

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

CRÈME BACTROBAN®

Crème de mupirocine USP 2 % (p/p) sous forme de mupirocine calcique

ANTIBIOTIQUE TOPIQUE

GlaxoSmithKline Soins de santé aux consommateurs Inc.
7333, chemin Mississauga Nord
Mississauga ON
L5N 6L4

Date de préparation :
6 juillet 2016

N° de contrôle de la présentation : 194464

® Bactroban est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Soins de santé aux consommateurs Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	7
SURDOSAGE.....	8
ACTION PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	9
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	11
INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
ESSAIS CLINIQUES	12
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	13
MICROBIOLOGIE.....	13
TOXICOLOGIE	16
RÉFÉRENCES	27
PARTIE III : INFORMATION AUX CONSOMMATEURS	28

CRÈME BACTROBAN[®]

Crème de mupirocine USP 2 % (p/p) sous forme de mupirocine calcique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Topique	Crème de mupirocine 2 %	Alcool benzylique, cétomacrogol 1000, alcool cétylique, huile minérale, phénoxyéthanol, eau purifiée, alcool stéarylique, gomme xanthane.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La CRÈME BACTROBAN[®] (crème de mupirocine 2 % sous forme de mupirocine calcique) est indiquée pour le traitement topique d'infections secondaires de lésions traumatiques telles que coupures mineures, plaies suturées et éraflures.

Pour limiter le développement des bactéries résistantes aux antibiotiques et maintenir l'efficacité de la CRÈME BACTROBAN[®] et d'autres médicaments antibactériens, l'emploi de la CRÈME BACTROBAN[®] doit se réduire au traitement des infections démontrées ou fortement présumées être causées par des bactéries sensibles. Lorsqu'ils sont accessibles, les résultats de la culture et des épreuves de sensibilité doivent être pris en compte au moment de choisir ou de modifier un traitement antibactérien. En l'absence de ces données, les profils d'épidémiologie locale et de sensibilité peuvent contribuer à la sélection empirique du traitement.

CONTRE-INDICATIONS

La CRÈME BACTROBAN[®] est contre-indiquée pour les patients présentant une hypersensibilité à la mupirocine ou à l'un de ses composants (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE).

Mise en garde et précautions importantes

La CRÈME BACTROBAN[®] ne convient pas à une utilisation ophtalmique ou intranasale. Évitez soigneusement tout contact avec les yeux.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Dans le cas peu fréquent d'une possible réaction de sensibilisation ou d'une irritation locale grave survenant à l'utilisation de ce produit, le traitement doit être interrompu, le produit doit être essuyé et une autre forme de traitement appropriée doit être entreprise pour l'infection. Comme pour d'autres produits antibactériens, un usage prolongé peut entraîner la prolifération de micro-organismes non sensibles.

Éviter tout contact avec les yeux.

Il est peu probable que la prescription de la CRÈME BACTROBAN[®] apporte des bienfaits au patient en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement présumée; elle risque cependant d'entraîner le développement de bactéries pharmacorésistantes.

Oreille, nez, gorge

La CRÈME BACTROBAN[®] ne convient pas à une utilisation intranasale.

Système digestif

Lors de l'emploi d'antibiotiques, on a signalé des cas de colite pseudo-membraneuse dont la gravité peut varier d'un faible danger à une menace pour la vie. Par conséquent, il est important de prendre en considération ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée durant ou après l'emploi d'antibiotiques. Même s'il est moins probable que ceci se produise avec de la mupirocine en application topique, si une diarrhée prolongée ou importante survient ou si le patient éprouve des crampes abdominales, le traitement doit être interrompu immédiatement et le patient doit être examiné davantage.

Œil

La CRÈME BACTROBAN[®] ne convient pas à une utilisation ophtalmique. Éviter tout contact avec les yeux. En cas de contamination, les yeux doivent être bien rincés à grande eau pour enlever tout résidu de crème.

Sensibilité et résistance

L'usage de ce produit peut entraîner la prolifération de micro-organismes non sensibles. L'utilisation de ce produit peut aussi produire une irritation locale. Pour plus de renseignements, veuillez consulter la section des Généralités ci-dessus ou les sections PARTIE II : MICROBIOLOGIE et PARTIE II : TOXICOLOGIE.

Fonction sexuelle/reproduction

Il n'existe aucune donnée relative aux effets de la mupirocine sur la fertilité humaine. Dans des études chez le rat, on n'a pas observé d'effet sur la fertilité (voir PARTIE II : TOXICOLOGIE).

Peau

Dans le cas peu fréquent d'une possible réaction de sensibilisation ou d'une irritation locale grave survenant à l'utilisation de ce produit, le traitement doit être interrompu, le produit doit être essuyé et une autre forme de traitement approprié pour l'infection doit être entreprise. Comme pour d'autres produits antibactériens topiques, un usage prolongé peut entraîner la prolifération de micro-organismes non sensibles.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Des études portant sur la reproduction des rongeurs n'ont révélé aucune atteinte aux fœtus qui soit imputable à la mupirocine. Toutefois, comme aucune donnée n'est disponible sur ses effets sur le fœtus humain, l'innocuité de la CRÈME BACTROBAN[®] pour le traitement des infections durant la grossesse n'a pas été établie. Si l'administration à des patientes enceintes est jugée nécessaire, il faut en comparer les bienfaits éventuels avec les dangers possibles pour le fœtus.

Mères qui allaitent :

Il n'y a aucune information sur l'excrétion de la mupirocine dans le lait maternel. L'administration de la CRÈME BACTROBAN[®] aux mères qui allaitent doit se faire avec précaution. Si un mamelon fissuré doit être traité, il doit être bien lavé avant l'allaitement ou l'extraction manuelle. Le lait extrait manuellement d'un mamelon fissuré traité doit être jeté au rebut.

Ni l'innocuité, ni l'efficacité de la CRÈME BACTROBAN[®] durant la lactation n'ont été démontrées dans des modèles animaux ou humains.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Des données provenant d'essais cliniques ont servi à déterminer la fréquence d'effets indésirables très fréquents à rares. Comme on a déterminé dans un premier temps les réactions indésirables très rares à partir des données d'expérience post-commercialisation, ces réactions reflètent plutôt le taux de signalement que la fréquence réelle.

La convention ci-après a servi à classifier les fréquences :

Très fréquents >1/10; fréquents >1/100 et <1/10; peu fréquents >1/1 000 et <1/100; rares >1/10 000 et <1/1 000; très rares <1/10 000.

Troubles du système immunitaire :

Très rares : Réactions allergiques systémiques telles que l'anaphylaxie, l'éruption généralisée, l'urticaire et l'œdème de Quincke.

Troubles cutanés et sous-cutanés :

Fréquents : Réactions d'hypersensibilité au site d'administration comprenant urticaire, prurit, érythème, sensation de brûlure, dermatite de contact et éruption.

Des études sur le pouvoir irritant chez des volontaires ont constaté la sécheresse de la peau et l'érythème.

Réactions indésirables au médicament lors d'essais cliniques

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises, les taux de réactions indésirables observés lors des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables à un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux approximatifs.

Tous les patients

La CRÈME BACTROBAN[®] est généralement bien tolérée. On estime que les réactions indésirables énumérées ci-dessous peuvent être au moins liées tel qu'il a été signalé dans deux essais cliniques randomisés, à double insu, à double placebo, où 357 patients ont été traités avec la CRÈME BACTROBAN[®] plus placebo par voie orale, alors que 349 patients ont reçu de la céphalexine par voie orale et un placebo topique.

Tableau 1 : Essai clinique randomisé, à double insu, à double placebo

Événement	CRÈME BACTROBAN[®] (n = 357)	Céphalexine* par voie orale (n = 349)
Maux de tête	2,0 %	1,1 %
Diarrhée	1,1 %	2,3 %
Nausées	1,1 %	1,1 %

(*) 250 mg q.i.d. pour les patients >40 kg ou suspension orale de 25 mg/kg/jour en quatre doses séparées pour les patients ≤40 kg.

Les événements indésirables les plus fréquemment signalés (>1 %), peu importe la relation avec le médicament, suite à l'utilisation de la CRÈME BACTROBAN[®] dans les deux essais cliniques pivots ont été :

- CRÈME BACTROBAN[®] : maux de tête (4,5 %), infection des voies respiratoires supérieures (2,5 %), nausées (2,2 %), douleur (1,7 %), diarrhée (1,7 %), pharyngite (1,7 %) et lésion (1,4 %).
- Céphalexine par voie orale : maux de tête (3,4 %), infection des voies respiratoires supérieures (1,7 %), nausées (1,4 %), douleur (0 %), diarrhée (3,2 %), pharyngite (1,4 %) et lésion (2,9 %).

Patients pédiatriques

Les événements indésirables les plus fréquemment signalés, peu importe la relation avec le médicament, de la population pédiatrique (49 patients ont été traités avec la CRÈME BACTROBAN[®] plus un placebo par voie orale, alors que 64 patients ont reçu de la céphalexine par voie orale et un placebo topique) ont été les infections des voies respiratoires supérieures (5,3 %), la fièvre (4 %) et la pharyngite (4 %) avec la CRÈME BACTROBAN[®] en application topique et les douleurs abdominales (3,5 %), la diarrhée (2,4 %), la fièvre (2,4 %), les maux de tête (2,4 %) et la rhinite (2,4 %) pour la céphalexine par voie orale.

Réactions indésirables au médicament signalées après la commercialisation

Chez des patients traités avec des formules de BACTROBAN[®], on a signalé des événements indésirables très rares qui consistent en réactions allergiques systémiques, y compris l'anaphylaxie, l'urticaire, l'œdème de Quincke et l'éruption généralisée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vue d'ensemble

Interactions médicamenteuses

Interactions médicamenteuses importantes

Il n'y a pas d'interactions médicamenteuses importantes signalées avec la mupirocine.

On n'a pas identifié d'interactions médicamenteuses avec la CRÈME BACTROBAN[®].

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement posologique

Une petite quantité de CRÈME BACTROBAN® doit être appliquée sur la zone affectée avec un tampon d'ouate ou de gaze propre 3 fois par jour, jusqu'à 10 jours. Cesser l'emploi et consulter un médecin en cas d'aggravation ou d'irritation. Il n'est pas nécessaire d'enlever les croûtes. On peut couvrir la région traitée avec un pansement. Se laver les mains avant et après l'application.

Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire pour les patients atteints d'une dysfonction rénale ou hépatique.

Ne pas mêler à d'autres préparations en raison du risque potentiel de dilution qui entraînerait une réduction de l'activité antibactérienne et une perte possible de stabilité de la mupirocine dans la crème.

Dose oubliée

Si une application de CRÈME BACTROBAN® est oubliée, l'appliquer aussitôt que possible ou commode.

Administration

Populations

- Adultes/Enfants/Aînés

Voir Dose recommandée et ajustement posologique pour plus de renseignements.

SURDOSAGE

On n'a pas signalé de surdosage durant la thérapie par traitement topique avec la CRÈME BACTROBAN®.

Si vous soupçonnez un cas de surdosage du médicament, communiquez avec le Centre antipoison régional.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La mupirocine est un nouvel antibiotique produit par fermentation de *Pseudomonas fluorescens*. La mupirocine inhibe l'isoleucyl-ARNt synthétase, entravant ainsi la synthèse de protéines bactériennes. En raison de son mode d'action particulier et de sa structure chimique unique, la mupirocine ne démontre aucune résistance croisée à d'autres antibiotiques utilisés en clinique.

La mupirocine est un bactéricide aux concentrations obtenues localement par application topique. La mupirocine démontre des CMI *in vitro* de 4 µg/ml ou moins contre la plupart (> 90 %) des souches de *Staphylococcus aureus*, des streptocoques bêta-hémolytiques, de *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* et de *Streptococcus pyogenes*. La signification clinique de l'activité *in vitro* contre *Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus saprophyticus* n'a pas été établie.

Pharmacodynamie

La mupirocine est un agent antibactérien topique présentant une activité *in vivo* contre *Staphylococcus aureus* (incluant les souches résistantes à la méthicilline), *S. epidermidis* et les espèces de *Streptococcus* bêta-hémolytiques.

Le spectre d'activité *in vitro* comprend les bactéries suivantes :

Espèces sensibles courantes :

Staphylococcus aureus^{1,2}

Staphylococcus epidermidis^{1,2}

Staphylocoque négatif (quant à la coagulase)^{1,2}

Espèces de streptocoques¹

Haemophilus influenzae

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida.

¹ L'efficacité clinique sur les isolats sensibles a été démontrée pour les indications cliniques approuvées.

² Incluant les souches productrices de bêta-lactamase et les souches résistantes à la méthicilline

Espèces résistantes :

Espèces de *Corynebacterium*

Entérobactériacées

Bacilles non fermentaires Gram négatif

Espèces de microcoques

Anaérobies

Seuils de la sensibilité à la mupirocine pour les espèces de staphylocoques

Sensible : Inférieur ou égal à 1 microgramme/ml

Intermédiaire : 2 à 256 microgrammes/ml

Résistant : Supérieur à 256 microgrammes/ml

Pour plus de renseignements, veuillez consulter PARTIE II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Pharmacocinétique

Absorption :

L'absorption systémique de la mupirocine dans la peau humaine intacte est faible, mais elle peut se produire à travers la peau éraflée ou infectée. Toutefois, des essais cliniques ont indiqué que lorsqu'elle est administrée de façon systémique, la mupirocine est métabolisée en acide monique sans activité microbiologique et rapidement excrétée.

Absorption percutanée

L'absorption systémique de la mupirocine dans la peau humaine intacte est minime. L'absorption systémique de la mupirocine a été étudiée après application de la CRÈME BACTROBAN[®] 3 fois par jour durant 5 jours, sur diverses lésions cutanées (plus longues que 10 cm ou couvrant plus de 100 cm²) chez 16 adultes (de 29 à 60 ans) et 10 enfants (de 3 à 12 ans). Une certaine absorption systémique a été constatée, comme en témoigne la détection d'acide monique métabolisé dans l'urine. Des données de cette étude indiquaient une absorption cutanée plus fréquente chez les enfants (90 % des patients) que chez les adultes (44 % des patients). Toutefois, les concentrations urinaires observées chez les enfants (0,07 à 1,3 µg/ml [1 patient en pédiatrie n'avait pas de concentration détectable]) sont dans les limites observées (0,08 à 10,03 µg/ml [9 adultes n'avaient pas de concentration détectable]) dans la population adulte.

D'une manière générale, le degré d'absorption percutanée après de multiples doses semble être minime, tant chez les adultes que chez les enfants. Toute mupirocine atteignant la circulation générale est vite métabolisée, essentiellement en acide monique inactif qui est éliminé par excrétion rénale.

Effet d'occlusion

Lors d'une étude *in vitro* utilisant de la peau de cadavre normale, l'application de mupirocine sous occlusion a procuré une pénétration de mupirocine 5 fois supérieure à celle sans occlusion, même si la quantité de pénétration était demeurée très faible (jusqu'à 0,33 %).

Distribution :

Aucune donnée disponible.

Métabolisme :

La mupirocine ne convient qu'à l'application topique. Après administration par voie intraveineuse ou orale, ou si la mupirocine est absorbée (p.ex., à travers la peau éraflée ou infectée), la mupirocine est rapidement métabolisée en acide monique inactif.

Excrétion :

La mupirocine est rapidement éliminée de l'organisme par le métabolisme et transformée en acide monique inactif qui est rapidement excrété par les reins.

Populations et affections particulières

Aucune donnée disponible.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

La CRÈME BACTROBAN[®] doit être conservée à une température de 15 °C à 25 °C. La durée de conservation du produit est de 18 mois.

INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES

Craint le gel.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Chaque gramme de CRÈME BACTROBAN[®] contient 21,5 mg de mupirocine calcique, équivalant à 2 % (p/p) de mupirocine sous forme d'acide libre, dans une émulsion huile-eau. Les ingrédients non médicinaux sont l'alcool benzylique, le cétomacrogol 1000, l'alcool cétylique, l'huile minérale, le phénoxyéthanol, l'eau purifiée, l'alcool cétéarylique et la gomme xanthane.

La CRÈME BACTROBAN[®] est offerte en tubes de 15 grammes.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

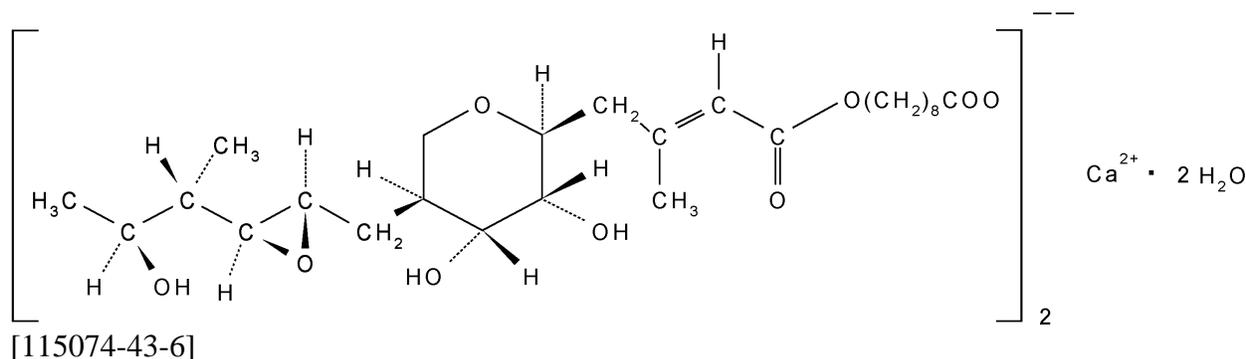
Substance médicamenteuse

Nom propre : Dihydrate de mupirocine calcique

Nom chimique : Acide nonanoïque, 9-[[3-méthyl-1-oxo-4-[tétrahydro-3,4-dihydroxy-5-[[3-2-hydroxy-1-méthylpropyl)oxiranyl]méthyl]-2H-pyran-2-yl]-2-butényl]oxy]-,[2S-[2, 3, 4, 5[2R*,3R*(1R*,2R*)]]]

Formule moléculaire et poids moléculaire : $C_{52}H_{86}O_{18}Ca \cdot 2H_2O$ /1075.3

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : La mupirocine calcique est un solide blanc à blanc cassé.

ESSAIS CLINIQUES

Tous les patients

L'efficacité de la CRÈME BACTROBAN[®] d'usage topique pour le traitement d'infections secondaires de lésions traumatiques (telles que coupures mineures, plaies suturées et éraflures) a été comparée à celle de la céphalexine par voie orale dans deux essais cliniques randomisés, à double insu, à double placebo. Les taux d'efficacité clinique lors du suivi de la population traitée selon le protocole étaient de 95,1 % pour la CRÈME BACTROBAN[®] (n = 245) et de 95,3 % pour la céphalexine par voie orale (n = 233).

Les taux d'éradication bactérienne lors du suivi de la population traitée selon le protocole étaient de 100 % pour la CRÈME BACTROBAN[®] (n = 136 pathogènes avant le traitement/98 patients) et de 100 % pour la céphalexine par voie orale (n = 148 pathogènes avant le traitement/92

patients).

Catégorie pédiatrique

Cent treize enfants (âgés de 2 semaines à 16 ans) sur les 706 patients traités pour des infections secondaires de lésions traumatiques (telles que coupures mineures, plaies suturées et éraflures) ont été randomisées pour recevoir soit 10 jours de CRÈME BACTROBAN[®] d'usage topique t.i.d., soit 10 jours de céphalexine par voie orale (250 mg q.i.d. pour les patients >40 kg ou 25 mg/kg/jour sous forme de suspension orale en 4 doses égales pour les patients ≤40 kg). L'efficacité clinique lors du suivi (7 à 12 jours après le traitement) de la population traitée selon le protocole était de 98 % (48/49) pour la CRÈME BACTROBAN[®] et de 95,3 % (61/64) pour la céphalexine.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

MICROBIOLOGIE

Le spectre d'activité *in vitro* de la mupirocine contre les souches de divers organismes est présenté au Tableau 1 ci-dessous.

TABLEAU 1 : *Activité in vitro de la mupirocine*

<i>ESPÈCES DE LABORATOIRE</i>	<i>CMI (µg/ml)</i>
<i>Bactéries aérobies Gram positif</i>	

Staphylococcus

<i>S. epidermidis</i>	0,25
<i>S. hemolyticus</i>	0,5
<i>S. hominis</i>	0,5
<i>S. saprophyticus</i>	0,25
<i>S. aureus ATCC 25923</i>	0,5
<i>S. aureus NCTC 6571</i>	0,25
<i>S. capitis</i>	0,06
<i>S. cohnii</i>	0,12

Streptococcus

<i>S. pyogenes</i>	0,12
<i>Espèce de S., Groupe C</i>	0,25
<i>Espèce de S., Groupe G</i>	0,25
<i>S. agalactiae</i>	0,12
<i>S. pneumoniae</i>	0,5
<i>S. durans</i>	32
<i>S. bovis</i>	128

S. mitis..... 0,25

Enterococcus

E. faecium..... 32

E. faecalis 64

Corynebacterium

C. xerosis..... > 128

C. minutissimum..... > 128

Espèce de *Corynebacterium*, Groupe JK..... >128

Bacillus subtilis 0,25

Micrococcus

M. luteus > 1 024

M. varians..... > 1 024

M. nishinomiyaensis > 1 024

Erysipelothrix rhusiopathiae16

Listeria monocytogenes16

Bactéries anaérobies

Peptostreptococcus anaerobius..... > 128

Peptostreptococcus asaccharolyticus..... > 128

Clostridium

C. difficile..... > 1 024

C. sporogenes..... > 1 024

C. tertium > 1 024

Propionibacterium

P. acnes > 1 024

P. granulosum..... > 1 024

P. avidum > 1 024

Bactéries aérobies Gram négatif

Neisseria gonorrhoeae0,06

Haemophilus influenzae0,06

Pasteurella multocida.....0,12

Escherichia coli128

Klebsiella

K. pneumoniae128

K. oxytoca256

Providencia

P. rettgeri > 1 024

P. stuartii Harding32

<i>Acinetobacter anitratus</i>	> 1 024
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 1 024
<i>Morganella morganii</i>	> 1 024
<i>Serratia marcescens</i>	> 1 024

Bactéries anaérobies

<i>Bacteroides fragilis</i>	> 1 024
-----------------------------------	---------

Effet de la taille de l'inoculum :

La taille de l'inoculum n'a qu'un effet léger sur les concentrations inhibitrices minimales (CIM) de mupirocine calcique en crème. Pour *Staphylococcus aureus*, des inoculums variant entre 10⁶ cellules/ml (sans dilution) et 10 cellules/ml (dilution de 10⁵) ont résulté en une variation du double au quadruple dans les valeurs de CMI.

Effet de la composition et du pH du milieu :

L'activité antibactérienne de la mupirocine n'a pas été influencée par la composition du milieu. Les valeurs de la CMI de la mupirocine étaient généralement de 2 à 4 fois inférieures, à un pH acide (6) et de 2 à 4 fois supérieures à un pH alcalin (8), aux valeurs observées dans un milieu au pH normal (7,4).

Effet du sérum

La mupirocine était fortement liée (à 96,5 %) aux protéines sériques et, par conséquent, l'activité du composé était sensiblement réduite en présence de sérum humain.

Concentrations bactéricides minimales :

Les valeurs de CIM de la mupirocine contre les souches de *Staphylococcus aureus* variaient de 0,12 µg/ml à 2 µg/ml et les valeurs de CBM de 0,5 à >128 µg/ml. Dans la plupart des cas, les valeurs de CMB étaient de 8 à 32 fois supérieures aux valeurs de CMI correspondantes.

Apparition d'une résistance :

Les diverses mutations de *Staphylococcus aureus* résistantes à la mupirocine sont apparues lentement et par étapes, après des expositions répétées à des concentrations de plus en plus fortes du médicament.

Résistance croisée à d'autres antibiotiques :

Il n'y a aucune preuve de résistance croisée entre la mupirocine et d'autres médicaments antimicrobiens.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

La toxicité aiguë de la mupirocine* a été déterminée sur des souris et des rats après administration par voies orale, sous-cutanée et intraveineuse.

* La concentration de la dose a été calculée en fonction du sel sodique pur.

<u>Toxicité aiguë</u>			
<u>Espèce</u>	<u>Voie</u>	<u>Sexe</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>
Souris	Orale	M	> 5 000
		F	> 5 000
Rat	Orale	M	> 5 000
		F	> 5 000
Souris	Sous-cutanée	M	4 000 à 5 000
		F	4 000 à 5 000
Rat	Sous-cutanée	M	> 5 000
		F	> 5 000
Souris	Intraveineuse	M	1 638 à 2 048
		F	1 638 à 2 048
Rat	Intraveineuse	M	1 310 à 2 560
		F	1 310 à 2 560

Tous les animaux ont été sous observation pendant 14 jours. Les animaux ayant reçu la dose par voie orale sont demeurés en bonne santé tout au long de l'étude et on n'a pas constaté d'anomalies à l'examen *post mortem*. Les animaux ayant reçu la dose par voie sous-cutanée ont montré des signes d'irritation au point d'injection avec formation d'une croûte. On a découvert des reins tachetés chez toutes les souris survivantes et chez la moitié de celles qui n'ont pas survécu. On a observé chez les animaux ayant reçu la dose par voie intraveineuse des convulsions immédiatement après l'administration de la dose et un effet sédatif était évident chez la plupart d'entre eux. On a découvert des reins tachetés ou pâles chez plusieurs animaux survivants.

Toxicité subaiguë :

Rats :

La mupirocine a été administrée durant 14 jours à 3 groupes de rats composés chacun de 10 mâles et 10 femelles. Deux groupes ont reçu une dose de 100 ou 500 mg/kg/jour par voie sous-cutanée et le troisième groupe a reçu une dose de 100 mg/kg/jour par voie orale. Un

quatrième et un cinquième groupes ont servi de groupes témoins et un sixième groupe, composé de 5 mâles et 5 femelles, de groupe de dépistage. On a réalisé des conditions cliniques et des analyses de laboratoire. Aucune mortalité liée au traitement n'a été observée lors de l'étude. On a constaté une atteinte au point d'injection et une alopecie chez tous les animaux du groupe ayant reçu la forte dose par voie sous-cutanée. Ni le gain pondéral, ni l'ingestion de nourriture et d'eau n'ont été affectés par le traitement. On a constaté chez les animaux ayant reçu la forte dose par voie sous-cutanée une légère diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre de globules rouges, ainsi qu'une augmentation du nombre total de leucocytes et du nombre absolu de neutrophiles. Le groupe de femelles ayant reçu une dose par voie orale avait une légère augmentation de l'hémoglobine et du nombre de globules rouges, ainsi qu'une réduction du volume globulaire moyen. Les animaux ayant reçu la forte dose par voie sous-cutanée ont connu une réduction de l'activité de phosphatase alcaline sérique (PAS), du nombre total de protéines et du rapport albumine/globuline, ainsi qu'une augmentation de l'activité du SGPT. Les mâles ont aussi affiché une augmentation du taux de glucose et une réduction du taux de potassium. Les femelles ayant reçu une dose de 500 mg/kg par voie sous-cutanée ont affiché une hausse de l'osmolalité de l'urine le 13^e jour. L'examen macroscopique a révélé une augmentation de la gravité et de l'étendue de l'irritation au point d'injection reliée à la dose. On a constaté une augmentation du poids des surrénales chez les mâles ayant reçu une forte dose par voie sous-cutanée et ceux ayant reçu une dose par voie orale. Le poids thymique relatif chez les mâles ayant reçu une forte dose par voie sous-cutanée a été réduit de 13 % comparativement aux groupes témoins. On a constaté des augmentations considérables de 31 % du poids splénique relatif chez les mâles et de 20 % chez les femelles ayant reçu 500 mg/kg par voie sous-cutanée, ainsi qu'une augmentation de 13 % chez les femelles ayant reçu la dose par voie orale. L'examen histologique des reins a révélé une infiltration cellulaire inflammatoire chronique minime qui a été associée à la dilatation occasionnelle des tubules et à des tubules caractérisés par la coloration basophile des cellules de l'épithélium chez les groupes ayant reçu une forte dose par voie sous-cutanée et une dose par voie orale.

Saimiris :

La mupirocine a été administrée à 4 groupes de saïmiris comprenant chacun 2 mâles et 2 femelles. Deux groupes ont reçu une dose de 50 ou 150 mg/kg/jour par voie durant 14 jours et 2 groupes ont reçu une dose de 50 ou 150 mg/kg/jour par voie intramusculaire durant 14 jours. Un cinquième groupe a servi de groupe témoin. On a contrôlé les conditions cliniques et les analyses de laboratoire et on a procédé à des autopsies et à des évaluations histopathologiques. Aucune mort n'est survenue pendant l'étude ni aucun signe clinique indésirable. Le traitement n'a affecté ni le poids vif ni l'ingestion de nourriture.

L'hématologie, l'analyse d'urine et la chimie sanguine n'ont révélé aucun effet lié au traitement. À l'autopsie, on n'a relevé aucun effet du médicament sur le poids des organes. Les études histopathologiques ont démontré une légère involution du thymus chez certains animaux traités. Un examen des tissus mous au point d'injection des animaux ayant reçu la dose par voie intramusculaire a révélé des irritations légères à modérées.

Toxicité subchronique :

Rats :

La mupirocine dans une base de pommade nasale (paraffine blanche molle avec Softisan 649) a été appliquée par voie topique sur une région non soumise à l'abrasion et rasée du dos de rats répartis en 3 groupes. Chaque groupe se composait de 10 mâles et de 10 femelles recevant des doses de 10, 20 ou 40 mg/kg/jour en volumes à raison de 0,5 ml/kg, 1 ml/kg et 2 ml/kg respectivement. L'application a été quotidienne durant 28 jours. Un quatrième et un cinquième groupes ont servi de groupe témoin et de groupe témoin pour l'excipient. Cinq mâles et 5 femelles ont été ajoutés à chacun des groupes témoins et des groupes ayant reçu la forte dose afin de déterminer l'effet du retrait du médicament. À la fin de la période de traitement, ces 3 groupes n'ont pas été traités durant deux semaines avant d'être sacrifiés. On a contrôlé les conditions cliniques et les analyses de laboratoire et on a procédé à des autopsies et à des évaluations histopathologiques. On n'a observé aucune mortalité liée au traitement. On n'a relevé aucun changement lié au médicament à l'ophtalmoscopie, à l'analyse d'urine, à l'histopathologie ni au poids corporel, à l'ingestion de nourriture et d'eau ou au poids des organes. On a observé les légers changements suivants de certains paramètres hématologiques chez les mâles au jour 29 : réduction du TP dans le témoin d'excipient et les groupes ayant reçu une faible dose, réduction de la valeur d'hématocrite chez les groupes ayant reçu une faible dose, augmentation de la CCMH dans le témoin d'excipient et les groupes ayant reçu une faible dose, augmentation de la TCMH chez les mâles traités à l'excipient. On a observé une légère augmentation simultanée du nombre de réticulocytes et de neutrophiles chez les femelles à des doses moyennes et fortes respectivement. On a constaté une réduction de l'hémoglobine chez les mâles et les femelles et une réduction de l'hématocrite chez les mâles au jour 43 à forte dose. Tous ces changements, même s'ils sont statistiquement significatifs, ont été considérés susceptibles d'être fortuits et non liés au médicament.

Lapins :

La mupirocine dans une base de pommade nasale (paraffine blanche molle avec Softisan 649) a été appliquée par voie topique sur une région rasée et soumise à l'abrasion du dos de lapins répartis en 3 groupes. Chaque groupe se composait de 5 mâles et de 5 femelles recevant des doses de 10, 20 ou 40 mg/kg/jour en volumes de la dose à raison de 0,5 ml/kg, 1 ml/kg et 2 ml/kg respectivement. Le traitement était quotidien durant 28 jours (6 heures/jour sous un pansement occlusif). Un quatrième et un cinquième groupes ont servi de groupe témoin et de groupe témoin pour l'excipient. Deux mâles et 2 femelles ont été ajoutés à chacun des groupes témoins et au groupe ayant reçu la forte dose, afin de déterminer l'effet du retrait du médicament. À la fin de la période de traitement, ces 3 groupes n'ont pas été traités durant deux semaines avant d'être sacrifiés. On a contrôlé les conditions cliniques et les analyses de laboratoire et on a procédé à des autopsies et à des évaluations histopathologiques. On n'a observé aucune mortalité liée au traitement. On n'a relevé aucun changement lié au médicament à l'ophtalmoscopie ou à l'hématologie, au poids corporel, à l'ingestion de nourriture et d'eau, à la chimie clinique ou au poids des organes. Les évaluations histopathologiques ont révélé des réactions inflammatoires minimales dans le derme de la plupart des animaux traités : les zones affectées étaient plus grandes chez les animaux traités avec l'excipient que chez les lapins traités à forte dose. On a constaté des degrés d'acanthose et d'hyperkératose légers à modérés et une augmentation du nombre de follicules pileux chez presque tous les animaux traités, y compris les lapins traités à l'excipient.

Aucune acanthose ne se manifestait à la fin de la période de 14 jours sans administration de médicament. Plusieurs dépôts minéraux étaient présents dans la vessie de 4 lapins sur 10 du groupe témoin d'excipient et 4 lapins sur 10 traités à forte dose.

Rats :

La mupirocine a été administrée quotidiennement par voie sous-cutanée à 3 groupes de rats composés chacun de 15 mâles et de 15 femelles à des doses de 10, 40 ou 100 mg/kg/jour durant 3 mois. Un quatrième groupe (témoin) a reçu une solution saline stérile. Cinq mâles et 5 femelles ont été ajoutés à chacun des groupes ayant reçu la forte dose et des groupes témoins afin de déterminer l'effet du retrait du médicament. À la fin de la période de traitement, ces 2 groupes n'ont pas été traités durant 28 jours. On a contrôlé les conditions cliniques et les analyses de laboratoire et on a procédé à des autopsies et des évaluations histopathologiques. Une femelle a été abattue *in extremis* la 3^e journée puis remplacée. L'autopsie n'a révélé aucune cause liée au traitement. Une femelle ayant reçu une faible dose et un mâle ayant reçu une dose moyenne sont décédés sous anesthésie et une autre femelle a été abattue *in extremis* suite à une blessure accidentelle. On a observé à partir du 7^e jour de l'alopecie et la formation d'une croûte aux points d'injection chez les mâles ayant reçu une forte dose. À partir du 42^e jour, on a constaté des signes bénins de sialodacryoadénite dans tous les groupes. Le gain pondéral chez les femelles ayant reçu la forte dose a été réduit après 6 semaines d'administration, mais il était comparable à celui du groupe témoin à la fin de la période d'administration des doses. Chez les mâles ayant reçu une dose moyenne, le gain pondéral était généralement supérieur de 14 % à celui des groupes témoins. Les femelles ayant reçu une faible dose ont pris 63 % plus de poids que les groupes témoins au cours des 5 dernières semaines d'administration. L'ingestion de nourriture était plus importante chez les mâles ayant reçu une dose moyenne. L'ingestion d'eau par les mâles s'est accrue durant la 4^e semaine.

L'ingestion d'eau par les femelles a diminué à la 4^e semaine, mais elle a augmenté sensiblement à la 12^e semaine chez les femelles ayant reçu une faible dose. Durant la période sans administration de médicament, les femelles du groupe ayant reçu la forte dose ont ingéré un peu moins d'eau que celles des groupes témoins. Il n'y a pas eu de changements hématologiques appréciables, sauf une légère réduction du compte de globules rouges chez les femelles traitées, à l'examen intermédiaire. On a noté une augmentation du SGPT chez les mâles ayant reçu une forte dose et une dose moyenne. On a aussi noté une réduction des taux de protéines et d'albumine totales chez les mâles ayant reçu une forte dose et une augmentation du rapport albumine/globuline chez les mâles ayant reçu une faible dose. Il s'est produit une augmentation du volume des urines chez les mâles et les femelles ayant reçu une forte dose. Les examens macroscopiques ont révélé une incidence d'irritation au point d'injection liée au traitement. Après la période de traitement, on a constaté une augmentation du poids splénique chez les femelles ayant reçu la forte dose. Une augmentation importante du poids du foie des femelles ayant reçu une forte dose à cette étape s'est inversée au retrait du médicament.

Chiens :

Une étude semblable a été effectuée avec des chiens beagle. La mupirocine a été administrée quotidiennement par voie sous-cutanée à 3 groupes de chiens composés chacun de 4 mâles et

4 femelles à des doses de 5, 10 ou 20 mg/kg/jour. (Ces doses ont été réduites respectivement de 10, 40 et 80 mg/kg le 4^e jour.) Un quatrième groupe (témoin) a reçu une solution saline stérile. Deux mâles et 2 femelles ont été ajoutés à chacun des groupes ayant reçu la forte dose et des groupes témoins afin de déterminer l'effet du retrait du médicament. À la fin de la période de traitement, ces 2 groupes n'ont pas été traités durant 28 jours. Chez plusieurs chiens traités à des doses de 40 et 80 mg/kg, une réaction immédiate au traitement, sous forme de faiblesse musculaire et de convulsions, a été évidente. À la réduction de ces doses, les réactions se sont poursuivies jusqu'au 6^e jour jusqu'à l'introduction d'un taux d'injection réduit. On n'a constaté aucun décès. On a constaté une réduction du nombre total de leucocytes chez la plupart des mâles ayant reçu une forte dose et une dose moyenne et chez la plupart des femelles de tous les groupes. La chimie sanguine a révélé à l'examen final une augmentation des rapports albumine/globuline chez 4 mâles ayant reçu une forte dose. L'analyse des ECG de chiens ayant montré des réactions indésirables au début de l'administration des doses a révélé une bradycardie marquée, accompagnée parfois de tachycardie dès le début, durant ou immédiatement après l'administration, suivies d'un rétablissement en 2 minutes. Les examens macroscopiques, pathologiques et histopathologiques n'ont révélé aucun changement réputé lié au traitement.

Carcinogénèse/mutagenèse :

Carcinogénèse :

On n'a mené aucune étude de cancérogénicité portant sur la mupirocine.

Génotoxicité :

Dans des essais *in vitro* sur des cellules non mammaliennes, la mupirocine a produit des résultats positifs faibles dans des tests de dommages génétiques réparables avec *Escherichia coli* et avec *Salmonella typhimurium* TA98 dans des épreuves de mutation inverse, les deux en l'absence d'activation métabolique. D'autres essais sur des cellules non mammaliennes, dont un test d'Ames avec *Salmonella typhimurium*, un test de conversion génique avec *Saccharomyces cerevisiae* et un test de mutation directe avec *E. coli*, se sont révélées négatifs.

Dans un essai *in vitro* de mutation génique sur des cellules mammaliennes, on n'a observé aucune augmentation de la fréquence des mutations en l'absence d'activation métabolique. En présence d'activation métabolique, on a observé de légères augmentations de la fréquence des mutations à des concentrations très cytotoxiques.

On n'a toutefois observé aucun effet lié au traitement dans des tests de cellules de levure sur la conversion/mutation génique, dans un test *in vitro* sur les lymphocytes humains, ni dans un test *in vitro* sur la synthèse d'ADN non programmée. De plus, un test *in vivo* sur les micronoyaux de souris (altérations chromosomiques) et un test des comètes chez le rat (ruptures de brins d'ADN) se sont révélés négatifs, ce qui indique que les légères augmentations observées à des concentrations très cytotoxiques *in vitro* ne se reproduisent pas en situation *in vivo*.

Études de la reproduction :

Fertilité et capacité de reproduction générale :

La mupirocine a été administrée par voie sous-cutanée à 3 groupes de rats composés chacun de 28 mâles et 28 femelles, à des doses de 10, 40 et 100 mg/kg/jour. Un quatrième groupe (témoin) a reçu l'excipient (solution saline stérile). Les rats mâles ont reçu une dose quotidienne à compter de 10 semaines avant l'accouplement, jusqu'à la mise bas réussie par les femelles F₀. Les femelles ont été traitées quotidiennement dès 15 jours avant l'accouplement, jusqu'à 24 jours après la mise bas ou jusqu'à ce qu'elles soient désignées pour une césarienne au 21^e jour de la gestation.

Le 21^e jour de la gestation, 14 femelles du groupe ont été sacrifiées et soumises à une césarienne, alors que les 14 autres ont pu mettre bas normalement. De ces portées, 28 mâles et 26 femelles ont été choisis pour former la génération F₁. Leur accouplement a eu lieu à leur 11^e semaine et ils ont subi un processus comparable à celui de la génération F₀. Une femelle du groupe ayant reçu la forte dose a été tuée, sans qu'il y ait de lien direct avec le traitement. On a constaté de l'alopécie et la formation d'une croûte au point d'injection chez les femelles du groupe ayant reçu une dose moyenne et chez tous les animaux ayant reçu une forte dose. Les femelles ayant reçu la dose la plus forte ont connu une réduction des gains pondéraux durant la dernière partie de la gestation. La fertilité et la capacité de reproduction générale n'ont pas été affectées par le traitement. Dans les portées des femelles sacrifiées pour subir une césarienne, on a constaté une tendance à la réduction de l'ossification crânienne générale liée au traitement. Les ratons des femelles ayant mis bas n'ont pas été affectés par le traitement réservé à leurs parents.

La génération F₁ n'a montré aucun signe de condition physique imputable au traitement de la génération F₀. Une femelle du groupe ayant reçu une faible dose a été sacrifiée après avoir perdu toute sa portée 2 jours après la mise bas. Avant l'accouplement, les femelles issues de parents traités ont affiché une augmentation importante de poids comparativement aux femelles issues de parents témoins. Le taux était semblable dans tous les groupes durant la gestation, mais sensiblement réduit chez les animaux des groupes ayant reçu les doses moyennes et fortes durant la lactation. Les mâles issus de la génération F₀ ayant reçu la forte dose avaient une capacité à se rappeler légèrement inférieure. Chez les femelles de la génération F₁ ayant mis bas, le seul effet noté chez les ratons fut une réduction importante du pourcentage de femelles du groupe ayant reçu la plus forte dose à développer le réflexe de redressement statique.

Tératologie :

Trois groupes de 15 lapines ont été accouplées et la mupirocine leur a ensuite été administrée par voie sous-cutanée, du 6^e au 18^e jour de la gestation, à des doses de 10, 40 et 160 mg/kg/jour. Un quatrième groupe (témoin) a reçu une dose de soluté physiologique (excipient). Le 29^e jour de la gestation, les femelles ont été sacrifiées et soumises à une césarienne. On a constaté une coloration orange de l'urine de la majorité des animaux ayant reçu la forte dose et de certains animaux ayant reçu la dose moyenne. Quatre animaux ayant reçu la forte dose ont montré un épaissement et un raffermissement palpables de la peau et une démarche anormale associée. Trois des femelles affectées ont avorté et ont été sacrifiées avant le 29^e jour. Une autre femelle du groupe ayant reçu la forte dose et une du groupe témoin ont aussi avorté, mais elles ont survécu jusqu'à la fin de l'étude. On a constaté une incidence plus élevée d'anorexie et une réduction de la quantité de selles durant ou après les périodes d'administration chez les groupes ayant reçu les doses fortes et moyennes. Le gain pondéral maternel a été réduit chez les femelles du groupe ayant reçu la forte dose. On a noté un nombre moyen légèrement inférieur de corps jaunes chez tous les groupes étudiés et la perte d'embryons avant l'implantation était plus élevée chez les groupes ayant reçu les doses faibles et moyennes, entraînant moins d'implantations mais en nombre statistiquement non significatif. L'autopsie des animaux ayant reçu la forte dose a révélé des réactions locales au point d'injection reliées à la dose, avec une hémorragie sous-cutanée, un épaissement du derme et une décoloration sous-cutanée blanche dans la région dorsale. Il n'y a pas eu de changements importants dans les paramètres des portées et les incidences des malformations majeures, des petites anomalies et des variantes squelettiques n'ont pas été affectées par le traitement.

Dans une étude préalable sur le développement chez les rats, on n'a observé aucune indication d'embryotoxicité, d'embryolétalité ou de tératogénicité à des doses sous-cutanées atteignant 375 mg/kg/jour.

Études périnatales et postnatales :

La mupirocine a été administrée par voie sous-cutanée à 3 groupes composés chacun de 22 rats femelles déjà accouplées, à des doses de 11,1, 44,2 ou 106,7 mg/kg/jour, du 15^e jour de gestation au 25^e jour après la mise bas. Un quatrième groupe (témoin) a reçu une dose de solution saline stérile. Un animal du groupe ayant reçu une faible dose a été tué après une dystocie extrême. On a constaté au point d'injection une irritation locale sous forme d'enflure/d'une croûte chez les femelles ayant reçu tous les niveaux de doses. Le taux de grossesse, l'indice d'implantation et la durée de gestation étaient comparables pour tous les groupes. L'autopsie des mères a révélé une augmentation des réactions aux points d'injection sous forme d'hémorragies sous-cutanées, de formation d'une croûte et d'alopécie dans le groupe ayant reçu la forte dose. Ces incidences étaient moins graves chez les groupes ayant reçu les doses faibles et moyennes. On n'a relevé aucun signe d'effet lié au traitement sur la condition générale de la progéniture. Le nombre moyen de petits par portée était légèrement inférieur à celui du groupe témoin dans le groupe ayant reçu les doses moyennes et nettement inférieur dans le groupe ayant reçu la forte dose. Il y a eu une légère réduction de l'indice de viabilité (au 4^e jour) des animaux ayant reçu la forte dose et plus d'effets minimes observés dans les groupes traités et les groupes témoins. Les paramètres

de la génération F₁ n'ont révélé aucune autre différence importante ou tendance liée au dosage dans les indices d'observation des portées, de comportement et de développement.

Études d'irritation et de sensibilisation :

Animaux :

Rats :

La mupirocine calcique en base de crème a été administrée par voie topique à des groupes de rats Sprague-Dawley dont 10 mâles et 10 femelles, à des doses théoriquement équivalentes à 0 (témoins non traités), 0 (témoins d'excipient) et de 10, 20 et 40 mg/kg/jour alp¹ durant 28 jours. La formule a été appliquée une fois par jour sur la peau rasée mais intacte et non recouverte.

Dans 3 des groupes, 5 mâles et 5 femelles de plus n'ont pas été traités ou ont reçu soit l'excipient seul, soit 40 mg/kg/jour et ont été maintenus 14 jours sans dose après le traitement. En plus des réactions locales, on a évalué les symptômes physiques généraux, le gain pondéral, l'ingestion de nourriture et d'eau, l'ophtalmoscopie, la chimie sanguine et urinaire, les paramètres hématologiques, les changements de poids des organes et l'histologie des tissus. Il n'y a eu aucun signe physique indésirable, comme les réactions cutanées. D'autres paramètres évalués chez l'animal vivant n'ont montré aucun changement considéré comme étant lié à l'administration de la formule.

Lapins :

La mupirocine calcique en base de crème a été administrée par voie topique à des groupes de lapins blancs de Nouvelle-Zélande dont 2 mâles et 2 femelles à des doses théoriquement équivalentes à 0 (témoin d'excipient) et de 40 mg/kg/jour d'alp durant 10 jours. La formule a été appliquée une fois par jour sur la peau rasée éraflée. Le site d'application a été recouvert durant 6 heures chaque jour, avant d'être rincé à l'eau puis asséché. Il n'y a eu aucun signe physique indésirable, comme les réactions cutanées.

Une dose simple de 0,1 ml d'une formule de mupirocine calcique en base de crème a été appliquée sur un œil de chacune de 9 femelles blanches de Nouvelle-Zélande. Chez 3 animaux, l'œil traité est demeuré sans rinçage après l'instillation de l'article testé, alors que dans les deux autres groupes de 3, l'œil a été rincé avec 20 ml d'eau propre tiède durant 2 secondes ou 4 secondes respectivement après l'instillation. L'œil non traité a servi de témoin. On a noté de la douleur à l'application et on a évalué l'irritation 1 heure, puis 1, 2, 3, 4 et 7 jours après le traitement, afin d'en déduire un indice du potentiel d'irritation. La mupirocine a été classée comme un irritant léger pour l'œil rincé ou non rincé des femelles.

La mupirocine calcique en base de crème a été administrée par voie topique à des groupes de lapins blancs de Nouvelle-Zélande dont 5 mâles et de 5 femelles, à des doses théoriquement équivalentes à 0 (témoins non traités), 0 (témoin d'excipient) et 10, 20, 40 mg/kg/jour d'alp

¹ alp : acide libre pur.

durant 28 jours. La formule a été appliquée une fois par jour sur la peau rasée éraflée. Le site d'application a été recouvert durant 6 heures chaque jour, avant d'être rincé à l'eau puis asséché. Dans 3 des groupes, 2 mâles et 2 femelles de plus n'ont pas été traités ou ont reçu soit l'excipient seul, soit 40 mg/kg/jour et furent gardés sous observation 14 jours de plus sans traitement. On a évalué les symptômes physiques généraux, le gain pondéral, l'ingestion de nourriture et d'eau, l'ophtalmoscopie, la chimie sanguine et urinaire, les paramètres hématologiques, les changements de poids des organes et l'histologie des tissus, ainsi que les réactions locales. Les paramètres évalués durant la vie des sujets n'ont révélé aucune réaction au traitement. On a conclu que les légers changements cutanés produits étaient surtout liés à l'excipient.

On n'a constaté aucune toxicité systémique chez aucun animal traité à la mupirocine calcique.

Cobayes :

Une région rasée du dos de chacun des 20 cobayes Dunkin Hartley mâles a été traitée avec 0,2 ml de dodécylsulfate de sodium à 10 % dans la paraffine blanche molle, sous un pansement occlusif, pour favoriser la pénétration ultérieure des matières à l'essai. Deux heures plus tard, les sites ont été lavés, traités avec 0,2 ml d'une formule de mupirocine calcique en base de crème, puis recouverts. L'application de cette formule a été répétée le 1^{er} jour, le 3^e jour (après injection intradermique de 0,1 ml de l'adjuvant complet de Freund de chaque côté de la zone d'application) et le 6^e jour. Un groupe additionnel de 5 animaux a été traité de la même façon, avec une substance de contrôle positive de DNCB à 0,3 % (p/v) dans le propylèneglycol. Dix cobayes ont servi de témoins négatifs et n'ont été traités qu'avec des injections intradermiques de l'adjuvant complet de Freund le 3^e jour. Les zones d'application ont été recouvertes après chaque traitement. Le 21^e jour, on a appliqué 0,2 ml de la matière à l'épreuve sur les flancs rasés. Les zones ont été recouvertes, puis évaluées 28, 48 et 72 heures plus tard, après dépilation. Les résultats ont démontré que la formule en crème n'a pas provoqué de réactions d'hypersensibilité au contact chez les cobayes selon le protocole employé.

Humains :

La mupirocine en crème a été appliquée sous un pansement occlusif au bras de 30 volontaires. Un pansement est demeuré sur la zone durant 5 heures et l'autre durant 24 heures. Aucune indication d'irritation n'a été signalée après l'occlusion de 5 heures. Il n'y a eu aucun symptôme subjectif d'intolérance locale, comme le picotement, la brûlure ou l'inconfort, signalé par les volontaires alors que les pansements étaient appliqués. On a signalé chez un sujet un très léger érythème à la 25^e heure à l'endroit du pansement, mais il s'était résorbé une heure plus tard. Un évaluateur a aussi signalé à la 25^e heure un léger érythème à l'endroit de l'épreuve chez un autre sujet, mais le deuxième évaluateur n'a pas confirmé l'observation. Les résultats de toutes les épreuves étaient négatifs lors de l'évaluation de suivi du 7^e jour.

Une deuxième étude a été menée pour découvrir la tolérance à la formule de mupirocine en crème et son potentiel de sensibilisation. Vingt volontaires en bonne santé ont répété les applications sans pansement de la crème de mupirocine (0,1 ml) au même endroit à l'épreuve, sur l'aspect palmaire d'un avant-bras, 3 fois par jour durant 10 jours. Des autoévaluations

quotidiennes ont été menées pour trouver des signes ou des symptômes d'irritation qui furent signalés spontanément par les sujets. Dix jours après la fin de l'épreuve, on a procédé à un test avec la crème de mupirocine appliquée sous un pansement au haut du dos durant 48 heures.

Le site de l'épreuve a été inspecté visuellement par deux évaluateurs à intervalles de 1 heure, 24 heures et 120 heures après l'enlèvement du pansement, à la recherche de signes de sensibilisation par contact. Des échantillons hématologiques et de chimie clinique ont été recueillis à des fins de contrôle de l'innocuité juste avant la première application de mupirocine calcique en crème. On n'a détecté de changement cliniquement significatif pour aucun des paramètres mesurés. Un seul sujet a signalé un léger picotement à l'endroit du pansement avant et après l'enlèvement du pansement durant l'épreuve. On n'a relevé aucun événement indésirable grave et aucun sujet ne s'est retiré.

On a mené une étude en trois étapes avec de la mupirocine à 2 % sous forme de mupirocine calcique en crème auprès de 112 volontaires en bonne santé. Deux étapes préliminaires sur l'irritation ont été effectuées sur 10 volontaires et elles comportaient une comparaison avec un placebo. La première période d'application comportait des applications répétées sans pansement de chaque traitement sur l'intérieur de l'avant-bras, durant 5 heures, une fois par jour durant 5 jours. Des évaluations ont été menées à la 6^e et à la 24^e heures après les applications simultanées de chaque traitement. Durant la deuxième période d'application, les mêmes volontaires ont reçu deux applications consécutives d'un pansement semi-occlusif durant 5 heures et 18 heures respectivement, suivies de deux applications avec pansement occlusif sur le haut du bras, durant 23 heures chacune, pour une durée totale de 72 heures. Des évaluations d'irritation ont été menées 1 heure après l'enlèvement du pansement et au suivi, 24 heures après la dernière application. La troisième étape de l'étude a étudié la sensibilisation par contact de la mupirocine calcique en crème comparée à un placebo en crème chez 100 volontaires. Cent deux volontaires ont reçu des applications simultanées répétées des deux traitements sur le haut du dos, recouvertes d'un pansement durant 48 et 72 heures chacune, sur une période de 22 jours. On a procédé à une épreuve 14 jours plus tard comportant une seule application de mupirocine en crème et de placebo à de nouveaux endroits. Des échantillons sanguins et urinaires ont été prélevés avant le traitement et à la fin de l'épreuve le 22^e jour. On n'a constaté d'anomalies cliniquement significatives pour aucun des paramètres à l'étude. La mupirocine calcique en crème semble poser peu de risque de causer des irritations cutanées, ce qui est comparable à la pommade à base de mupirocine. On n'a signalé aucune réaction indésirable sérieuse, quoique 6 sujets ont été retirés en raison de réactions indésirables. L'un d'entre eux a été retiré en raison d'étourdissements le 19^e jour et un autre a été retiré en raison d'une réaction sévère au site d'application, de dyspnée et de maux de tête, qui ont été considérés comme étant liés au médicament.

Deux groupes parallèles, chacun composé de 6 femmes volontaires, ont reçu par voie nasale soit de la mupirocine à 2 % sous forme de mupirocine calcique en crème, soit de la crème Naseptin® contenant du chlorhydrate de chlorhexidine à 0,1 % et du sulfate de néomycine à 0,5 %. Les sujets des deux groupes ont reçu 0,05 ml de crème dans chaque narine, 3 fois par jour durant 7 jours. Les signes et symptômes d'irritation ont été évalués quotidiennement. Des échantillons de sang pour l'hématologie et la chimie clinique et des échantillons d'urine ont été recueillis avant la première application de mupirocine calcique en crème ou de Naseptin® et le 8^e jour

suivant la fin de l'application répétée. On n'a détecté de changement cliniquement significatif pour aucun des paramètres mesurés. Il n'y a eu aucun retrait de sujets ni aucun événement indésirable grave. L'application nasale répétée de mupirocine calcique en crème a été généralement bien tolérée par les volontaires en bonne santé. La mupirocine calcique en crème n'a produit dans les narines aucun signe important d'irritation et était comparable à la crème Naseptin®.

RÉFÉRENCES

1. Fuller AT, Banks GT, Mellows G, Barrow KD, Woolford M, Chain EB Pseudomonic acid: an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. NATURE 1971 234(5329): 416-417
2. Hughes J, Mellows G, On the mode of action of pseudomonic acid inhibition of protein synthesis in *Staphylococcus aureus*. J ANTIBIOT (TOKYO) 1978 31(4) : 330-335
3. Wuite J, Davies BI, Go M, Lambers J, Jackson D, Mellows G Pseudomonic acid: a new topical antimicrobial agent. LANCET 1983 2: 394
4. Tasker TCG, Boon Rj, Master PJ, Kind JD, Murray AT, The effects of pseudomonic acid on human skin flora. PROC 13th IVV VIENNA 1983 (PART 112); 79-882
5. White AR, Masters PJ, Sutherland R, Antibacterial activity of pseudomonic acid, an antibiotic from *Pseudomonas fluorescens*. PROC 13TH ICC VIENNA 1983 (PART 112): 75-78
6. Reilly GD, Spencer RC, Pseudomonic acid - a new antibiotic for skin infections. J ANTIMICROB CHEMOTHER 1984 13: 295-298
11. Gerding DN, Muto CA et Owens RC Jr. Treatment of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008; 46 (suppl. 1): S32-42.
12. Blondeau JM. What have we learned about antimicrobial use and the risks for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea? J Antimicrob Chemother 2009; 63: 238-42.
13. Williams OM, Spencer RC. The management of *Clostridium difficile* infection. Br Med Bull 2009; 91: 87-110.
14. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E and Roghmann M-C. Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Emerg Infect Dis 2003; 9: 730-3.
15. Loo VG, *et al.* A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2005; 353: 2442-9.
16. Pépin J, *et al.* Émergence des fluoroquinolones comme facteur de risque majeur des diarrhées à *Clostridium difficile* : étude de cohorte lors d'une épidémie au Québec. Clin Infect Dis 2005; 41: 1254-60.
18. Leffler DA, Lamont JT. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. GASTROENTEROLOGY 2009; 136:1899-1912.
19. Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. J Infect 2009; 58: 403-10.
20. Leyden JJ. Mupirocin: a new topical antibiotic. *Semin Dermatol.* 1987; 6:48-54.
21. Parenti MA, Hatfield SM, Leyden JJ. Mupirocin: a topical antibiotic with a unique structure and mechanism of action. *Clin Pharm.* 1987; 6:761-70.
22. Jackson D, Tasker TCG, Sutherland R *et al.* Clinical pharmacology of Bactroban: pharmacokinetics, tolerance and efficacy studies. Dans : Dobson RL, ed. Bactroban proceedings of an international symposium. Nassau; 1984:54-67.56.
23. Rumsfield J, West DP, Aronson IK. Topical mupirocin in the treatment of bacterial skin infections. *Drug Intell Clin Pharm.* 1986; 20:943-8.

**PARTIE III : INFORMATION AUX
CONSOUMATEURS**

CRÈME BACTROBAN®

Crème de mupirocine USP 2 % sous forme de mupirocine calcique

Ce feuillet est la troisième et dernière partie de la « Monographie de produit » publiée après l'approbation de la vente de CRÈME BACTROBAN® au Canada et est conçu particulièrement pour les consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements sur la CRÈME BACTROBAN®. Pour toute question à propos de ce médicament, communiquer avec un médecin ou un pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert le médicament :

La CRÈME BACTROBAN® est utilisée pour :

- le traitement topique d'infections cutanées légères et de l'infection légère de petites coupures, plaies ou écorchures.

Le mode d'action est :

La CRÈME BACTROBAN® est un antibiotique. Elle guérit les petites coupures, plaies ou écorchures cutanées en éliminant les bactéries ou en contrôlant leur prolifération.

Les situations dans lesquelles ce produit ne doit pas être utilisé sont :

La CRÈME BACTROBAN® ne doit pas être utilisée :

- Pour traiter les infections des yeux, des narines ou de la bouche ou près de ceux-ci.
- En cas d'allergie à la mupirocine ou à tout autre ingrédient de la CRÈME BACTROBAN® (voir la section « Les ingrédients non médicinaux importants sont »). Les signes d'une réaction allergique peuvent comporter une irritation locale, une éruption cutanée prurigineuse, un essoufflement et une enflure du visage ou de la langue.

L'ingrédient médicinal est :

La CRÈME BACTROBAN® contient de la mupirocine à 2 % (p/p) (sous forme de mupirocine calcique 21,5 mg/g).

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Alcool benzylique, alcool cétylique, alcool stéarylique, cétomacrogol 1000, eau purifiée, gomme xanthane, huile minérale, phénoxyéthanol.

La forme dosifiée que prend ce produit est :

Crème; 2 % sous forme de mupirocine calcique (p/p)
La CRÈME BACTROBAN® est offerte en tubes de 15 g.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mise en garde et précautions importantes

La CRÈME BACTROBAN® ne convient pas à une utilisation dans les yeux ou le nez. Éviter soigneusement tout contact avec les yeux.

Votre médecin vous aura posé plusieurs questions sur votre santé, votre style de vie et vos médicaments afin de recommander la CRÈME BACTROBAN®. C'est pourquoi il est très important de donner à votre médecin tous ces renseignements. Si vous avez oublié de parler à votre médecin de l'un ou l'autre des cas suivants, appelez votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament (ou tout autre médicament) :

- Vous êtes allergique à la mupirocine ou à tout autre ingrédient du produit.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Vous allaitez. Si vous appliquez la CRÈME BACTROBAN® sur la région des mamelons, lavez-la bien avant d'allaiter ou d'extraire le lait.
- Vous prenez d'autres médicaments, vous en avez pris récemment ou vous commencez à en prendre de nouveaux. Ceci comprend tous les nouveaux types de médicaments achetés sans ordonnance et les produits de santé naturels.
- Vous êtes un enfant (de moins de 12 ans) ou vous avez plus de 65 ans.

Ce médicament est pour usage externe seulement.

Cesser l'emploi du produit et consulter un médecin en cas d'aggravation ou d'irritation, ou s'il n'y a pas d'amélioration après 10 jours.

Les médicaments antibactériens comme la CRÈME BACTROBAN® traitent **uniquement** les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales comme le rhume.

Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, vous devez suivre les directives du mode d'emploi de la CRÈME BACTROBAN® à la lettre. La mauvaise utilisation ou la surutilisation de la CRÈME BACTROBAN® pourrait entraîner la prolifération de bactéries que la CRÈME BACTROBAN® ne peut pas tuer (résistance).

Cela signifie que la CRÈME BACTROBAN® peut ne pas vous convenir à l'avenir. Ne partagez pas vos médicaments.

Une utilisation à long terme risque d'entraîner une résistance aux antibiotiques.

Si ce médicament entre en contact avec les yeux, les rincer immédiatement et abondamment à l'eau fraîche du robinet.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Aucune interaction médicamenteuse connue n'a été signalée pour la CRÈME BACTROBAN®.

EMPLOI APPROPRIÉ DU MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Suivre les instructions du médecin pour savoir comment et quand utiliser la CRÈME BACTROBAN®.
Se laver les mains avant et après l'application.
Extraire une petite quantité du produit sur un tampon d'ouate ou de gaze propre et l'appliquer sur la région affectée 3 fois par jour durant un maximum de 10 jours.

Ne pas enlever les croûtes. Le médecin peut recommander de recouvrir d'un pansement la région affectée après avoir appliqué la CRÈME BACTROBAN®.

Ne pas mélanger la CRÈME BACTROBAN® avec d'autres lotions, crèmes ou onguents. Ceci pourrait diluer la CRÈME BACTROBAN®, risquant d'affecter le traitement.

Il est essentiel de suivre entièrement le traitement avec la CRÈME BACTROBAN® jusqu'à la disparition totale de l'infection ou durant un maximum de 10 jours. Ne pas interrompre le traitement avant la fin, car les symptômes peuvent disparaître avant la guérison complète de l'infection.

Surdosage :

En cas de surdose de médicament, communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou un centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si l'on oublie une dose de CRÈME BACTROBAN®, l'appliquer dès que l'on s'en rend compte ou lorsque c'est commode, puis poursuivre le traitement.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires de la CRÈME BACTROBAN® sont généralement bénins. Quelques personnes peuvent éprouver des effets indésirables. On a rarement signalé des réactions allergiques (comme l'éruption cutanée, la douleur localisée ou l'enflure).

En cas de réaction cutanée, cesser l'emploi de la CRÈME BACTROBAN®. Essayer la crème et consulter un médecin aussitôt que possible.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE

	Symptôme/effet	Consulter un médecin ou un pharmacien		Cesser d'utiliser le médicament et obtenir immédiatement des soins médicaux
		Seulement dans un cas grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Réaction allergique au site d'application (peau : sensation de brûlure, démangeaison, rougeur et enflure).		√	√
	Urticaire; éruption qui démange.		√	√
Très rare	Réaction allergique généralisée : éruption saillante qui démange, enflure du visage ou de la bouche, difficulté à respirer.		√	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consulter un médecin ou un pharmacien		Cesser d'utiliser le médicament
Inconnu	Inflammation du côlon (gros intestin); symptômes : diarrhée, habituellement avec sang et mucus, douleur à l'estomac, fièvre.		√	√

Il ne s'agit pas d'une liste complète des effets secondaires. En cas de tout effet imprévu lors de l'utilisation de la CRÈME BACTROBAN[®], consulter un médecin ou un pharmacien.

ENTREPOSAGE DU PRODUIT

Conserver le tube de CRÈME BACTROBAN[®] à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) dans un endroit sec. Craint le gel.

Garder le médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

La date de péremption de la CRÈME BACTROBAN[®] est imprimée sur le tube. Ne pas utiliser après cette date.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale :

Programme Canada
Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse:
0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

PLUS DE RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document ainsi que la monographie complète du produit, préparés à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire :
GlaxoSmithKline Soins de santé aux consommateurs Inc.
7333, chemin Mississauga
Mississauga ON
L5N 6L4

Ce feuillet a été préparé par GlaxoSmithKline Soins de santé aux consommateurs Inc.
Dernière révision : 6 juillet 2016

©2016 The GSK group of companies. All rights reserved./Le
groupe d'entreprises GSK. Tous droits réservés.
® BACTROBAN est une marque déposée, utilisée sous licence
par GlaxoSmithKline Soins de santé aux consommateurs Inc.
[BOP (BACK OF PACK INFORMATION AND ICONS)]
1-800-250-8866
www.gsk.com