



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

14 mars 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 26/06/2007 (JO du 13/03/2009).

**BRISTOPEN 1 g/5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV)**

Boîte de 1 flacon en verre de 1 g - 1 ampoule en verre de 5 ml (CIP : 301 522-6)

**Laboratoires BRISTOL-MYERS SQUIBB**

oxacilline

Code ATC : J01CF04 (antibiotique de la classe des pénicillines M)

Liste I

Date de l'AMM (procédure nationale) : 1 février 1983, rectificatif d'AMM du 23 mai 2011

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

### Indications Thérapeutiques

« BRISTOPEN 1 g/5 ml, poudre et solution pour solution injectable (IV) est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant:

➤ en traitement curatif

- des infections dues à des staphylocoques sensibles ([voir rubrique 5.1](#) du RCP):
  - 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 rubrique 5.1](#) du RCP),

➤ en traitement préventif

- en prophylaxie des infections post-opératoires en neuro-chirurgie: mise en place d'une dérivation interne du LCR.

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

Posologie : cf. RCP

### Données de prescription

La spécialité BRISTOPEN 1g IV n'est pas suffisamment prescrite pour apparaitre dans les panels de prescription dont on dispose.

### 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<sup>1,2</sup> 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

---

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

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

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 :

- 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 (CIP 326 605-2)

**Cf. annexe : Modification d'AMM BRISTOPEN 1g IV (Rectificatif d'AMM du 23 Mai 2011). Les principales modifications de RCP portent notamment sur les rubriques :**

- **4.1 : Indication thérapeutique**
- **4.2 : Posologie**

#### Réévaluation du Service Médical Rendu

Compte tenu des limites pharmacocinétiques mentionnées plus haut, l'utilisation de l'oxacilline (BRISTOPEN 1g) est restreinte à la voie IV, utilisée principalement pour le traitement des infections systémiques (bactériémies, staphylococcies malignes de la face, endocardites, ostéoarthrites) à staphylocoque méti-S en association à un aminoside en début de traitement.

Cette spécialité entre dans le cadre de traitements curatifs ou préventifs.

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

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 BRISTOPEN 1g IV**

	<b>Version obsolète</b>	<b>Nouveau libellé d'AMM (IV) Du 23/05/2011</b>
<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> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en traitement curatif <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> </li> <li>• en traitement préventif <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> </li> </ul> <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>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 g IV à l'induction anesthésique,</li> <li>- puis ré-injection de 1 g IV toutes les 2 heures en cas d'intervention prolongée.</li> </ul> <p>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><u>Posologie</u></b></p> <p><u>Adulte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Chez le sujet à fonction rénale normale</u></li> </ul> <p><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.</p> <p>2 g IV à l'induction anesthésique, puis ré-injection de 1 g IV toutes les 2 heures en cas d'intervention prolongée.</p> <p>La durée du traitement doit couvrir toute la durée de l'intervention jusqu'à la fermeture cutanée.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <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).</li> <li>- <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).</li> </ul> <p><u>Enfant</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Chez le sujet à fonction rénale normale</u></li> </ul> <p><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><u>Mode d'administration</u></b> VOIE INTRA VEINEUSE L'oxacilline doit être administrée en perfusion intraveineuse lente (voir 6.2, 6.3, 6.6).</p>
--	---	---