

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
22 juillet 2015****PIPRAM FORT 400 mg, comprimé enrobé****Boîte de 10 comprimés (CIP : 3400932660698)**

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

| | |
|------------------------|--|
| DCI | acide pipémidique |
| Code ATC (2013) | J01MB04 (quinolones antibactériennes) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Liste concernée | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indications concernées | « Chez l'adulte : <ul style="list-style-type: none">• Cystites aiguës simples non compliquées,• Cystites récidivantes. » |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM | Date initiale : 21/10/1983 (procédure nationale) ; |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |

| | | |
|-----------------------|--------------------------------------|--|
| Classement ATC (2013) | J J01 J01M J01MB J01MB04 | antiinfectieux généraux à usage systémique antibactériens à usage systémique quinolones antibactériennes autres quinolones acide pipémidique |
|-----------------------|--------------------------------------|--|

02 CONTEXTE

Examen du dossier de la spécialité réinscrite pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2008 (JO du 12/05/2009).

Dans son avis précédent (26 novembre 2008), la Commission de la Transparence tenant compte des données acquises de la science et des recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des antibactériens, avait considéré que le service médical rendu par la spécialité PIPRAM FORT restait important sur documentation microbiologique dans les indications de l'AMM.

Aussi, le laboratoire sollicite le renouvellement d'inscription de PIPRAM FORT dans les mêmes conditions.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, et suite à la procédure d'harmonisation européenne des RCP des quinolones, **le RCP a été modifié en date du 31 octobre 2013** (Cf. Annexe). Les modifications concernent les rubriques suivantes :

- « 4.1 Indications » : précision et adaptation de la nomenclature à la pratique actuelle ;
- « 4.2 Posologies » ;
- « 4.3 Contre-indications » : retrait du déficit en glucose-6 phosphatase déshydrogénase ;
- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : mention notamment de la résistance des fluoroquinolones à *Escherichia coli* ;
- « 5.1 Propriétés pharmacodynamiques » : modification de la « Classification des espèces en fonction de la sensibilité » avec actualisation de la prévalence de la résistance bactérienne (≥50% en France).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« PIPRAM FORT 400 mg comprimé enrobé est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à l'acide pipémidique avant d'initier le traitement.

Chez l'adulte :

- Cystites aiguës simples non compliquées,
- Cystites récidivantes.

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

03.2 Posologie

« Posologie

Femme adulte

Chez le sujet aux fonctions rénales et hépatiques normales

800 mg par jour en deux prises, soit 1 comprimé dosé à 400 mg le matin et le soir.

Chez le sujet insuffisant rénal

Pas d'adaptation posologique chez l'insuffisant rénal sévère.

Chez le sujet insuffisant hépatique

Pas d'adaptation posologique

Population pédiatrique

PIPAM FORT est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent (voir rubrique 4.3). »

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les antibiotiques utilisables par voie orale, recommandés dans le traitement des infections urinaires communautaires :

- en traitement probabiliste :

| Antibiotique (DCI) | Nom commercial du médicament princeps (laboratoire) |
|------------------------------|--|
| Dérivé de l'acide fosfonique | |
| fosfomycine trométamol | MONURIL (ZAMBON), URIDOZ (LUCIEN THERABEL PHARMA) |
| Bêtalactamines-pénicilline | |
| Pivmécillinam | SELEXID (LEOPHARMA) |
| Nitrofuranes | |
| nitrofurantoïne | FURADANTINE, FURADOINE (MERCK LIPHA SANTE FRANCE), MICRODOINE (DU GOMENOL) |
| Fluoroquinolones | |
| ciprofloxacine | CIFLOX (BAYER) |
| ofloxacine | OFLOCET (SANOFI-AVENTIS FRANCE) |

- sur documentation microbiologique :

| Antibiotique (DCI) | Nom commercial du médicament princeps (laboratoire) |
|---|---|
| Aminopénicilline + inhibiteur bêtalactamase | |
| Amoxicilline + acide clavulanique | AUGMENTIN (GLAXOSMITHKLINE), CIBLOR (PIERRE FABRE) |
| Sulfamide + triméthoprime | |
| sulfaméthoxazole-triméthoprime | BACTRIM (ROCHE) |

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les antibiotiques utilisables par voie orale, recommandés dans le traitement des infections urinaires communautaires.

04.2 Autres technologies de santé

Sans objet

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les données provenant d'une méta-analyse¹ ayant inclus 27 essais, publiée en 2010, comparant la fosfomycine aux antibiotiques utilisés dans le traitement de la cystite.

Seuls deux essais randomisés ont concerné l'acide pipémidique chez l'adulte et ont été publiés en 1990 et 1992 :

- un essai chez la femme non enceinte, ayant comparé un traitement par fosfomycine (3 g, monodose, n=49) à un traitement par acide pipémidique (400 mg, 2 fois par jour, pendant 5 à 7j, n=36), qui n'a pas mis en évidence de différence entre les deux traitements en termes de succès clinique et de tolérance.
- un essai chez la femme enceinte, ayant comparé un traitement par fosfomycine (3 g, monodose, n=153) à un traitement par acide pipémidique (400 mg, 2 fois par jour, pendant 7j, n=138), qui n'a pas mis en évidence de différence entre les deux traitements en termes de succès microbiologique (éradication bactérienne) et de tolérance.

Le profil d'efficacité de PIPRAM FORT n'est pas modifié.

05.2 Tolérance/Effets indésirables

Les données de pharmacovigilance transmises à l'ANSM (PSUR couvrant la période de juin 2004 à décembre 2011 et revue complémentaire de la base de pharmacovigilance du laboratoire jusqu'au 22 janvier 2013) ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

05.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (CMA automne 2014), la spécialité PIPRAM FORT 400 mg a fait l'objet de 25 526 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

05.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les cystites aiguës simples ou récidivantes et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,3}.

Dans le traitement de la cystite aiguë simple, un traitement antibiotique court, à élimination urinaire prolongée est recommandé. Les antibiotiques recommandés en traitement probabiliste sont :

- en première intention : la fosfomycine-trométamol en dose unique.
- en deuxième intention : le pivmecillinam pendant 5 jours
- en troisième intention : une fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacine) en prise unique ou la nitrofurantoïne pendant 5 jours.

¹ Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiag AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, Athanasiou S. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J.Antimicrob.Chemother.* 2010, 65:1862-1877

² SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Mise au point. 2014. Disponible sur le site de la SPILF : http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections_urinaires-long.pdf

³ Bruyère F, Cariou G, Boiteux JP, Hoznek A et al. Cystites aiguës. *Prog Urol*, 2008, 18, 9-13

Les quinolones de première génération (acide pipémidique, acide nalidixique, fluméquine) n'ont plus de place dans le traitement des cystites aiguës simples, et ce pour plusieurs raisons :

- la fréquence des *E. coli* et autres bactéries résistantes in vitro à ces molécules est plus élevée,
- par comparaison avec les fluoroquinolones (rapport AFORCOPI-BIO 2007), elles ne peuvent être prescrites en traitement court,
- elles favorisent l'émergence de mutants de premier niveau capables de faire le lit de résistances aux fluoroquinolones par mutations supplémentaires.

Le nitrofurantoïne faisait partie des antibiotiques recommandés en deuxième intention dans le traitement de la cystite aigue simple. Cependant sa toxicité hépatique et pulmonaire, en particulier lors de traitements prolongés, notamment en prophylaxie des infections urinaires récidivantes, a conduit à restreindre son utilisation en dernier recours lorsque les alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées^{4,5}.

Le traitement curatif d'un épisode de cystite récidivante est similaire à celui d'une cystite aigue simple. Les quinolones, fluoroquinolones et les céphalosporines ne sont pas recommandées en antibioprofylaxie en raison du risque d'émergence de résistances.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription du 26 novembre 2008, PIPRAM FORT n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.

⁴ AFSSaPS. Lettre aux professionnels de santé. Restriction d'utilisation de la nitrofurantoïne en raison du risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires. Mars 2012. Disponible en ligne : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nitrofurantoine-Restiction-d-utilisation-en-raison-d-un-risque-de-survenue-d-effets-indesirables-graves-hepatiques-et-pulmonaires-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

⁵ Cf. avis de la Commission de la Transparence du 8 janvier 2014 relatif à la spécialité FURADANTINE
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 6/15
Avis 1

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 26 novembre 2008 sont modifiées.

06.1 Service Médical Rendu

► Les infections urinaires sont des pathologies très fréquentes, représentant le second site d'infection bactérienne après l'arbre respiratoire. Ces infections sont le plus souvent bénignes, mais elles peuvent en cas de localisation parenchymateuse (pyélonéphrites, prostatites) s'accompagner d'un sepsis sévère et engager le pronostic vital.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de la cystite aigue simple ou récidivante.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de PIPRAM FORT est important.

► Toutefois, en raison de l'augmentation des résistances à *E. coli*, de l'impossibilité de le prescrire en traitement court et des risques de mutation croisée avec les fluoroquinolones, cette spécialité n'a plus de place dans le traitement de la cystite aigue simple ou récidivante.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PIPRAM FORT est insuffisant dans les indications de l'AMM.

06.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription de PIPRAM FORT sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

07 ANNEXE

Modification du RCP de PIPRAM FORT 400 mg, comprimé enrobé

| RCP suite au rectificatif du 31/10/2008) | RCP suite au rectificatif du 29/10/2013 |
|--|---|
| 4.1. Indications thérapeutiques | 4.1. Indications thérapeutiques |
| Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la péfloxacin. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. | Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la péfloxacin. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. |
| | PIPRAM FORT 400 mg comprimé enrobé est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne de l'acide pipémidique avant d'initier le traitement. |
| Elles sont limitées aux infections urinaires basses non compliquées, aiguës ou récidivantes de l'adulte, dues aux germes définis comme sensibles. | <u>Chez l'adulte:</u> - cystites aiguës simples non compliquées - cystites récidivantes |
| Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. | Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. |

| RCP suite au rectificatif du 31/10/2008) | RCP suite au rectificatif du 29/10/2013 |
|---|---|
| 4.2 Posologie | 4.2 Posologie |
| <p><u>Adulte</u></p> <p>400 mg matin et soir.</p> <p><u>Insuffisant rénal</u></p> <p>Pas d'adaptation posologique chez l'insuffisant rénal sévère.</p> <p><u>Insuffisant hépatique</u></p> <p>Pas d'adaptation posologique.</p> | <p><u>Posologie</u></p> <p><u>Femme adulte</u></p> <p>Chez le sujet aux fonctions rénales et hépatiques normales 800 mg par jour en deux prises, soit 1 comprimé dosé à 400 mg le matin et le soir.</p> <p><u>Chez le sujet insuffisant rénal</u></p> <p>Pas d'adaptation posologique chez l'insuffisant rénal sévère.</p> <p><u>Chez le sujet insuffisant hépatique</u></p> <p>Pas d'adaptation posologique.</p> |
| | <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>PIPAM FORT est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent (voir rubrique 4.3).</p> |
| | <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Voie orale</p> <p>Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau.</p> |
| 4.3 Contre-indications | 4.3 Contre-indications |
| Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants : | Ce médicament ne doit jamais être utilisé : |
| <ul style="list-style-type: none"> • enfant de moins de 15 ans | <ul style="list-style-type: none"> • chez les enfants de moins de 15 ans ou adolescents |
| <ul style="list-style-type: none"> • hypersensibilité à l'acide pipémidique ou à un produit de la famille des quinolones | <ul style="list-style-type: none"> • chez les patients ayant une hypersensibilité à l'acide pipémidique, à d'autres quinolones ou à l'un des composants de ce médicament (voir rubrique 6.1). |
| <ul style="list-style-type: none"> • antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone ou avec l'acide pipémidique (voir rubriques 4.4 et 4.8) | <ul style="list-style-type: none"> • chez les patients avec antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone ou avec l'acide pipémidique liée à l'administration de quinolones (voir rubriques 4.4 et 4.8) |

| RCP suite au rectificatif du 31/10/2008) | RCP suite au rectificatif du 29/10/2013 |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • allaitement, en cas de suspicion ou de déficit en G6PD chez l'enfant allaité (voir rubrique 4.6) | <ul style="list-style-type: none"> • en cas d'allaitement, en cas de suspicion ou de déficit en G6PD chez l'enfant allaité (voir rubrique 4.6) |
| <p><i>Forme comprimé uniquement</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • allergie au blé (autre que la maladie coeliaque). | <p><i>Forme comprimé uniquement</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque). |
| <ul style="list-style-type: none"> • déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase | <ul style="list-style-type: none"> • déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase |
| 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi | 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi |
| | <p><u>Infections urinaires</u> La résistance de <i>Escherichia coli</i> aux fluoroquinolones (pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires) varie au sein de l'Union Européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance de <i>Escherichia coli</i> aux fluoroquinolones.</p> |
| <p>Éviter l'exposition au soleil ou aux rayonnements ultraviolets pendant le traitement, en raison du risque de photosensibilisation.</p> | <p><u>Photosensibilité</u> L'acide pipémidique peut provoquer des réactions de photosensibilité. Les patients traités par l'acide pipémidique doivent Éviter l'exposition au soleil ou aux rayonnements ultraviolets pendant le traitement par l'acide pipémidique (voir rubrique 4.8).</p> |
| | <p><u>Hypersensibilité</u> Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie, y compris des réactions anaphylactiques, ont été rapportées avec des quinolones. Elles peuvent survenir dès la première prise et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Des manifestations allergiques ont été rapportées avec PIPRAM FORT (voir rubrique 4.8). Si de tels symptômes se produisent avec PIPRAM FORT, le traitement doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place.</p> |
| <p>Les tendinites très rarement observées peuvent parfois conduire à une rupture touchant plus particulièrement le tendon d'Achille et surviennent notamment chez le sujet âgé.</p> | <p><u>Système musculosquelettique</u> Les tendinites très rarement observées peuvent parfois conduire à une rupture touchant plus particulièrement le tendon d'Achille et surviennent notamment chez le sujet âgé.</p> |

| RCP suite au rectificatif du 31/10/2008) | RCP suite au rectificatif du 29/10/2013 |
|--|--|
| <p>Les tendinites et la rupture du tendon semblent être favorisées par l'exercice physique intense et par une corticothérapie concomitante.</p> | <p>Ces tendinopathies parfois bilatérales peuvent survenir dès les premières 48 heures du traitement jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement par quinolones. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes ou ceux exerçant une activité sportive intense.</p> |
| <p>Tendinites : L'apparition de signes de tendinite demande donc un arrêt du traitement, la mise au repos des deux tendons d'Achille par une contention appropriée ou des talonnettes et un avis en milieu spécialisé (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).</p> | <p>Tendinites : L'apparition de signes de tendinite demande donc un arrêt du traitement, la mise au repos des deux tendons d'Achille par une contention appropriée ou des talonnettes et un avis en milieu spécialisé (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).</p> |
| | <p>Déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase Chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés avec des quinolones. Bien qu'aucun cas n'ait été rapporté avec l'acide pipémidique, sa prescription chez ces personnes doit prendre en compte ce risque, et le recours à une alternative thérapeutique, si elle existe, est recommandé. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.</p> |
| <p><u>Interférences avec les examens paracliniques :</u> L'acide pipémidique ne perturbe pas le dosage de la glycosurie (type Clinitest, Fehling) ni celui des 17-cétostéroïdes urinaires ou de l'acide vanilmandélique.</p> | <p>Interférences avec les examens paracliniques : Interactions avec les tests de laboratoire L'acide pipémidique ne perturbe pas le dosage de la glycosurie (type Clinitest, Fehling) ni celui des 17-cétostéroïdes urinaires ou de l'acide vanilmandélique.</p> |
| <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.</p> | <p>Excipients Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p> |
| <p>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 d'une maladie cœliaque.</p> | <p>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 d'une maladie cœliaque.</p> |
| <p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> | <p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> |

| RCP suite au rectificatif du 31/10/2008) | RCP suite au rectificatif du 29/10/2013 |
|--|--|
| <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>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>4.6 Grossesse et allaitement</p> | <p>4.6 Grossesse et allaitement</p> |
| <p><u>Grossesse</u> L'utilisation de l'acide pipémidique peut être envisagée au cours de la grossesse, si besoin, quel qu'en soit le terme. En effet, le recul clinique, les données publiées sur un effectif encore limité de patientes, ainsi que les données chez l'animal sont rassurants. En cas de déficit congénital en G6PD, la survenue d'une hémolyse néonatale est possible lors de l'administration d'acide pipémidique en fin de grossesse. Des atteintes articulaires ont été décrites chez des enfants traités par des quinolones, mais à ce jour aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition <i>in utero</i> n'est rapporté.</p> | <p><u>Grossesse</u> L'utilisation de l'acide pipémidique peut être envisagée au cours de la grossesse, si besoin, quel qu'en soit le terme. En effet, le recul clinique, les données publiées sur un effectif encore limité de patientes, ainsi que les données chez l'animal sont rassurants. Sur la base des données disponible l'utilisation de l'acide pipémidique peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin quel qu'en soit le terme. En cas de déficit congénital en G6PD, la survenue d'une hémolyse néonatale est possible lors de l'administration d'acide pipémidique en fin de grossesse. Des atteintes articulaires ont été décrites chez des enfants traités par des quinolones, mais à ce jour aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition <i>in utero</i> n'est rapporté.</p> |
| <p><u>Allaitement</u> L'acide pipémidique passe à l'état de traces dans le lait maternel. En cas d'allaitement, un traitement par acide pipémidique peut être envisagé sauf en cas de déficit ou de suspicion de déficit en G6PD chez le nouveau-né (cf 4.3 Contre-indications).</p> | <p><u>Allaitement</u> L'acide pipémidique passe à l'état de traces dans le lait maternel. En cas d'allaitement, un traitement par acide pipémidique peut être envisagé sauf en cas de déficit ou de suspicion de déficit en G6PD chez le nouveau-né (voir rubrique 4.3). Il n'y a pas de donnée sur le passage de l'acide pipémidique dans le lait. Par mesure de précaution, l'administration de ce médicament fait contre-indiquer l'allaitement (voir rubrique 4.3).</p> |
| <p>4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> | <p>4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> |

| RCP suite au rectificatif du 31/10/2008) | RCP suite au rectificatif du 29/10/2013 |
|---|---|
| Comme lors de tout traitement susceptible d'entraîner des manifestations neurologiques à type de vertiges et de troubles de l'équilibre, il convient d'avertir de ce risque potentiel les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines. | Comme lors de tout traitement susceptible d'entraîner des manifestations neurologiques à type de vertiges et de troubles de l'équilibre (voir rubrique 4.8), il convient d'avertir de ce risque potentiel les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines. |
| 4.8 Effets indésirables | 4.8 Effets indésirables |
| •Manifestations digestives : gastralgies, nausées, vomissements, diarrhée, ne nécessitant pas l'arrêt du traitement. | •Manifestations digestives : gastralgies, nausées, vomissements, diarrhée, ne nécessitant pas l'arrêt du traitement. |
| •Manifestations allergiques : exceptionnellement, oedème de Quincke, choc anaphylactique. | •Manifestations allergiques : exceptionnellement, oedème de Quincke, choc anaphylactique (voir rubrique 4.4). |
| •Manifestations cutanées : photosensibilisation. Très rarement, éruptions cutanées et urticaire. Eruptions bulleuses, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell. Erythème pigmenté fixe. | •Manifestations cutanées : photosensibilisation (voir rubrique 4.4). Très rarement, éruptions cutanées et urticaire. Eruptions bulleuses, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell. Erythème pigmenté fixe. |
| •Manifestations neurologiques : vertiges, troubles de l'équilibre. | •Manifestations neurologiques : vertiges, troubles de l'équilibre. |
| •Manifestations rhumatologiques : très rarement, tendinite. | •Manifestations rhumatologiques : très rarement, tendinite (voir rubrique 4.4). |
| 4.9 Surdosage | 4.9 Surdosage |
| A ce jour, aucun incident en rapport avec un surdosage n'a été rapporté. L'acide pipémidique appartenant à la classe des quinolones, en cas d'apparition de signes cliniques liés à l'absorption d'une dose massive d'acide pipémidique, les mesures habituelles peuvent être préconisées : lavage gastrique si l'ingestion du produit est récente, diurèse forcée si le produit est déjà absorbé et, si besoin, réanimation. | A ce jour, aucun incident en rapport avec un surdosage n'a été rapporté. L'acide pipémidique appartenant à la classe des quinolones, en cas d'apparition de signes cliniques liés à l'absorption d'une dose massive d'acide pipémidique, les mesures habituelles peuvent être préconisées : lavage gastrique si l'ingestion du produit est récente, diurèse forcée si le produit est déjà absorbé et, si besoin, réanimation. |

| RCP suite au rectificatif du 31/10/2008) | RCP suite au rectificatif du 29/10/2013 |
|---|--|
| 5.1 Propriétés pharmacodynamiques | 5.1 Propriétés pharmacodynamiques |
| <p>QUINOLONES ANTIBACTERIENNES - AUTRES QUINOLONES code ATC : J01MB04</p> <p>L'acide pipémidique est un agent antibactérien de synthèse de la famille des quinolones. Il s'agit de l'acide pipérazino-2 oxo-5 éthyl-8 dihydro-5, 8 pyrido (2,3-d) pyrimidine-6 carboxylique.</p> | <p>Classe pharmacothérapeutique : quinolones antibactériennes – autres quinolones code ATC : J01MB04</p> <p>L'acide pipémidique est un agent antibactérien de synthèse de la famille des quinolones. Il s'agit de l'acide pipérazino-2 oxo-5 éthyl-8 dihydro-5,8 pyrido (2,3-d) pyrimidine-6 carboxylique.</p> |
| <p>SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE</p> <p>Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :</p> <p>S ≤8 mg/l et R > 16 mg/l.</p> | <p>SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE</p> <p>Concentrations critiques</p> <p>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) S ≤8 mg/l et R > 16 mg/l.</p> |
| <p>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, la fréquence de résistance acquise en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :</p> | <p>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, la fréquence de résistance acquise en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :</p> <p>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 la prévalence locale.</p> |
| | Classification des espèces en fonction de la sensibilité à l'acide pipémidique : |

| RCP suite au rectificatif du 31/10/2008) | RCP suite au rectificatif du 29/10/2013 |
|--|---|
| | <p>ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES</p> <p>Aérobies à Gram négatif <i>Morganella morganii</i></p> |
| <p>ESPECES SENSIBLES Fréquence de résistance acquise en France (>10%) (valeurs extrêmes)</p> <p>Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> (essentiellement <i>Acinetobacter baumannii</i>) (50-75 %) <i>Citrobacter freundii</i> (30-35 %) <i>Enterobacter cloacae</i> (20-30 %) <i>Escherichia coli</i> (5-30 %) <i>Klebsiella</i> (5-30 %) <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> (5-30 %) <i>Proteus vulgaris</i> (5-15 %) <i>Providencia</i> (50-80 %) <i>Serratia</i> (50 %)</p> | <p>ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES Fréquence de résistance acquise en France (>10%) (valeurs extrêmes)</p> <p>Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> (essentiellement <i>Acinetobacter baumannii</i>) (50-75 %) (+) <i>Citrobacter freundii</i> (30-35 %) <i>Enterobacter cloacae</i> (20-30 %) <i>Escherichia coli</i> (5-30 %) <i>Klebsiella</i> (5-30 %) <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> (5-30 %) <i>Proteus vulgaris</i> (5-15 %) <i>Providencia</i> (50-80 %) (+) <i>Serratia</i> (50 %) (+)</p> <p>(+) la prévalence de la résistance bactérienne est ≥50% en France.</p> |
| <p>ESPECES RESISTANTES</p> <p>Aérobies à Gram positif Cocci et bacille</p> <p>Aérobies à Gram négatif <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> | <p>ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES</p> <p>Aérobies à Gram positif Cocci et bacille</p> <p>Aérobies à Gram négatif <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> |