliance – 26, quai Charles Pasqua - CS 90067 - 92309 Levallois-Perret - France.

Pour une information complète relative au traitement de vos données, veuillez consulter notre site internet : www.astellas.fr/mentions-dinformations/ et/ou

