

Objet : Mise à disposition d'une spécialité importée visant à pallier l'indisponibilité de THIOPHENICOL® 750 mg, poudre et solvant pour préparation injectable

A l'attention des infectiologues, réanimateurs, microbiologistes, médecins internistes, pneumologues, urologues et pharmaciens hospitaliers.

Madame, Monsieur et cher Confrère,

En janvier 2019, nous vous avons informés de difficultés d'approvisionnement rencontrées avec nos spécialités à base de thiamphénicol (comprimé et injectable), avec une mise à disposition exceptionnelle auprès des Pharmacies à Usage Intérieur des hôpitaux des présentations encore disponibles. En outre, nous avons annoncé des démarches pour l'importation d'une spécialité étrangère à base de thiamphénicol pour pallier la rupture de Thiophenicol® poudre et solvant pour préparation injectable, dans la mesure où il n'existe pas d'autre spécialité à base de thiamphénicol disponible en France. A noter qu'aucune spécialité étrangère sous forme comprimé n'a été identifiée à l'étranger.

Aussi, en accord avec l'ANSM et afin d'assurer la continuité de la prise en charge des patients dans les situations pour lesquelles l'utilisation de thiamphénicol est requise, sanofi-aventis France met à disposition des Pharmacies à Usage Intérieur des hôpitaux, à titre exceptionnel et transitoire, une autre spécialité importée à base de thiamphénicol sous forme injectable, commercialisée en Belgique par Zambon S.A. :

URFAMYCINE® 500 mg, poudre et solvant pour solution injectable
(thiamphénicol sous forme de thiamphénicol glycinate chlorhydrate)

Le présent courrier d'information, ainsi que le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des deux spécialités Thiophenicol® injectable (tel qu'approuvé en France¹) et Urfamycine® injectable (tel qu'approuvé en Belgique) sont joints à chaque commande d'Urfamycine® 500 mg, poudre et solvant pour solution injectable.

Il convient de souligner que le RCP d'Urfamycine® 500 mg, poudre et solvant pour solution injectable validé par les autorités belges a été établi avec une rédaction intégrant dans un libellé unique, une information pour plusieurs présentations.

Nous souhaitons attirer votre attention sur un certain nombre de **différences importantes** entre les deux spécialités à **prendre en compte avant la prescription et l'administration**.

Considérations pharmaceutiques

	THIOPHENICOL® 750 mg	URFAMYCINE® 500 mg
Dosage	750 mg de thiamphénicol par flacon	500 mg de thiamphénicol par flacon
Présentation	20 flacons de poudre 20 ampoules de solvant 5 ml	3 flacons de poudre 6 ampoules de solvant 5 ml
Solvant	Eau pour préparations injectables	Chlorure de sodium
Excipient(s) à effet notoire	Aucun	Sodium 1 flacon de solution reconstituée avec <u>1</u> ampoule de solvant contient <u>18 mg</u> de sodium

En l'absence d'études de compatibilité, Urfamycine® injectable ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

¹ Voir également la Base de Données Publique des Médicaments, accessible par internet à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Modalités de reconstitution avant administration

Conformément au RCP d'Urfamycine®, Section Mode d'emploi, Formulation à usage systémique, la reconstitution d'Urfamycine® injectable est effectuée de la manière suivante :

- jusqu'à 5% de solution (recommandée pour les injections IV) : 10 ml de solvant (soit 2 ampoules) à ajouter au flacon de poudre de 500 mg.

- jusqu'à 10% de solution (recommandée pour les injections IM) : 5 ml de solvant (soit 1 ampoule) à ajouter au flacon de poudre de 500 mg.

Considérations cliniques

Il convient d'utiliser Urfamycine® injectable, mis à disposition en lieu et place de Thiophenicol® injectable, selon les données cliniques du RCP de Thiophenicol® injectable, notamment en termes d'Indications, Posologies/Adaptations posologiques (chez l'insuffisant rénal par exemple), Contre-indications, Mises en garde et précautions d'emploi, et Grossesse/allaitement (allaitement contre-indiqué), **SAUF concernant le Mode d'administration.**

→ **Exclusivement : IM, IV.**

La spécialité Urfamycine® injectable importée mise à disposition **ne doit pas** être utilisée par voie sous-cutanée ou par voie locale (inhalation, instillation).

Modalités de mise à disposition

Aucune modalité particulière n'est mise en place pour la distribution de ce produit : les prises de commande et demandes de prix se feront de façon habituelle. **Les commandes d'Urfamycine® pourront être faites à partir du 17/04/2019.**

Nous attirons votre attention sur le fait que le code UCD d'Urfamycine® 500mg, poudre et solvant pour solution injectable sera le même que Thiophenicol® 750 mg, poudre et solvant pour préparation injectable (boîte de de 20 flacons et 20 ampoules de solvant) : **34008 9092736 9.**

A partir du 17/04/2019, il sera donc nécessaire d'adapter vos quantités commandées en fonction de la différence de dosage à l'UCD. A titre d'exemple :

1,5 g/jour de thiamphénicol	3 flacons d'Urfamycine® 500 mg/jour
3 g/jour de thiamphénicol	6 flacons d'Urfamycine® 500 mg/jour

Information médicale

Pour toute demande d'information complémentaire, nous vous invitons à contacter notre département d'information médicale et scientifique (métropole) :

0 800 394 000 Service & appel gratuits

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Signalez toute erreur médicamenteuse n'ayant pas entraîné d'effet indésirable, ou tout risque d'erreur, auprès du Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM : erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Nous vous précisons que sanofi-aventis France, dans le cadre de l'autorisation d'importation, prend en charge la responsabilité des lots d'URFAMYCINE®, poudre pour solution injectable importé, notamment pour l'information médicale, la pharmacovigilance et les réclamations éventuelles.

Nous ne sommes toujours pas à ce jour en mesure de vous confirmer la date de remise à disposition de notre spécialité Thiophenicol® 750 mg, poudre et solvant pour préparation injectable. Nous ne manquerons pas de vous tenir informés de l'évolution de la situation.

Conscients des désagréments engendrés par cette situation, nous vous remercions pour votre compréhension et vous prions de croire, Madame, Monsieur et Cher Confrère, à l'assurance de nos salutations distinguées.

Nathalie LE MEUR
Pharmacien Responsable
sanofi-aventis France

Yasmina DJOUDI
Directeur Médical Produits Matures
sanofi-aventis France

Résumé des Caractéristiques du Produit

**URFAMYCINE® 500 mg,
poudre et solvant pour solution injectable**

tel qu'approuvé en Belgique

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Urfamycine 250 mg gélules
Urfamycine 500 mg poudre et solvant pour solution injectable
Urfamycine 750 mg poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une gélule d'Urfamycine 250 mg contient 250 mg de thiamphénicol.
Un flacon de poudre pour solution injectable d'Urfamycine 500 mg contient 631 mg de thiamphénicol glycinate chlorhydrate (équivalant à 500 mg de thiamphénicol).
Un flacon de poudre pour solution injectable d'Urfamycine 750 mg contient 946,8 mg de thiamphénicol glycinate chlorhydrate (équivalant à 750 mg de thiamphénicol).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Urfamycine 250 mg : gélules
Urfamycine 500 mg et 750 mg : poudre et solvant pour solution injectable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le thiamphénicol chlorhydrate de glycinate administré par voie parentérale est utilisé pour le traitement des infections graves causées par des bactéries sensibles, lorsque d'autres agents antimicrobiens moins toxiques sont moins efficaces ou contre-indiqués.

L'Urfamycine est indiqué pour le traitement des infections provoquées par des germes sensibles au thiamphénicol (voir rubrique 5.1) chez les adultes et les enfants de plus de 6 mois, y compris en cas de :

- fièvre typhoïde et les salmonelloses systémiques après épreuve de sensibilité antibiogramme révélant des germes qui sont résistants aux fluorochinolones ;
- infections respiratoires ou oto-rhino-laryngologiques (en cas de résistance aux autres antibiotiques) ;
- infections hépatobiliaires telles que cholécystites aiguës ;
- méningites à *Haemophilus influenzae* (résistants aux autres antibiotiques) ;
- infections causées par des germes anaérobies, résistantes aux autres antibiotiques ;
- la gonorrhée aiguë non compliquée (comme second choix) ;
- infections à Rickettsies, comme second choix après les tétracyclines.

Pour chaque formulation, il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Urfamycine 500 mg et 750 mg :

a) Injections

Adultes:

2 à 3 flacons d'Urfamycine 500 mg par jour ou 2 flacons d'Urfamycine 750 mg par jour, équivalent à 1-1,5 g de thiamphénicol, par voie intramusculaire ou intraveineuse.

Dans des cas déterminés (typhus et autres salmonelloses), la dose peut être portée à 3 g par jour pendant les 7 premiers jours du traitement.

Personnes âgées :

Une dose de 2 x 500 mg par jour est recommandée.

Enfants âgés de plus de six mois :

25 mg/kg de poids corporel par jour, par voie intramusculaire ou intraveineuse.

Dans les cas graves la dose peut être portée à 50 mg/kg par jour, pendant les 7 premiers jours du traitement.

La dose quotidienne doit être administrée en 3 ou 4 injections réparties sur la journée, par exemple toutes les 6 à 8 heures. Pour les très jeunes enfants, on conseille de ne pas dépasser la dose journalière de 25 mg/kg.

Patients présentant une insuffisance rénale :

*Adultes :

Clairance de la créatine de 20-50 ml/min : 500 mg, deux fois par jour.

Clairance de la créatine de 5-19 ml/min : 500 mg, une fois par jour.

*Patients pédiatriques :

Une fonction rénale immature chez les prématurés et les nourrissons requiert une certaine prudence (la dose ne doit pas dépasser 25 mg/kg).

Patients présentant une insuffisance hépatique :

Etant donné qu'une glucuronidation est sans importance pour le thiamphénicol, il peut également être utilisé en cas d'insuffisance hépatique.

b) Usage local (en instillation)

- Instillation endo-bronchique: administrer 1 à 2 ml d'une solution à 5 % ou à 10 % à chaque administration.
- Instillation dans les cavités (plèvre, vessie, péritoine): 500 mg à 1 g dissous dans 2 ampoules de solvant. Cette solution peut être diluée ultérieurement, en fonction de nécessités cliniques.

Il est recommandé de ne pas poursuivre le traitement pendant plus de 10 jours (voir rubrique 4.4).

Urfamycine 250 mg

Adultes:

- 1,5 g par jour (500 mg toutes les 8 heures). Dans la fièvre typhoïde et les autres salmonelloses, cette dose peut être portée à 3 g par jour (1 g toutes les 8 heures) pendant les 7 premiers jours; par la suite, la dose est ramenée à 500 mg toutes les 8 heures.
- Gonorrhée aiguë, non compliquée: une administration unique de 2,5 g per os.
- La dose normale pour les adultes de plus de 60 ans est de 1 g par jour. Pour la posologie et le mode d'utilisation en cas d'insuffisance rénale : voir la rubrique " Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ".

Enfants:

- Urfamycine 250 mg est indiqué chez les enfants de 6 à 12 ans (dosage en fonction du poids corporel).
- Dosage : 25 mg/kg de poids corporel par jour. Dans les cas graves, la dose peut être portée à 50 mg/kg par jour, pendant les premiers jours de traitement. Les doses doivent être régulièrement réparties au cours de la journée.
- Chez les jeunes enfants, il est conseillé de ne pas dépasser la dose journalière de 25 mg/kg.

Mode d'emploi

Urfamycine 500 mg et 750 mg

Urfamycine 500 mg et Urfamycine 750 mg peuvent être administrés par voie systémique (intraveineuse, intramusculaire) et par voie topique (par inhalation, instillation/gouttes nasale).

Formulation à usage systémique

Avant l'administration le médicament doit être reconstitué ainsi :

1. Retirer la partie centrale de la capsule en aluminium du flacon de poudre
2. Enlever à l'aide d'une seringue le liquide de l'ampoule de solvant et l'introduire dans le flacon de poudre via la perforation du bouchon en caoutchouc
3. Secouer le flacon jusqu'à la dissolution de la poudre.

La reconstitution du médicament a lieu de la manière suivante :

- Jusqu'à 5% de solution : 10 ml de solvant (pour 2 ampoules) à ajouter au flacon de poudre de 500 mg
- Jusqu'à 10% de solution : 5 ml de solvant (pour 1 ampoule) à ajouter au flacon de poudre de 500 mg
- Jusqu'à 15% de solution : 5 ml de solvant (pour 1 ampoule) à ajouter au flacon de poudre de 750 mg
- Jusqu'à 7,5% de solution : 10 ml de solvant (pour 2 ampoules) à ajouter au flacon de poudre de 750 mg.

Pour les injections intramusculaires, il est recommandé d'utiliser la solution de 10% à la formulation de 500 mg, ou la solution de 15% à la formulation de 750 mg.

Pour les injections intraveineuses, il est recommandé d'utiliser la solution de 5% à la formulation de 500 mg, ou la solution de 7,5% à la formulation de 750 mg.

Formulation pour un traitement par inhalation ou instillation/gouttes nasale

Inhalation par un aérosol :

Un aérosol est nécessaire pour une administration par inhalation. Le nébuliseur doit être réglé afin de produire une quantité maximale de particules ayant un diamètre de 3-20 microns.

Eventuellement on peut utiliser de l'air comprimé ou un compresseur. Un matériau en verre ou en plastique est utilisé de préférence pour la pulvérisation.

Si on utilise un nébuliseur en métal ou en caoutchouc, il faut le rincer à l'eau après utilisation.

Des petits nébuliseurs tels que les poires ou pompes manuelles ne doivent pas être utilisés.

Instillation :

La formulation à usage topique peut être instillée directement dans les cavités corporelles et dans les cavités opérées.

Les instillations trachéales et bronchiques peuvent être effectuées par l'insertion d'une sonde ou d'un petit cathéter dans la trachée. La solution sera insufflée par l'intermédiaire d'une seringue reliée à la sonde ou du cathéter.

Urfamycine 250 mg

Avaler les gélules avec un demi-verre d'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active le thiamphénicol ou le chloramphénicol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Troubles de l'hématopoïèse (par exemple dépression de la moelle osseuse préexistante).
- Déficience aiguë en *glucose-6-phosphatase déshydrogénase*.
- Insuffisance rénale grave (clairance créatinine 0-10 ml/min).
- Anurie (production d'urine par jour est inférieure à 100 ml).
- Traitement simultané avec des médicaments immunosuppresseur cytotoxiques.
- Le nouveau-né et le nourrisson de moins de 6 mois.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En règle générale, la durée du traitement avec du thiamphénicol devrait être limité à la période minimale requise pour le traitement de l'infection chez le patient. Le traitement par du thiamphénicol ne doit pas dépasser 10 jours. En cas d'un traitement prolongé pendant plus de 10 jours, il est conseillé d'effectuer des examens hématologiques périodiques et si besoin est, le traitement doit être arrêté.

Dans de rares cas la polyneuropathie est induite par le thiamphénicol. Le traitement à long terme et des doses élevées devraient être évitées.

Chez les malades présentant une insuffisance rénale et chez les personnes âgées de plus de 60 ans (qui ont généralement une fonction rénale réduite), les doses systémiques doivent être diminuées ce en tenant compte de l'insuffisance rénale.

La dose normale pour les personnes de plus de 60 ans est de 1 g par jour.

Si le filtrat glomérulaire est inférieur à 5 ml/min, la constante d'élimination sera k (heure) en passant de 0,26 à 0,02. Il est donc nécessaire d'ajuster la dose thérapeutique suivant le tableau ci-dessous.

Posologie : mg/Intervalles

Clairance créatinine	Créatinémie mg % sérum	Intervalle entre deux prises de 500 mg thiamphénicol pour un adulte (heure)
>75	< 1,5	8
50-75	2	12
25-50	3	18
20	4	24
10	8	48

L'administration systémique d'Urfamycine peut conduire à une dyscrasie sanguine transitoire (voir rubrique 4.8 « effets indésirables »). Ces troubles sont réversibles et doses dépendantes.

Ceux-ci sont plus graves et durent plus longtemps en cas de surdosage ou d'un traitement prolongé, surtout dans le cas d'une insuffisance rénale ou d'une dépression de la moelle osseuse défaillante.

Donc, le thiamphénicol ne peut être utilisé contre des organismes sensibles et doit être évité dans l'utilisation des infections courantes ou en prophylaxie. Il est indispensable d'effectuer un hémogramme complet avant de débiter le traitement et une semaine après.

Des mesures de précaution supplémentaires doivent être prises chez les patients qui suivent un traitement concomitant avec des médicaments qui peuvent provoquer une myélosuppression.

Ce produit contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est à dire essentiellement «sans sodium».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été menée, et aucune interaction n'a été rapportée.

Il n'y a pas de données sur les interactions avec des tests de laboratoire.

Bien que le thiamphénicol ne soit pas métabolisé dans le foie, on ne s'attend donc pas que celui-ci soit affecté par des médicaments qui stimulent les enzymes hépatiques, il est signalé qu'il inhibe les enzymes hépatiques et peut affecter le métabolisme des autres médicaments.

Il paraît donc justifié de réduire les doses de diphénylhydantoïne, des anticoagulants coumariniques et des antidiabétiques oraux, afin d'éviter une augmentation de l'activité de ces substances.

Il est déconseillé d'associer le thiamphénicol à un antibiotique bactéricide car leurs actions s'antagonisent.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données concernant l'utilisation du thiamphénicol sur la femme enceinte sont limitées (moins de 300 grossesses).

Les études effectuées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le thiamphénicol chlorhydrate de glycinate n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer et qui n'utilisent pas de contraception.

Allaitement

Le thiamphénicol est excrété dans le lait maternel en quantité suffisantes pour que des effets sur le nourrisson soient possibles. Il est donc conseillé de suspendre l'allaitement pendant le traitement avec l'Urfamycine.

N.B.: Vu l'absence de métabolisation de thiamphénicol, on n'observe pas de "Syndrome de Gray" comme avec le chloramphénicol (en raison de l'immaturation des enzymes hépatiques chez le bébé).

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal ont montrés des effets sur la fertilité, celle-ci a complètement été rétablie après l'interruption du traitement (voir rubrique 5.3).

Les données cliniques liées à la fertilité chez l'homme et la femme ne sont pas disponibles.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Vu le profil de sécurité connu d'Urfamycine, il n'a pas d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de système d'organes.

Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Leur fréquence est indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Classes de système d'organes	Effets indésirables
<u>Affections du système immunitaire</u>	Réaction anaphylactique, Herxheimer (pendant la fièvre typhoïde)
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>	Anémie, thrombocytopenie, leucopénie
<u>Affections du système nerveux</u>	Névrite optique, neuropathie périphérique (après une utilisation prolongée)
<u>Affections gastro-intestinales</u>	Nausée, vomissements, diarrhée
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	Rash, alopecie
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	Fièvre

Les principaux effets secondaires après l'administration systémique de thiamphénicol, comprennent une dépression de la moelle osseuse qui se manifeste par une anémie, une thrombocytopenie et une leucopénie. Ces modifications hématologiques sont liées à la dose et réversibles à l'arrêt du traitement. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, on a rapporté une alopecie qui éventuellement pourrait conduire à une calvitie. Ce phénomène est réversible à l'arrêt du traitement.

Population pédiatrique :

D'après des études cliniques et la surveillance post-commercialisation, il semble n'y avoir aucune différence cliniquement significative en nature, en fréquence, en gravité et dans la réversibilité des effets indésirables entre le profil de sécurité chez les adultes et la population pédiatriques, ou tout autre groupe d'âge concerné.

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:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Site internet: www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté chez les adultes et les patients pédiatriques jusqu'à présent.

En cas de surdosage, particulièrement dans les traitements prolongés et à doses élevées, une dépression hématologique peut s'installer.

Symptômes : En général, les symptômes de surdosage ne devraient pas différer des effets indésirables déjà décrits, et les problèmes éventuels aspécifiques dus à des surdoses d'antibiotique à large spectre (dysmicrobisme, super infection).

Traitement : suspendre immédiatement la prise du thiamphénicol. Une assistance thérapeutique doit être instaurée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antibiotique à large spectre, antibiotiques amphénicoles.
Code ATC: J01BA02

Caractéristiques générales

Dans le corps, le thiamphénicol chlorhydrate de glycinate est attaqué par des estérases et libère le thiamphénicol dans les tissus. Le thiamphénicol est un antibiotique de synthèse, doué d'un large spectre antibactérien comprenant de nombreux germes Gram- et Gram+, y compris les bactéries anaérobies et les bactéries atypiques.

Mécanisme d'action

L'activité antibactérienne de thiamphénicol est principalement bactériostatique, cependant l'activité bactéricide a été trouvée à des concentrations très légèrement plus élevées que celles bactériostatiques.

Son mécanisme d'action consiste en l'inhibition de la synthèse des protéines dans les ribosomes bactériens au niveau de la sous-unité ribosomale 50S des ribosomes de 70S. Cette liaison provoque de la peptidyltransférase, une enzyme qui catalyse la formation de liaisons peptidiques.

Relations pharmacodynamique

La biodisponibilité élevée du thiamphénicol et la diffusion facilitée par la circulation sanguine dans les tissus ainsi que des concentrations plasmatiques prolongées supérieures au niveau antibactérien > 1 mcg/ml, assurent des concentrations constantes et bactéricides dans le sang et en particulier dans les organes excréteurs (voies urinaires et organes hépatobiliaires et entériques).

Par rapport à des souches bactériennes cliniquement importantes telles que *Diplococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et de nombreuses bactéries anaérobies, le thiamphénicol développe un effet bactéricide déjà à des concentrations sanguines basses. La concentration plus élevée de thiamphénicol dans les voies urinaires par rapport au sang circulant permet un effet bactéricide également vis-à-vis d'autres espèces bactériennes pour lesquelles des concentrations relativement plus élevées sont nécessaires.

Relation PK/PD

En général, les résultats d'une thérapie au thiamphénicol pour des infections bactériennes chez des animaux de laboratoire et les patients ont des résultats parallèles aux résultats *in vitro*.

Mécanisme(s) de résistance

Les déterminants de résistance au thiamphénicol sont situés sur un plasmide. La résistance au thiamphénicol est atteinte avec une courbe analogue à la pénicilline. Une résistance croisée a été observée entre le chloramphénicol et le thiamphénicol.

Aucune résistance croisée n'a été observée entre le thiamphénicol et l'érythromycine ou l'amoxicilline.

Concentrations critiques

Les diamètres critiques recommandés pour le thiamphénicol glycinate acétylcystéinate avec une teneur en disque de 30 mcg de thiamphénicol et un diamètre de zone de 30 mm sont: sensible ≥ 18 mm, intermédiaire 12-17 mm, résistant ≤ 11 mm; Les concentrations critiques équivalentes sont: sensible ≤ 16 mcg / ml, résistant ≥ 64 mcg / ml.

Spectre antibactérien

L'activité antimicrobienne *in vitro* de l'ester de glycinate de thiamphénicol est similaire à celle du thiamphénicol de base.

La prévalence de la résistance peut varier géographiquement et avec le temps pour certaines espèces, de sorte que l'information locale sur la résistance est souhaitable, en particulier lors de traitement d'infections sévères. Cette information ne donne qu'une indication approximative sur le niveau de probabilité de possibilité de la sensibilité des micro-organismes au thiamphénicol.

Espèces fréquemment sensibles	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
	<i>(in vitro)</i>	
Bactéries Gram-positives: - <i>Streptococcus pyogenes</i> - <i>Streptococcus viridans</i> - <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,5-3,12 2,5 3,75-3,12	32 8 6,2
Bactéries Gram-positives aérobies: - <i>Corynebacterium diphtheriae</i> - <i>Gardnerella vaginalis</i>	1,5-3,12 0,4-6,3	
Bactéries anaérobies à Gram-positif: - <i>Clostridium welchii</i> - <i>Clostridium perfringens</i>	3,75 1,5-12,5	
Bactéries Gram-négatives: - <i>Neisseria gonorrhoeae</i> - <i>Neisseria meningitidis</i>	0,25 0,50	

Enterobactéries: - <i>Salmonella typhi</i> - <i>Shigella dysenteriae</i>	2,5 0,4-2,5	
Autres: - <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Bactéroïdes</i> - <i>Bordetella pertussis</i> - <i>Brucella</i> - <i>Vibrio cholerae</i> - Fusobactéries - <i>Mycoplasma pneumoniae</i> - <i>Chlamydia trachomatis</i>	0,5 0,25 0,4 1,6-1,75 0,37 1-2,5 0,5-2 0,5	1 8 0,4 2
Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
Bactéries Gram-positives: - <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Staphylococcus epidermidis</i> - <i>Staphylococcus saprophyticus</i> - <i>Streptococcus faecalis</i>	25 12,5	32
Bactéries Gram-positives aérobies: - <i>Bacillus anthracis</i> - <i>Listeria monocytogenes</i>	12,5-50 10-12,5	
Bactéries anaérobies à Gram-positif: - <i>Clostridium difficile</i>	> 32	
Enterobactéries: - <i>Porteus</i> spp. - <i>Klebsiella pneumoniae</i> - <i>Escherichia coli</i>	50 12,5 12,5	> 64 > 64 > 64
Organisme inhérents résistants		
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100	> 128

Informations supplémentaires

Une résistance croisée a été observée entre le chloramphénicol et le thiamphénicol.

Aucune résistance croisée n'a été observée entre le thiamphénicol et l'érythromycine ou l'amoxicilline.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Injection

Après l'administration de 631 mg de chlorhydrate de glycinate de thiamphénicol (correspondant à 500 mg de thiamphénicol base), l'esther de glycinate est rapidement hydrolysé in vivo et les concentrations plasmatiques maximales de thiamphénicol à base libre sont observées 1 heure après une intraveineuse et 2 heures après une administration intramusculaire, les concentrations plasmatiques maximales moyennes allant de 6,9 à 10,1 mcg/ml.

Inhalation

L'administration en aérosol de glycinate de thiamphénicol, produit une absorption et un passage rapides dans la circulation sanguine, atteignant des niveaux comparables à ceux après administration orale. L'administration répétée de thiamphénicol toutes les 6 à 8 heures produit des concentrations plasmatiques semblables à celles de la première dose sans accumulation médicamenteuse.

Utilisation topique

L'administration topique de glycinate de thiamphénicol (équivalent à 500 mg de thiamphénicol) permet une absorption et un passage rapide dans le compartiment plasmique. Après administration par aérosol, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées après 1 heure, avec des concentrations plasmatiques maximales moyennes de 3,9 mcg / ml.

Distribution

Après absorption, le pourcentage de thiamphénicol lié aux protéines plasmatiques varie de 0 à 20%. À des concentrations plasmatiques maximales, une liaison aux protéines, principalement avec de l'albumine, d'environ 14% a été rapportée. Les concentrations plasmatiques restent supérieures au niveau antibactérien de 1 mcg / ml pendant 17 à

24 heures. Les concentrations tissulaires de thiamphénicol dans les tissus pulmonaires et les sécrétions bronchiques, dans la prostate, dans les testicules et dans l'appendice du caecum atteignent des niveaux efficaces de tissus antibactériens. Dans les expériences sur les animaux, après 16 heures à partir d'une seule dose orale, on a trouvé un rapport 1: 1 entre le taux sérique et tissulaire, avec des niveaux tissulaires plus élevés dans le foie et dans les reins.

Biotransformation

Le thiamphénicol n'est pas métabolisé dans le foie.

Elimination

Le thiamphénicol est excrété non modifié principalement par filtration glomérulaire (50-70%) et également par la bile. Par conséquent, son élimination est réduite chez les patients souffrant d'insuffisance rénale; le dosage doit être réduit en fonction des valeurs de filtration glomérulaire chez ces patients-là. Après l'administration intramusculaire, la demi-vie d'élimination apparente moyenne du thiamphénicol dans le plasma était de 2,8 heures avec du chlorhydrate de glycinate de thiamphénicol. Le thiamphénicol récupéré dans l'urine sur une période 0-24 heures était de 55% des doses de chlorhydrate de glycinate de thiamphénicol administrées.

Linéarité / non-linéarité

La concentration en thiamphénicol est linéaire et dose-dépendante.

Populations particulières

Personnes âgées (toutes voies d'administration)

Chez les personnes âgées sans signe clinique de maladie rénale mais avec une clairance de la créatinine réduite, le taux d'élimination du thiamphénicol est plus lent que chez les sujets plus jeunes ayant une clairance de la créatinine normale. La demi-vie d'élimination apparente chez les personnes âgées et les jeunes est respectivement de 5,4 et de 2,1 heures.

Insuffisance rénale

Le thiamphénicol est excrété sans modification par filtration glomérulaire. Par conséquent, son élimination est réduite chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. La posologie doit être ajustée en fonction de la filtration glomérulaire (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du thiamphénicol n'est pas affectée en cas d'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

Les concentrations sériques moyennes maximales de thiamphénicol chez les prématurés et les nouveau-nés sont beaucoup plus élevées et durent plus longtemps que chez les adultes et semblent être liées à la dose. Après une administration intramusculaire de 250 et 500 mg de thiamphénicol, les taux sériques les plus élevés ont été atteints en 1 heure, avec des concentrations de 5,4 mcg / ml et de 8,1 mcg / ml, respectivement. Ces valeurs sont légèrement plus élevées que chez les adultes.

Relation PK/PD

Voir les rubriques 4.2 et 5.1.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques n'indiquent pas de risque particulier pour les personnes. Ces données sont obtenues sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées et de génotoxicité.

Fertilité

Les études chroniques de toxicité et de la fertilité ont montré une inhibition dose-dépendante de la spermatogenèse. La fertilité a été complètement récupérée après l'arrêt du traitement, ce en fonction de la durée du traitement (dans les 50 jours après l'arrêt du traitement chez le rat traité pendant 2 mois, et dans les 63 jours chez les rats traités pendant 3 mois).

Reproduction et sa toxicité

Aucun effet tératogène ni effet sur les paramètres postnatals ne sont liés au traitement. Cependant, des signes de toxicité maternelle et embryon-fœtale ont été observés dans les études animales.

Population pédiatrique

Aucune étude sur les jeunes animaux n'a été réalisée.

Environmental Risk Assessment (ERA)

L'utilisation du produit s'écartant des instructions données dans le RCP peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes au thiamphénicol et peut diminuer l'efficacité du traitement par le chloramphénicol, en raison du potentiel de résistance croisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Urfamycine 250 mg :

Silice colloïdal anhydre, amidon de maïs, stéarate de magnésium, gélules de gélatine

Urfamycine 500 mg et Urfamycine 750 mg :

- Flacon de poudre pour solution : aucun excipient.
- Ampoule de solvant : chlorure de sodium et solution physiologique 5 ml

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Urfamycine 250 mg gélules : 5 ans.

Urfamycine 500 mg poudre et solvant pour solution injectable : 4 ans.

Urfamycine 750 mg poudre et solvant pour solution injectable : 4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à température ambiante (15 – 25°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Urfamycine 250 mg gélules

boîte de 16 gélules en plaquette thermoformée

Urfamycine 500 mg poudre et solvant pour solution injectable

boîte de 3 flacons de poudre et de 6 ampoules de solvant pour solution injectable

Urfamycine 750 mg poudre et solvant pour solution injectable

boîte de 3 flacons de poudre et de 6 ampoules de solvant pour solution injectable.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux prescriptions locales.

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

Zambon S.A.

Avenue E. Demunter 1/9

1090 Bruxelles

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

Urfamycine 250 mg gélules : BE027806

Urfamycine 500 mg poudre et solvant pour solution injectable : BE027824

Urfamycine 750 mg poudre et solvant pour solution injectable : BE027921

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

Date de première autorisation :

Urfamycine 250 mg gélules : 01/08/1971

Urfamycine 500 mg poudre et solvant pour solution injectable : 01/07/1966

Urfamycine 750 mg poudre et solvant pour solution injectable : 01/10/1970

Date de renouvellement de l'autorisation : 3/11/2003.

10. DATE DE MISE A JOUR/APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation 02/2017

Résumé des Caractéristiques du Produit

**THIOPHENICOL® 750 mg,
poudre et solvant pour préparation injectable**

tel qu'approuvé en France

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

THIOPHENICOL 750 mg, poudre et solvant pour préparation injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Thiamphénicol.....0,750 g

Eau pour préparations injectables q.s.p. 5ml

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour préparation injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du thiamphénicol et tiennent compte de la situation de cet antibiotique dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées à :

- certaines infections aiguës des voies respiratoires à germes résistants aux autres antibiotiques,
- certaines infections digestives telles que typhoïde et autres salmonelloses,
- certaines infections hépatobiliaires telles que cholécystites aiguës,
- urétrites gonococciques,
- urétrites non gonococciques à germes résistants aux autres antibiotiques,
- méningites à hémophiles,
- infections à germes anaérobies résistants aux autres antibiotiques.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

30 à 100 mg/kg/jour.

Adultes

1,5 à 3 g/jour.

Mode d'administration

Toutes les voies d'administration sont possibles : IM, IV directe, ou en perfusion, SC. Les injections sont indolores.

4.3. Contre-indications

Le thiamphénicol est contre-indiqué :

- chez :
 - les sujets présentant des antécédents d'insuffisance médullaire,
 - le nouveau-né et, d'une façon générale, le nourrisson de moins de 6 mois,
 - l'insuffisant rénal grave,
- en cas d'allergie aux phénicolés,
- allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

MISES EN GARDE

Les effets secondaires hématologiques provoqués par le thiamphénicol sont fréquents – même aux doses usuelles – mais réversibles. Ils consistent en un déficit des trois lignées (rouge, granuleuse et plaquettaire), disparaissant à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Leur fréquence et leur gravité sont accrues en cas de dose excessive ou d'insuffisance rénale.

Dans l'état actuel des connaissances, aucun cas indiscutable d'aplasie médullaire retardée irréversible et mortelle n'a été rapporté avec cet antibiotique.

PRECAUTIONS D'EMPLOI

Un hémogramme complet avec numération des réticulocytes doit être effectué avant le traitement et une fois par semaine pendant toute sa durée.

Interrompre le traitement s'il apparaît une réticulocytopenie, une thrombopénie, une anémie, une leucopénie.

Réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale :

- dans l'insuffisance rénale de gravité moyenne (clairance de la créatinine entre 60 et 30 ml/min), il est conseillé d'administrer 0,5 g de thiamphénicol 2 fois par jour ;
- dans l'insuffisance rénale plus sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 10 ml/min), il est conseillé d'administrer 0,5 g par jour en une seule prise.

Dans le traitement de la fièvre typhoïde, proscrire les doses de charge.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

PROBLEMES PARTICULIERS DU DESEQUILIBRE DE L'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

INTERACTIONS AVEC LES EXAMENS PARACLINIQUES

Jusqu'à présent, aucune interaction avec les examens paracliniques n'est connue.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation du thiamphénicol est déconseillée au cours de la grossesse. En effet, les données cliniques sont insuffisantes et les données animales mettent en évidence un effet embryolétal et tératogène (squelette) de cette molécule.

Cet élément ne constitue pas l'argument pour conseiller une interruption de grossesse, car lorsqu'il existe un effet malformatif chez l'animal, il n'est pas systématiquement retrouvé chez l'homme.

En cas d'exposition au 1er trimestre de la grossesse, une surveillance prénatale orientée sur le squelette peut être envisagée.

Allaitement

Le thiamphénicol passe dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement est contre-indiqué, en raison de la toxicité hématologique de ce médicament.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :

Fréquence indéterminée : anémie, leucopénie, thrombocytopénie, pancytopénie. Des cas isolés de dépression médullaire ont été rapportés (voir rubrique 4.4)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr. Vous pouvez aussi nous signaler un effet indésirable en nous contactant par téléphone au 0 800 394 000 (Service & appel gratuits).

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibiotique bactériostatique du groupe des phénicolés (J : anti-infectieux), code ATC : J01BA02.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S \leq 8 mg/l et R $>$ 16 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'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, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (\geq 10 %) (valeurs extrêmes)
ESPECES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
Corynebacterium	
Entérocoques	
Erysipelothrix	
Staphylococcus	
Streptococcus	
Streptococcus pneumoniae	10 – 40 %
Aérobies à Gram négatif	
Aeromonas	
Brucella	
Burkholderia pseudomallei	
Campylobacter	
Citrobacter	?

Enterobacter	?
Escherichia coli	?
Haemophilus influenzae	
Klebsiella	?
Morganella morganii	?
Neisseria gonorrhoeae	
Neisseria meningitidis	
Pasteurella	
Proteus mirabilis	?
Proteus vulgaris	?
Salmonella	
Shigella	
Stenotrophomonas maltophilia	40 – 80 %
Anaérobies	
Bactéroïdes	
Clostridium	
Fusobacterium	
Autres	
Chlamydia	
Mycoplasma hominis	
Mycoplasma pneumoniae	
Rickettsia	
Ureaplasma urealyticum	
ESPECES MODEREMENT SENSIBLES (<i>in vitro</i> de sensibilité intermédiaire)	
Aérobies à Gram positif	
Listeria monocytogenes	
ESPECES RESISTANTES	
Aérobies à Gram négatif	
Acinetobacter	
Providencia	
Pseudomonas	
Serratia	
Autres	
Mycobactéries	
Treponema pallidum	

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Elle est rapide et presque totale. La concentration plasmatique maximale est atteinte environ 2 heures après administration orale.

Distribution

La concentration plasmatique maximale atteint :

- 6,25 microgramme/ml, 1h30 à 2 heures après l'administration de 1 g de thiamphénicol per os.
- 11 microgramme/ml, 1 heure après une dose unique de 1,5 g.
- 22 microgramme/ml après une dose unique de 3 g par voie IM.
- 53 microgramme/ml après l'administration de 1,5 g de thiamphénicol par voie IV.
- La demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures.
- Le thiamphénicol diffuse largement sous forme active dans les tissus et les humeurs de l'organisme où il atteint des concentrations efficaces : urines, bile, mucus bronchique, LCR, humeur aqueuse ; tissus pulmonaire, prostatique, rénal, osseux.
- La liaison aux protéines plasmatiques est faible : environ 10 %.

Biotransformation

Le thiamphénicol ne subit aucune transformation métabolique.

Élimination

Le thiamphénicol est éliminé sous forme active, inchangée, dans les urines (70 % de la dose administrée), la bile (5 à 6 %) et les selles (20 %).

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Eau ppi.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précaution particulière de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 1 flacon + 1 ampoule de solvant.

Boîte de 20 flacons + 20 ampoules de solvant.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SANOFI-AVENTIS FRANCE

82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 310 594 6 2 : Boîte de 1 flacon + 1 ampoule de solvant.
- 34009 553 653 8 9 : Boîte de 20 flacons + 20 ampoules de solvant.

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

Date de première autorisation : 21 Mars 1983

Date de dernier renouvellement : 31 Juillet 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Décembre 2017/V1.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I