

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 janvier 2017

*acide fusidique***FUCIDINE 250 mg, comprimé pelliculé**

B/10 (CIP : 34009 367 663 7 2)

FUCIDINE Enfant 250 mg / 5 ml, suspension buvable

B/1 flacon de 90 ml (CIP : 34009 332 272 1 0)

FUCIDINE Nourrisson 100 mg / 2 ml, suspension buvable

B/1 flacon de 50 ml (CIP : 34009 332 271 5 9)

FUCIDINE 2%, pommade

Tube de 15 g (CIP : 34009 304 170 3 4)

FUCIDINE 2%, crème

Tube de 15 g (CIP : 34009 329 318 4 2)

Laboratoire LEO PHARMA

Code ATC	Formes orales : J01XC01 (antibactériens stéroïdiens à usage systémique) Formes topiques : D06AX01 (antibiotiques à usage topique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<u>FUCIDINE 250 mg, comprimé pelliculé :</u> « Infections staphylococciques notamment dans leur localisations cutanées, osseuses et articulaires ». <u>FUCIDINE Enfant 250 mg / 5 ml, suspension buvable</u> <u>FUCIDINE Nourrisson 100 mg / 2 ml, suspension buvable</u> « Infections staphylococciques quel qu'en soit le type, en dehors des infections urinaires et cérébro-méningées. » <u>FUCIDINE 2%, pommade</u> <u>FUCIDINE 2%, crème</u> « Infections de la peau dues à staphylocoques et streptocoques : impétigos et dermatoses impétiginisées en traitement local uniquement dans les formes localisées à petit nombre de lésions ; en traitement local d'appoint en association à une antibiothérapie générale adaptée dans les formes les plus étendues. Désinfection des gîtes microbiens cutanéomuqueux, chez les porteurs sains de staphylocoque, et après staphylococcie, notamment furonculose. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédures nationales) ; FUCIDINE 250 mg, comprimé pelliculé : 14/02/1983 FUCIDINE ENFANTS 250 mg/5 ml, suspension buvable en flacon : 29/09/1989 FUCIDINE NOURRISSONS 100 mg/2 ml, suspension buvable en flacon : 29/09/1989 FUCIDINE 2 POUR CENT, crème : 09/03/1987 FUCIDINE 2 POUR CENT, pommade : 29/06/1985 Rectificatifs des 25 mai 2012 et du 7 mai 2015, concernant uniquement les formes orales (cf annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 FUCIDINE 250 mg, comprimé pelliculé et FUCIDINE suspensions buvables J Médicaments anti-infectieux pour usage systémique J01 Antibiotiques à usage systémique J01X Autres antibiotiques J01XC Antibiotiques stéroïdiens J01XC01 Acide fusidique FUCIDINE pommade et crème : D Médicaments dermatologiques D06 Antibiotiques et chimiothérapies à usage dermatologique D06A Antibiotiques à usage topique D06AX Autres antibiotiques à usage topiques D06AX01 Acide fusidique

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 6 novembre 2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 22 juin 2011, la Commission a considéré que le service médical rendu de FUCIDINE était important pour les formes orales (comprimés et suspension buvable) et modéré pour les formes topiques (pommade et crème) dans leurs indications respectives.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

FUCIDINE 250 mg, comprimé pelliculé :

« Infections staphylococciques notamment dans leur localisations cutanées, osseuses et articulaires ».

FUCIDINE Enfant 250 mg / 5 ml, suspension buvable

FUCIDINE Nourrisson 100 mg / 2 ml, suspension buvable

« Infections staphylococciques quel qu'en soit le type, en dehors des infections urinaires et cérébro-méningées. »

FUCIDINE 2%, pommade

FUCIDINE 2%, crème

« Infections de la peau dues à staphylocoques et streptocoques :

- impétigos et dermatoses impétiginisées
 - en traitement local uniquement dans les formes localisées à petit nombre de lésions ;
 - en traitement local d'appoint en association à une antibiothérapie générale adaptée dans les formes les plus étendues.
- Désinfection des gîtes microbiens cutané-muqueux, chez les porteurs sains de staphylocoque, et après staphylococcie, notamment furonculose. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 31 mai 2010 au 30 mai 2013).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP pour les formes orales ont été réalisées en date du 25 mai 2012 et du 7 mai 2015, concernant les rubriques suivantes (voir annexe) :

- « 4.3. Contre-indications : ajout de hypersensibilité, traitement concomitant par statines, infection urinaire staphylococcique, insuffisance hépatique »
- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : modification du traitement concomitant par statine (de déconseillé à contre-indiqué), ajout de la présence de lactose (déconseillé si intolérance), ajout de la présence de sorbitol (Fucidine 250mg/5ml), ajout de la nocivité potentielle pour les dents en cas de prise prolongée (Fucidine 250 mg/5 ml) »
- « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : ajout de l'arrêt de traitement concomitant par inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase » :
- « 4.8. Effets indésirables : ajout de cholestase, rhabdomyolyse »

► Durant la période du PSUR, 50 cas concernant des rhabdomyolyses dues à l'interaction avec des statines ont été reçus pour FUCIDINE comprimé, suspensions buvables et injectable dont 10 ont eu une issue fatale. Le risque « interaction avec les statines causant des rhabdomyolyses » est toujours évalué comme important pour FUCIDINE comprimé et suspensions buvables et a fait l'objet d'une contre-indication (cf section 4.3 du RCP).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), FUCIDINE a fait l'objet d'environ 1 670 000 prescriptions dont 86% pour les formes topiques (crème et pommade).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections à staphylocoques et à streptocoques et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Le risque de sélection de mutants résistants impose une utilisation de FUCIDINE en association à un autre antibiotique actif sur le staphylocoque.^{1,2,3}

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 22 juin 2011, la place de FUCIDINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ EARS-Net France, Synthèse 2002-2015, disponible sur le site <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/..layout/set/print/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Contexte-enjeux-et-dispositif-de-surveillance/Reseaux-et-partenaires/EARS-Net-France> (consulté le 25/01/2017)

² Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), Rapport annuel 2013-2014, disponible sur le site <http://www.onerba.org/spip.php?article137> (consulté le 25/01/2017).

³ Gendrin V. Acide fusidique. EMC – Maladies infectieuses 2012;9(2) :1-4 [Article 8-004-J-20].

05 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 22 juin 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 FUCIDINE 250 mg, 250 mg/5 ml et 100 mg/2 ml, formes orales (comprimés et suspension buvable)

- ▀ Les affections concernées engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans leurs indications est moyen
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à ces spécialités.
- ▀ Il s'agit de médicaments de première intention.

5.1.2 FUCIDINE 2%, formes topiques (pommade et crème)

- ▀ Les affections concernées n'engagent pas le pronostic vital, n'entraînent pas de complications graves, ni de handicap, ni de dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est :
 - moyen dans l'indication « Impétigos et dermatoses impétiginisées »
 - faible dans l'indication « Désinfection des gîtes microbiens cutanéomuqueux, chez les porteurs sains de staphylocoques et après staphylococcie, notamment furonculose ».
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à ces spécialités.
- ▀ Il s'agit de médicaments de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FUCIDINE reste :

- important pour les formes orales (comprimés et suspension buvable) dans leurs indications.
- modéré pour les formes topiques (pommade et crème) dans leurs indications.

05.2 Recommandations de la Commission

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

▀ Taux de remboursement proposé :

- 65% pour les formes orales (comprimés et suspension buvable)
- 30% pour les formes topiques (pommade et crème)

▀ Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE : TABLEAUX COMPARATIFS DES RCP DE FUCIDINE SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM

06.1 FUCIDINE 250mg, comprimé pelliculé

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Il n'existe pas, à proprement parler, de contre-indication mais une non-indication : en effet, l'acide fusidique diffuse dans le parenchyme rénal mais ne s'élimine pas par l'urine ; ainsi, sauf dans le cas où elle résulte d'une atteinte rénale, l'infection urinaire staphylococcique ne sera pas traitée par ce produit.</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p> <p>Traitement concomitant par statines (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase). (Voir rubriques 4.4 et 4.5.).</p> <p>Infection urinaire staphylococcique (sauf si elle résulte d'une atteinte rénale) : l'acide fusidique diffuse dans le parenchyme rénal mais ne s'élimine pas par l'urine.</p> <p>Insuffisance hépatique.</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><i>Mises en garde spéciales :</i></p> <p>La prise concomitante d'acide fusidique avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine) est déconseillée (cf rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).</p> <p><i>Précautions particulières d'emploi :</i></p> <p>. En raison du métabolisme de l'acide fusidique :</p> <ul style="list-style-type: none">- Il sera prudent de pratiquer des bilans hépatiques périodiques chez les sujets dont cette fonction est perturbée et, en particulier, en cas de traitements de longue durée, à forte posologie.- Il conviendra de surveiller la fonction hépatique chez les prématurés et	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales :</u></p> <p>Le traitement concomitant par statines (inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) est contre-indiqué en raison du risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyses (voir rubriques 4.3 et 4.5). Des cas de décès sont survenus chez des patients traités par statine ayant reçu de l'acide fusidique dans le cadre d'infections ostéoarticulaires. Par conséquent le traitement par l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Si le traitement par l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ne peut être interrompu, un autre antibiotique devra être utilisé.</p> <p>Il est recommandé d'informer le patient de l'importance de consulter immédiatement un médecin en cas de faiblesse, de douleur ou de sensibilité musculaire.</p> <p><u>Précautions particulières d'emploi :</u></p> <p>En raison du métabolisme de l'acide fusidique :</p> <ul style="list-style-type: none">• il sera prudent de pratiquer des bilans hépatiques périodiques chez les sujets dont cette fonction est perturbée et, en particulier, en cas de traitements de longue durée, à forte posologie.• il conviendra de surveiller la fonction hépatique chez les prématurés et les

<p>les nouveau-nés (période d'immaturation des fonctions métaboliques).</p> <p>. Il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie chez les insuffisants rénaux.</p> <p>. Teneur en sodium : 10 mg par comprimé pelliculé.</p> <p>. Un effet de compétition au niveau de la liaison à l'albumine sérique a été démontré <i>in vitro</i> entre l'acide fusidique et la bilirubine. L'attention doit donc être attirée sur le risque potentiel d'ictère nucléaire chez le nourrisson, plus particulièrement en cas de prématurité, acidose, critère préexistant et toute pathologie néo-natale grave.</p>	<p>nouveau-nés (période d'immaturation des fonctions métaboliques).</p> <p>Il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie chez les insuffisants rénaux. Un effet de compétition au niveau de la liaison à l'albumine sérique a été démontré <i>in vitro</i> entre l'acide fusidique et la bilirubine. L'attention doit donc être attirée sur le risque potentiel d'ictère nucléaire chez le nourrisson, plus particulièrement en cas de prématurité, acidose, critère préexistant et toute pathologie néo-natale grave.</p> <p>Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 11 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine)</p> <p>Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.</p> <p>[...]</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase :</p> <p>Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyses (voir rubriques 4.3. et 4.4.). Arrêter le traitement par l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase avant d'initier un traitement par acide fusidique ou utiliser un autre antibiotique.</p> <p>[...]</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>[...]</p> <p>- Possibilité (rare) de survenue d'ictères chez les sujets prédisposés, lors des traitements de longue durée, à forte posologie. Les ictères sont réversibles à l'arrêt du traitement ou par simple diminution de la posologie.</p> <p>- Atteintes hématologiques : Des cas d'agranulocytose, et plus rarement d'anémie et de thrombopénie parfois sévères ont été rapportés. Ces atteintes peuvent être isolées ou associées. D'exceptionnelles anémies sidéroblastiques réversibles à l'arrêt de l'acide fusidique ont été observées. Ces atteintes hématologiques ont été observées plus particulièrement en cas de traitement de plus de 15 jours.</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>[...]</p> <p>Affections hépatobiliaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anomalies du bilan hépatique : Possibilité (rare) de survenue d'ictères chez les sujets prédisposés, lors des traitements de longue durée, à forte posologie. Les ictères sont réversibles à l'arrêt du traitement ou par simple diminution de la posologie. • Cholestase (fréquence non connue). <p>Affections du sang et du système lymphatique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atteintes hématologiques : Des cas d'agranulocytose, et plus rarement d'anémie et de thrombopénie parfois sévères ont été rapportés. Ces atteintes peuvent être isolées ou associées.

	<p>D'exceptionnelles anémies sidéroblastiques réversibles à l'arrêt de l'acide fusidique ont été observées. Ces atteintes hématologiques ont été observées plus particulièrement en cas de traitement de plus de 15 jours.</p> <p>Affections musculo-squelettiques et systémiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os (fréquence non connue) : <p>Rhabdomyolyse (les exemples de signes et de symptômes sont : faiblesse, gonflement et douleur musculaire, urine foncée, myoglobinurie, taux élevé de créatine kinase plasmatique, insuffisance rénale aiguë, arythmie cardiaque). La rhabdomyolyse peut être mortelle, en particulier lors d'une co-prescription avec une statine, voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5.</p>
--	---

06.2 FUCIDINE Enfant 250mg/5 ml, suspension buvable

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Infection urinaire staphylococcique (sauf si elle résulte d'une atteinte rénale) : l'acide fusidique diffuse dans le parenchyme rénal mais ne s'élimine pas par l'urine.</p> <p>Insuffisance hépatique.</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p> <p>Traitement concomitant par statines (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase). (Voir rubriques 4.4 et 4.5.).</p> <p>Infection urinaire staphylococcique (sauf si elle résulte d'une atteinte rénale) : l'acide fusidique diffuse dans le parenchyme rénal mais ne s'élimine pas par l'urine.</p> <p>Insuffisance hépatique.</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales :</u></p> <p>La prise concomitante d'acide fusidique avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine) est déconseillée (cf rubrique interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales :</u></p> <p>Le traitement concomitant par statines (inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) est contre-indiqué en raison du risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyses (voir rubriques 4.3 et 4.5). Des cas de décès sont survenus chez des patients traités par statine ayant reçu de l'acide fusidique dans le cadre d'infections ostéoarticulaires. Par conséquent le traitement par l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Si le traitement par l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ne peut être interrompu, un autre</p>

<p><i>Précautions d'emploi :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> . En raison du métabolisme de l'acide fusidique : <ul style="list-style-type: none"> - Il sera prudent de pratiquer des bilans hépatiques périodiques chez les sujets dont cette fonction est perturbée et, en particulier, en cas de traitements de longue durée, à forte posologie. - Il conviendra de surveiller la fonction hépatique chez les prématurés et les nouveau-nés (période d'immaturation des fonctions métaboliques). . Il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie chez les insuffisants rénaux. . Teneur en sodium 10 mg, 4,26 mg par cuillère-mesure. . Un effet de compétition au niveau de la liaison à l'albumine sérique a été démontré <i>in vitro</i> entre l'acide fusidique et la bilirubine. L'attention doit donc être attirée sur le risque potentiel d'ictère nucléaire chez le nourrisson, plus particulièrement en cas de prématurité, acidose, critère préexistant et toute pathologie néo-natale grave. 	<p>antibiotique devra être utilisé.</p> <p>Il est recommandé d'informer le patient de l'importance de consulter immédiatement un médecin en cas de faiblesse, de douleur ou de sensibilité musculaire.</p> <p>Précautions particulières d'emploi :</p> <p>En raison du métabolisme de l'acide fusidique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • il sera prudent de pratiquer des bilans hépatiques périodiques chez les sujets dont cette fonction est perturbée et, en particulier, en cas de traitements de longue durée, à forte posologie. • il conviendra de surveiller la fonction hépatique chez les prématurés et les nouveau-nés (période d'immaturation des fonctions métaboliques). <p>Il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie chez les insuffisants rénaux.</p> <p>Un effet de compétition au niveau de la liaison à l'albumine sérique a été démontré <i>in vitro</i> entre l'acide fusidique et la bilirubine. L'attention doit donc être attirée sur le risque potentiel d'ictère nucléaire chez le nourrisson, plus particulièrement en cas de prématurité, acidose, critère préexistant et toute pathologie néo-natale grave.</p> <p>Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 1,6 mg de sodium par ml de suspension. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.</p> <p>Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).</p> <p>Ce médicament contient 1,25 g de glucose liquide pour une cuillère-mesure de 5 ml et du saccharose dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.</p> <p>Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.</p> <p>Peut-être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine)</p> <p>Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Associations contre-indiquées</p> <p>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase :</p> <p>Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyses (voir rubriques 4.3.et 4.4.). Arrêter le traitement par l'inhibiteur</p>

<p>rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.</p> <p>[...]</p> <p><u>Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR</u></p> <p>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>de l'HMG-CoA réductase avant d'initier un traitement par acide fusidique ou utiliser un autre antibiotique.</p> <p>[...]</p> <p>Anti-infectieux et INR</p> <p>De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K 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, qui imposent, dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>[...]</p> <p>- Possibilité (rare) de survenue d'ictères chez les sujets prédisposés, lors des traitements de longue durée, à forte posologie. Les ictères sont réversibles à l'arrêt du traitement ou par simple diminution de la posologie.</p> <p>- Atteintes hématologiques : Des cas d'agranulocytose, et plus rarement d'anémie et de thrombopénie parfois sévères ont été rapportés. Ces atteintes peuvent être isolées ou associées. D'exceptionnelles anémies sidéroblastiques réversibles à l'arrêt de l'acide fusidique ont été observées. Ces atteintes hématologiques ont été observées plus particulièrement en cas de traitement de plus de 15 jours.</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>[...]</p> <p>Affections hépatobiliaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anomalies du bilan hépatique : Possibilité (rare) de survenue d'ictères chez les sujets prédisposés, lors des traitements de longue durée, à forte posologie. Les ictères sont réversibles à l'arrêt du traitement ou par simple diminution de la posologie. • Cholestase (fréquence non connue). <p>Affections du sang et du système lymphatique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atteintes hématologiques : Des cas d'agranulocytose, et plus rarement d'anémie et de thrombopénie parfois sévères ont été rapportés. Ces atteintes peuvent être isolées ou associées. D'exceptionnelles anémies sidéroblastiques réversibles à l'arrêt de l'acide fusidique ont été observées. Ces atteintes hématologiques ont été observées plus particulièrement en cas de traitement de plus de 15 jours. <p>Affections musculo-squelettiques et systémiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os (fréquence non connue) : Rhabdomyolyse (les exemples de signes et de symptômes sont : faiblesse, gonflement et douleur musculaire, urine foncée, myoglobulinurie, taux élevé de créatine kinase plasmatique, insuffisance rénale aiguë, arythmie cardiaque). La rhabdomyolyse peut être mortelle, en particulier lors d'une co-prescription avec une statine, voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5.

06.3 FUCIDINE Nourrisson 100mg/2ml, suspension buvable en flacon

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Infection urinaire staphylococcique (sauf si elle résulte d'une atteinte rénale) : l'acide fusidique diffuse dans le parenchyme rénal mais ne s'élimine pas par l'urine.</p> <p>Insuffisance hépatique.</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p> <p>Traitement concomitant par statines (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase). (Voir rubriques 4.4 et 4.5.).</p> <p>Infection urinaire staphylococcique (sauf si elle résulte d'une atteinte rénale) : l'acide fusidique diffuse dans le parenchyme rénal mais ne s'élimine pas par l'urine.</p> <p>Insuffisance hépatique.</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales :</u></p> <p>La prise concomitante d'acide fusidique avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine) est déconseillée (cf rubrique interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).</p> <p><u>Précautions d'emploi :</u></p> <p>. En raison du métabolisme de l'acide fusidique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il sera prudent de pratiquer des bilans hépatiques périodiques chez les sujets dont cette fonction est perturbée et, en particulier, en cas de traitements de longue durée, à forte posologie. - Il conviendra de surveiller la fonction hépatique chez les prématurés et les nouveau-nés (période d'immaturation des fonctions métaboliques). <p>. Il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie chez les insuffisants rénaux.</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales :</u></p> <p>Le traitement concomitant par statines (inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) est contre-indiqué en raison du risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyses (voir rubriques 4.3 et 4.5). Des cas de décès sont survenus chez des patients traités par statine ayant reçu de l'acide fusidique dans le cadre d'infections ostéoarticulaires. Par conséquent le traitement par l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase doit être arrêté pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Si le traitement par l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ne peut être interrompu, un autre antibiotique devra être utilisé.</p> <p>Il est recommandé d'informer le patient de l'importance de consulter immédiatement un médecin en cas de faiblesse, de douleur ou de sensibilité musculaire.</p> <p><u>Précautions particulières d'emploi :</u></p> <p>En raison du métabolisme de l'acide fusidique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • il sera prudent de pratiquer des bilans hépatiques périodiques chez les sujets dont cette fonction est perturbée et, en particulier, en cas de traitements de longue durée, à forte posologie. • il conviendra de surveiller la fonction hépatique chez les prématurés et les nouveau-nés (période d'immaturation des fonctions métaboliques). <p>Il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie chez les insuffisants rénaux.</p>

<p>. Teneur en sodium 10 mg, 4,26 mg par cuillère-mesure.</p> <p>. Un effet de compétition au niveau de la liaison à l'albumine sérique a été démontré <i>in vitro</i> entre l'acide fusidique et la bilirubine. L'attention doit donc être attirée sur le risque potentiel d'ictère nucléaire chez le nourrisson, plus particulièrement en cas de prématurité, acidose, critère préexistant et toute pathologie néo-natale grave.</p>	<p>Un effet de compétition au niveau de la liaison à l'albumine sérique a été démontré <i>in vitro</i> entre l'acide fusidique et la bilirubine. L'attention doit donc être attirée sur le risque potentiel d'ictère nucléaire chez le nourrisson, plus particulièrement en cas de prématurité, acidose, critère préexistant et toute pathologie néo-natale grave.</p> <p>Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 1,6 mg de sodium par ml de suspension. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.</p> <p>Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).</p> <p>Ce médicament contient 0,5 g de glucose liquide pour une cuillère-mesure de 2 ml et du saccharose dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.</p> <p>Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.</p> <p>Peut-être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine)</p> <p>Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.</p> <p>[...]</p> <p><u>Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR</u></p> <p>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</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase :</p> <p>Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyses (voir rubriques 4.3.et 4.4.). Arrêter le traitement par l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase avant d'initier un traitement par acide fusidique ou utiliser un autre antibiotique.</p> <p>[...]</p> <p><u>Anti-infectieux et INR</u></p> <p>De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K 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, qui</p>

macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.	imposent, dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>[...]</p> <p>- Possibilité (rare) de survenue d'ictères chez les sujets prédisposés, lors des traitements de longue durée, à forte posologie. Les ictères sont réversibles à l'arrêt du traitement ou par simple diminution de la posologie.</p> <p>- Atteintes hématologiques : Des cas d'agranulocytose, et plus rarement d'anémie et de thrombopénie parfois sévères ont été rapportés. Ces atteintes peuvent être isolées ou associées. D'exceptionnelles anémies sidéroblastiques réversibles à l'arrêt de l'acide fusidique ont été observées. Ces atteintes hématologiques ont été observées plus particulièrement en cas de traitement de plus de 15 jours.</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>[...]</p> <p>Affections hépatobiliaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anomalies du bilan hépatique : Possibilité (rare) de survenue d'ictères chez les sujets prédisposés, lors des traitements de longue durée, à forte posologie. Les ictères sont réversibles à l'arrêt du traitement ou par simple diminution de la posologie. • Cholestase (fréquence non connue). <p>Affections du sang et du système lymphatique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atteintes hématologiques : Des cas d'agranulocytose, et plus rarement d'anémie et de thrombopénie parfois sévères ont été rapportés. Ces atteintes peuvent être isolées ou associées. D'exceptionnelles anémies sidéroblastiques réversibles à l'arrêt de l'acide fusidique ont été observées. Ces atteintes hématologiques ont été observées plus particulièrement en cas de traitement de plus de 15 jours. <p>Affections musculo-squelettiques et systémiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os (fréquence non connue) : Rhabdomyolyse (les exemples de signes et de symptômes sont : faiblesse, gonflement et douleur musculaire, urine foncée, myoglobinurie, taux élevé de créatine kinase plasmatique, insuffisance rénale aiguë, arythmie cardiaque). La rhabdomyolyse peut être mortelle, en particulier lors d'une co-prescription avec une statine, voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5.

06.4 FUCIDINE 2% formes topiques (crème et pommade)

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</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</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives</p>

<p>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 impliqués : 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><i>Grossesse</i> <i>Allaitement</i></p> <p>Contre-indiqué en cas d'infections mammaires, en raison du risque d'absorption du produit par le nouveau-né.</p>	<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est possible. Ne pas appliquer sur les seins durant l'allaitement.</p>
<p>4.9. Surdosage</p>	<p>4.9. Surdosage</p> <p>La survenue d'un surdosage est peu probable.</p> <p>Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour.</p> <p>Cependant, une apparition de troubles de nature hépatique ne peut être exclue en cas d'application excessive et sur une grande étendue de peau, chez les nourrissons notamment.</p>