

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**PYOSTACINE 500 mg, comprimé pelliculé**

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Pristinamycine (à 8000 UI/mg)..... 500,00  
mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : amidon de blé (contenant du gluten) (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

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

**4. DONNEES CLINIQUES**

**4.1. Indications thérapeutiques**

PYOSTACINE 500 mg comprimé pelliculé est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) :

- Sinusites maxillaires aiguës (voir rubrique 4.4 « Infections ORL »),
- Exacerbations aiguës de bronchites chroniques,
- Pneumonies communautaires de gravité légère à modérée (voir rubrique 4.4),
- Infections de la peau et des tissus mous (voir rubrique 4.4).

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

**4.2. Posologie et mode d'administration**

**Posologie (voir rubriques 4.4 et 5.1)**

Adultes

Indications	Posologie quotidienne	Durée de traitement
-------------	--------------------------	------------------------

sinusites maxillaires aiguës	1 g x2/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.		

### 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.

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.

La barre de cassure de ce comprimé n'est là que pour faciliter la prise du comprimé car elle ne le divise pas en doses égales.

Il existe une autre présentation de pristinamycine sous forme de comprimé dosé à 250 mg qui peut être plus adaptée dans certains cas, notamment chez des enfants.

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 4.4).

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la pristinamycine, aux autres synergistines, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédent d'éruptions graves telles qu'une pustulose exanthématique aiguë généralisée, une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), un syndrome de Stevens-Johnson, une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ou une vascularite, survenus après la prise de pristinamycine (voir rubrique 4.4).
- Allergie au blé (autre que la maladie coeliaque).
- Administration concomitante de pristinamycine et de colchicine (voir rubrique 4.5).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

### **4.4. 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).

### **Otites**

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

## **Pneumonies**

Des données de pharmacocinétique-pharmacodynamie en faveur d'un schéma posologique de 2 g x 2/jour pendant 2 jours, puis 1 g x 3/jour les jours suivants pour maximiser l'efficacité de la pristinamycine dans le traitement de pneumonies communautaires n'ont pu faire l'objet d'une validation dans le cadre d'une étude clinique.

## **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 ?dème de Quincke et choc anaphylactique, peuvent survenir avec la prise de pristinamycine (voir rubrique 4.8) 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 exanthématisques aiguës généralisées, les vascularites et purpura vasculaire, les nécrolyses épidermiques toxiques (syndromes de Lyell), les syndromes de Stevens-Johnson et les réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (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 (rubrique 4.3). Une sensibilisation antérieure par la virginiamycine locale ou systémique est possible.

## **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.

Amidon de blé (contenant du gluten)

Ce médicament contient une très faible teneur en gluten (provenant de l'amidon de blé) et est donc peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de maladie cœliaque.

Un comprimé ne contient pas plus de 70,0 microgrammes de gluten.

Les patients avec une allergie au blé (différente de la maladie cœliaque) ne doivent pas prendre ce médicament (voir rubrique 4.3).

#### **4.5. 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.

#### **4.6. Fertilité, 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.

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

#### **4.8. Effets indésirables**

Les fréquences sont déterminées de la façon suivante : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100) ; rare (? 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

##### **Infections et infestations**

- Fréquence indéterminée : colites pseudo-membraneuses (y compris infection à Clostridium difficile).

## **Affections hématologiques et du système lymphatique**

- Fréquence indéterminée : thrombopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose, pancytopénie.

## **Affections du système immunitaire**

- Fréquence indéterminée : choc anaphylactique.

## **Affections psychiatriques**

- Fréquence indéterminée : hallucinations.

## **Affections gastro-intestinales**

- Très fréquent : pesanteur gastrique, vomissements.
- Fréquent : diarrhée, nausées, colites hémorragiques aiguës.

## **Affections hépatobiliaires**

- Fréquence indéterminée : atteintes hépatiques préférentiellement cytolytiques, plus rarement cholestatiques ou mixtes.

## **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

- Fréquent : rash.
- Peu fréquent : urticaire.
- Fréquence indéterminée : pustulose exanthématique aiguë généralisée, éruptions bulleuses incluant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubriques 4.3 et 4.4), ?dème de Quincke, eczéma avec possibilité d'aggravation d'un eczéma, purpura vasculaire.

## **Affections du rein et des voies urinaires**

Fréquence indéterminée : insuffisance rénale aiguë.

## **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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

## **4.9. Surdosage**

En cas de surdosage le traitement est symptomatique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Streptogramines (synergistines), code ATC : J01FG01.**

La pristinamycine 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)

$S \leq 1 \text{ mg/l}$  et  $R > 2 \text{ mg/l}$

*Streptococcus pneumoniae* :  $S \leq 1 \text{ mg/L}$  et  $R > 1 \text{ mg/L}$

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.

<b>Classes</b>
<b>ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES</b>
<b>Aérobies à Gram positif</b>
Bacillus anthracis
Bacillus cereus
Corynebacterium
Enterococcus faecium (\$)
Staphylococcus méticilline-sensible
Staphylococcus méticilline-résistant
Streptococcus
Streptococcus pneumoniae
<b>Aérobies à Gram négatif</b>
Bordetella pertussis
Haemophilus (\$)
Legionella
Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis)
Neisseria
<b>Anaérobies</b>
Actinomyces
Clostridium perfringens
Eubacterium
Fusobacterium
Mobiluncus

## Classes

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

### Aérobies 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 x 3/jour (3 g/jour),
- schéma B : 2 g x 2/jour (4 g/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.

## **5.2. 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 microgramme/ml. La demi-vie plasmatique est de 6 h. La pristinamycine 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.

### **Élimination**

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

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

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.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Silice colloïdale hydratée, dextrine blanche, gélatine, stéarate de magnésium, amidon de blé hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

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

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

16 ou 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### **SANOFI WINTHROP INDUSTRIE**

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 34009 313 585-8 9 : 16 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 558 332-5 3 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 24 Janvier 1978

Date de renouvellement : 05 Mai 2010

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Décembre 2020/V1

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

# **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I