

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

BACTROBAN[®]
Pommade de mupirocine B.P. 2 %

ANTIBIOTIQUE TOPIQUE

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

Date de préparation :
6 juillet 2016

N° de contrôle de la présentation : 194465

® 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	3
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	6
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
SURDOSAGE.....	6
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	7
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	9
INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES	9
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	10
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	10
ESSAIS CLINIQUES	10
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	13
MICROBIOLOGIE.....	13
TOXICOLOGIE	16
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III : INFORMATION AUX CONSOMMATEURS	26

BACTROBAN[®]

Pommade de mupirocine B.P. 2 %

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	Pommade / 2 % (20 mg/g)	Polyéthylèneglycol 400 et polyéthylèneglycol 3350.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

BACTROBAN[®] (mupirocine) est considéré approprié comme traitement topique des affections suivantes qui sont causées par des souches sensibles d'espèces de staphylocoques et de streptocoques :

- Impétigo
- Dermatoses superficielles infectées
- Lésions humides et suintantes

Pour les petites coupures, blessures ou écorchures, l'utilisation de BACTROBAN[®] peut prévenir le développement des infections par les micro-organismes sensibles Gram positif.

Pour limiter le développement des bactéries résistantes aux antibiotiques et maintenir l'efficacité de BACTROBAN[®] et d'autres médicaments antibactériens, l'emploi de 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

BACTROBAN[®] ne doit pas être administré aux patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à la mupirocine ou à l'un ou l'autre des éléments de la préparation. Pour une liste complète, se référer à la section intitulée « Formes posologiques, composition et emballage » de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mise en garde et précautions importantes

Cette pommade à base de mupirocine ne convient pas à une utilisation ophtalmique ou intranasale, ni conjointement avec une canule, ni à un site de canulation veineuse.

Généralités

Lorsque BACTROBAN[®] est utilisé sur le visage, prendre soin d'éviter les yeux.

Le polyéthylèneglycol peut être absorbé par des plaies ouvertes ou une peau lésée et il est excrété par les reins. Comme c'est le cas pour d'autres pommades à base de polyéthylèneglycol, BACTROBAN[®] ne doit pas être utilisé dans des conditions où l'absorption de grandes quantités de polyéthylèneglycol est possible, surtout s'il y a des signes d'insuffisance rénale modérée ou grave.

Il est peu probable que la prescription de 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

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

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 pommade.

Rein

Il peut se produire une insuffisance rénale modérée ou grave lors de l'absorption de grandes quantités de polyéthylèneglycol. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la section Renseignements généraux.

Sensibilité et résistance

L'usage d'antibiotiques topiques entraîne à l'occasion la prolifération de micro-organismes non sensibles. Si tel est le cas ou si une irritation ou une sensibilisation se produit, le traitement doit

être interrompu et un traitement approprié doit être entrepris.

Fonction sexuelle/reproduction

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

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 :

L'innocuité de 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.

Des études sur les animaux n'indiquent aucune toxicité pour la reproduction (voir PARTIE II : Renseignements scientifiques).

Mères qui allaitent :

Il n'y a aucune information sur l'excrétion de la mupirocine dans le lait maternel. On doit faire preuve de prudence lors de l'administration de BACTROBAN[®] aux mères qui allaitent. Si un mamelon fissuré est à traiter, 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 BACTROBAN durant la lactation n'ont été démontrées sur des modèles animaux ou humains.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Les réactions indésirables sont énumérées ci-dessous, classifiées par système et organe et selon la fréquence. Les fréquences se définissent comme suit : très fréquentes ($\geq 1/10$); fréquentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rares ($< 1/10\ 000$), y compris les rapports de cas isolés.

On a déterminé les réactions indésirables fréquentes et peu fréquentes à partir des données de sécurité regroupées de douze essais cliniques portant sur 1 573 patients traités. 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.

Troubles du système immunitaire :

Très rares : On a signalé des réactions allergiques systémiques à la pommade Bactroban, y compris l'anaphylaxie, l'urticaire, l'œdème de Quincke et l'éruption généralisée.

Troubles cutanés et sous-cutanés :

Fréquents : Sensation de brûlure localisée à la zone d'application.

Peu fréquents : Démangeaison, érythème, picotement et sécheresse localisés à la zone d'application.

Peu fréquents : Réactions de sensibilisation cutanée à la mupirocine ou à la base de la pommade.

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

Interactions médicamenteuses importantes

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

Vue d'ensemble

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement posologique

Appliquer une petite quantité de BACTROBAN[®] pour couvrir la région affectée 3 fois par jour, durant un maximum de 10 jours, selon la réponse. La région traitée peut être couverte d'un pansement de gaze si désiré. Toujours se laver les mains avant et après l'application.

Tout produit restant à la fin du traitement doit être jeté au rebut.

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

Dose oubliée

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

Administration

Populations

Dysfonction rénale :

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

SURDOSAGE

On n'a pas signalé de cas de surdosage durant la thérapie par traitement topique avec 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 a des propriétés bactériostatiques en application locale à des concentrations minimales inhibitrices et des propriétés bactéricides quand elle est appliquée sur la peau à des concentrations plus élevées.

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 :

Absorption percutanée

Chez l'homme, une dose topique moyenne de 0,487 g de mupirocine radiomarquée dans la base de pommade appliquée directement sur la peau a causé une disponibilité systémique inférieure à 0,24 % de la dose appliquée, jusqu'à 120 heures après l'application. La quantité de substances liées à la mupirocine dans le sang et le plasma était inférieure à environ 1,2 ng/ml. La pénétration de la mupirocine dans les couches supérieures de la peau était en moyenne de 2,71 % de la dose appliquée 24 heures après l'application. Une évaluation de la persistance de la mupirocine, telle que mesurée microbiologiquement, après quatre jours d'application 2 fois par jour, n'a montré aucun signe de persistance 48 heures après la dernière dose. Il est conclu que la mupirocine par

elle-même ne forme pas de dépôt dans la peau. Il est toutefois évident que des métabolites (essentiellement de l'acide monique sans activité microbiologique) de mupirocine sont présents dans la peau jusqu'à 168 heures après l'application.

La mupirocine est peu absorbée à travers la peau humaine intacte.

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 :

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.

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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

BACTROBAN[®] doit être conservé à moins de 25 °C. Craint le gel. La durée de conservation du produit est de 24 mois.

INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES

Incompatibilités

Aucune n'a été signalée.

Utilisation et manutention

Craint le gel.

Tout produit restant à la fin du traitement doit être jeté au rebut.

Se laver les mains après l'application.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Chaque gramme de BACTROBAN[®] contient 20 mg de mupirocine dans une base de pommade incolore hydrosoluble constituée de polyéthylène glycol 400 et de polyéthylène glycol 3350 (pommade de polyéthylène glycol USP).

BACTROBAN[®] est offert en tubes d'aluminium compressibles de 15 g et de 30 g avec une canule et un bouchon de plastique vissé perforant.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

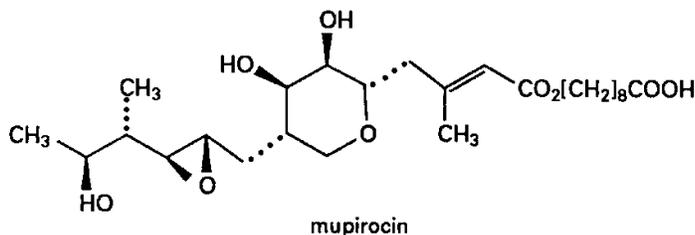
Substance médicamenteuse

Nom propre : mupirocine

Nom chimique :

9-{4-[5S-(2S,3S-époxy-5S-hydroxy-4S-méthylhexyle)-3R,4R-dihydroxytétrahydropyran-2S-yl]-3-méthylbut-2(E)-enoyloxy}-acide nonanoïque [12650-69-0]

Formule moléculaire et poids moléculaire : C₂₆H₄₄O₉/500,6



Formule développée :

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

ESSAIS CLINIQUES

Modèle d'étude et données démographiques

Le Tableau 1 illustre le modèle d'étude et les données démographiques de 4 études cliniques.

L'étude 20925-01X était une étude de Phase III à groupes parallèles, contrôlée par excipient et à double insu, qui a évalué l'efficacité et l'innocuité de BACTROBAN pour le traitement d'infections secondaires de la peau chez des sujets adultes.

L'étude 20925-02X était une étude de Phase III à groupes parallèles, contrôlée par excipient et à double insu, qui a évalué l'efficacité et l'innocuité de BACTROBAN pour le traitement d'infections secondaires de la peau chez des sujets enfants.

L'étude 20925-03X/A était une étude de Phase III à groupes parallèles, contrôlée par excipient et à double insu, qui a évalué l'efficacité et l'innocuité de BACTROBAN pour le traitement d'infections primaires de la peau chez des sujets adultes et enfants.

L'étude 20925-04X a évalué l'efficacité et l'innocuité de BACTROBAN dans une étude ouverte (non contrôlée par excipient) pour le traitement d'infections primaires et secondaires de la peau chez des enfants.

Tous les protocoles exigeaient que les patients soient traités avec BACTROBAN 3 trois par jour durant 3 à 9 jours (jusqu'à 12 jours étaient permis pour les sujets dont l'horaire ne permettait pas le retour pour l'évaluation prévue au 8^e jour [± 1]). Les évaluations bactériologiques et cliniques ont été notées avant et après le traitement. Les sujets sont revenus au milieu du traitement (4^e jour ± 1) pour une évaluation clinique; à cette occasion, la thérapie pouvait être interrompue si l'infection était guérie ou s'était aggravée. On a alloué aux patients au moins 3 jours et au plus 12 jours de traitement pour pouvoir en évaluer l'efficacité.

Tableau 1 - Sommaire du modèle d'étude clinique et des données démographiques des patients

N° de l'étude	Protocole d'essai	Infection	Durée	Groupe d'âge	Sujets (n)	Sexe M/F	Résultats mesurés
20925-01x	Double insu contrôlé par excipient	Infections secondaires de la peau	3 fois par jour durant 3 à 9 jours	≥ 12 ans	979	512/467	Efficacité clinique : guérison/amélioration/échec Éradication de l'agent pathogène : échec/succès
20925-02X	Double insu contrôlé par excipient	Infections secondaires de la peau	3 fois par jour durant 3 à 9 jours	≤ 12 ans	51	25/26	Efficacité clinique : guérison/amélioration/échec Éradication de l'agent pathogène : échec/succès
20925-03X/A	Double insu contrôlé par excipient	Infections primaires de la peau	3 fois par jour durant 3 à 9 jours	Aucune restriction d'âge	163	82/81	Efficacité clinique : guérison/amélioration/échec Éradication de l'agent pathogène : échec/succès
20925-04X	Étude ouverte, non contrôlée par excipient	Infections primaires et secondaires de la peau	3 fois par jour durant 3 à 9 jours	De 0,1 à ≤ 13 ans	139	63/76	Efficacité et innocuité

Résultats des études

Le Tableau 2 résume les résultats des études cliniques.

Tableau 2 – Résumé des résultats des études cliniques

N° de l'étude	Critères principaux	Valeur associée et pertinence statistique du médicament (mupirocine 2 % p/p)	Valeur associée et pertinence statistique du placebo ou du témoin actif	Analyse statistique
20925-01x	Réponse favorable sur le plan clinique (guérison, amélioration)	91 % (p < 0,001)	78 % (p < 0,001)	Test du chi carré
	Réponse favorable sur le plan bactériologique	86 % (p < 0,001)	53 % (p < 0,001)	Test du chi carré
20925-02X	Réponse favorable sur le plan clinique (guérison, amélioration)	95 % (p < 0,05)	71 % (p < 0,05)	Test du chi carré
	Réponse favorable sur le plan bactériologique	97 % (p < 0,001)	46 % (p < 0,001)	Test du chi carré
20925-03X/A	Réponse favorable sur le plan clinique (guérison, amélioration)	95 % (p < 0,01)	78 % (p < 0,01)	Test du chi carré
	Réponse favorable sur le plan bactériologique	94 % (p < 0,001)	62 % (p < 0,001)	Test du chi carré
20925-04X	Réponse favorable sur le plan clinique (guérison, amélioration)	99 %	S/O	S/O
	Réponse favorable sur le plan bactériologique	99 %		

Étude 20925-01X : patients adultes

On a constaté une réponse favorable sur le plan clinique (guérison, amélioration) chez 91 % des patients (n = 422) ayant reçu la pommade BACTROBAN et chez 78 % des patients ayant reçu l'excipient (n = 392)(p < 0,001). On a constaté une réponse favorable sur le plan bactériologique pour 86 % des pathogènes chez les patients du groupe ayant reçu la pommade BACTROBAN (n = 553) et pour 53 % des pathogènes chez le groupe ayant reçu l'excipient (n = 524)(p < 0,001).

Étude 20925-02X : patients enfants

On a constaté une réponse favorable sur le plan clinique (guérison, amélioration) chez 95 % des patients (n = 20) ayant reçu la pommade BACTROBAN et chez 71 % des patients ayant reçu l'excipient (n = 17)(p < 0,05). On a constaté une réponse favorable sur le plan bactériologique pour 97 % des pathogènes chez les patients du groupe ayant reçu la pommade BACTROBAN (n = 30) et pour 46 % des pathogènes chez le groupe ayant reçu l'excipient (n = 24)(p < 0,001).

Étude 20925-03X/A : aucune restriction d'âge

On a constaté une réponse favorable sur le plan clinique (guérison, amélioration) chez 95 % des patients (n = 61) ayant reçu la pommade BACTROBAN et chez 78 % des patients ayant reçu l'excipient (n = 63)(p < 0,01). On a constaté une réponse favorable sur le plan bactériologique pour 94 % des pathogènes chez les patients du groupe ayant reçu la pommade BACTROBAN (n = 79) et pour 62 % des pathogènes chez le groupe ayant reçu l'excipient (n = 82)(p < 0,001).

Étude 20925-04X : patients enfants

On a constaté une réponse favorable sur le plan clinique (guérison, amélioration) chez 99 % des patients ayant reçu la pommade BACTROBAN (n = 127). On a constaté une réponse favorable sur le plan bactériologique pour 99 % des pathogènes chez les patients ayant reçu la pommade BACTROBAN (n = 138).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

MICROBIOLOGIE

BACTROBAN[®] est efficace contre les micro-organismes responsables de la majorité des infections cutanées. Il est particulièrement efficace contre les staphylocoques, y compris les souches méthicillino-résistantes. Il est aussi efficace contre plusieurs bactéries Gram négatif, en raison des concentrations élevées qui sont obtenues après une administration topique. La plupart des souches de *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* et *Pseudomonas aeruginosa* sont résistantes. Il n'est pas efficace contre la plupart des bactéries anaérobies, des mycobactéries, des mycoplasmes, de la chlamydia, des levures et des champignons. L'activité *in vitro* de BACTROBAN[®] contre les souches de divers organismes est présentée au Tableau 2.

TABEAU 2 : Activité in vitro de la mupirocine

ESPÈCES DE LABORATOIRE	CMI (µg/ml)
Bactéries aérobies Gram positif	
<i>Staphylococcus</i>	
<i>S. epidermidis</i>	0,25
<i>S. haemolyticus</i>	0,5
<i>S. hominis</i>	0,5
<i>S. saprophyticus</i>	0,25
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0,5
<i>S. aureus</i> NCTC 6571	0,25
<i>S. capitis</i>	0,06
<i>S. cohnii</i>	0,12
<i>Streptococcus</i>	
<i>S. pyogenes</i>	0,12
Espèce de <i>Streptococcus</i> , Groupe C	0,25
Espèce de <i>Streptococcus</i> , Groupe G	0,25
<i>S. agalactiae</i>	0,12
<i>S. pneumoniae</i>	0,5
<i>S. durans</i>	32
<i>S. bovis</i>	128
<i>S. mitis</i>	0,25
<i>Enterococcus</i>	
<i>E. faecium</i>	32
<i>E. faecalis</i>	64
<i>Corynebacterium</i>	
<i>C. xerosis</i>	> 128
<i>C. minutissimum</i>	> 128
Espèce de <i>Corynebacterium</i> , Groupe JK	> 128
<i>Bacillus subtilis</i>	0,25
<i>Micrococcus</i>	
<i>M. luteus</i>	> 1 024
<i>M. varians</i>	> 1 024
<i>M. nishinomiyaensis</i>	> 1 024
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	16
<i>Listeria monocytogenes</i>	16
Bactéries anaérobies	
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	> 128
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	> 128
<i>Clostridium</i>	
<i>C. difficile</i>	> 1 024
<i>C. sporogenes</i>	> 1 024
<i>C. tertium</i>	> 1 024
<i>Propionibacterium</i>	
<i>P. acnes</i>	> 1 024
<i>P. granulosum</i>	> 1 024
<i>P. avidum</i>	> 1 024

Bactéries aérobies Gram négatif

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,06
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,06
<i>Pasteurella multocida</i>	0,12

Bactéries aérobies Gram négatif

<i>Escherichia coli</i>	128
<i>Klebsiella</i>	
<i>K. pneumoniae</i>	128
<i>K. oxytoca</i>	256
<i>Providencia</i>	
<i>P. rettgeri</i>	> 1 024
<i>P. stuartii</i> Harding	32
<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 minimales inhibitrices (CMI) de BACTROBAN®. 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).

Concentrations minimales bactéricides

Les valeurs de CMI de la mupirocine contre les souches de *Staphylococcus aureus* variaient de 0,12 µg/ml à 2 µg/ml et les valeurs de CMB 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.

Développement de la 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.

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>Espèce</u>	<u>Voie</u>	<u>Toxicité aiguë</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 VGM (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. Lors des examens post-mortem, 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 chronique :

Rats :

La mupirocine dans un excipient de polyéthylène glycol a été appliquée par voie topique sur une région rasée non soumise à l'abrasion du dos de rats répartis en 3 groupes. Chaque groupe se composait de 10 mâles et de 10 femelles recevant des doses d'alp¹ 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 2 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. Dans les 4 derniers jours sans administration de médicament, les femelles ayant reçu la forte dose ont pris moins de poids que celles du groupe témoin sans administration de médicament (33 %) et du groupe témoin pour l'excipient (20 %). La signification de ce fait n'est toutefois pas claire. La chimie sanguine a révélé une légère diminution du glucose chez les mâles du groupe ayant reçu une dose moyenne au 29^e jour. On a observé des augmentations du glucose chez les mâles des groupes ayant reçu une forte dose et une dose moyenne, ainsi qu'une augmentation du volume d'urine avec réduction de l'osmolalité chez les femelles du groupe ayant reçu une dose moyenne. L'examen histologique a révélé une vacuolisation des cellules pariétales chez les femelles de tous les groupes. On n'a pas observé ce changement dans le groupe ayant reçu la forte dose après la période sans administration de médicament.

Lapins :

La mupirocine en base de crème a été appliquée par voie topique sur une région éraflée et rasée du dos de lapins répartis en 3 groupes. Chaque groupe se composait de 5 mâles et de 5 femelles recevant des doses d'alp 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. Le traitement était quotidien durant 30 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. Un mâle du groupe ayant reçu une dose moyenne est mort. L'autopsie a révélé un gros abcès sur la surface séreuse du côlon. Des gains pondéraux semblables ont été enregistrés pour tous les groupes tout au long de l'étude, mais on a noté des augmentations importantes de poids chez tous les animaux durant la période sans administration de médicament. On a constaté une légère irritation cutanée (érythème, œdème et atonie) dans tous les groupes traités, y compris les animaux du groupe témoin pour l'excipient. Un examen pathologique macroscopique a révélé une acanthose minime de l'épiderme et une accumulation de leucocytes dans la couche cornée.

¹ alp : acide libre pur

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*.

Toxicologie de la reproduction :

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 par 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 28 femelles ont été choisis pour former la génération F₁. Leur accouplement a eu lieu à leur 11^e semaine de vie 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'alopecie 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 épaississement 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 de développement chez les rats, on n'a observé aucun signe 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'hémorragie sous-cutanée, de formation d'une croûte et d'alopecie 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

Lapins :

Une région du dos de 6 femelles a été rasée. Le côté gauche est resté intact et le côté droit a été éraflé, pénétrant la couche cornée sans endommager le derme sous-jacent. On a appliqué la mupirocine dans une base de pommade, à raison de 0,5 ml, sur les deux côtés qu'on a recouverts de gaze pendant 24 heures. Les pansements ont alors été enlevés et la pommade a été essuyée. Des observations effectuées 24 heures et 72 heures après le traitement n'ont révélé aucune réaction cutanée indésirable.

Cobayes :

Une région de chaque côté du tronc de 50 cobayes mâles a été rasée et on a formé des groupes auxquels on a administré les doses suivantes :

Le 1^{er} groupe, composé de 20 animaux, a reçu 0,5 ml de mupirocine dans une base de polyéthylène glycol.

Le 2^e groupe, le groupe témoin composé de 20 animaux, a reçu 0,5 ml de formule de base.

Le 3^e groupe, le groupe témoin positif composé de 10 animaux, a reçu 0,5 ml de DNCB (1-chloro-2,4-dinitrobenzène à 0,1 % p/v).

On a administré une dose 10 fois à chaque groupe, à intervalles de 3 jours, dans un endroit différent de la peau. Quatorze jours après la dernière dose, chaque groupe a reçu une application d'épreuve. Les réactions cutanées ont été évaluées 24 heures et 48 heures après chaque administration et application d'épreuve. Un animal du 1^{er} groupe a été sacrifié le 6^e jour en raison d'un prolapsus et un autre animal est mort le 18^e jour. On n'a relevé aucune anomalie à l'autopsie. Un animal du groupe témoin est mort le 24^e jour. On n'a relevé aucune anomalie à l'autopsie. On n'a relevé aucune réaction cutanée indésirable dans aucun des groupes témoins au cours du traitement. Vingt-quatre heures après l'application d'épreuve, 5 animaux du 1^{er} groupe ont présenté un érythème très léger. Cette réaction était disparue chez tous les animaux sauf 1, à l'observation de la 48^e heure. Après l'application d'épreuve au 3^e groupe, tous les animaux ont présenté des réactions cutanées sous forme d'érythème léger à bien défini et d'œdème léger. Ces réactions avaient légèrement augmenté à l'observation de la 48^e heure.

Humains :

De la mupirocine dans une base de polyéthylène glycol a été appliquée sur les bras de 80 volontaires, 2 ou 3 fois par jour durant 21 ou 28 jours, à des doses approximatives de 1 ml par application sur une surface de 5 x 5 cm. On a appliqué la base seule de la même façon sur 19 autres sujets. Après 7 ou 14 jours sans traitement, on a repris le traitement par une application semblable. On a surveillé, tout au long de l'étude, les résultats de l'hématologie, de la chimie clinique et de l'analyse d'urine ainsi que toutes les réactions aux applications. Le 2^e jour, un sujet recevant le médicament a présenté une rougeur légère au site d'application. Au 18^e jour de la reprise du traitement, un autre sujet a présenté une éruption cutanée au site d'application. Cette éruption n'a pas été considérée comme une réaction allergique à l'application. On n'a relevé

aucun changement de l'hématologie, de la chimie clinique ou de l'analyse d'urine lié au médicament.

On a appliqué de la mupirocine dans une base de polyéthylène glycol sur les bras de 107 volontaires, 2 fois par jour durant 28 jours, à des doses de 0,1 ml par application sur une surface de 5 x 5 cm qu'on a ensuite recouverte d'un pansement occlusif. Les sites d'application ont été exposés à l'air jusqu'à 1 heure par jour. On a appliqué la base seule, d'une façon semblable, sur 16 autres sujets. De 7 à 14 jours après l'application, on a procédé à un test épicutané de sensibilisation, laissé en place durant 48 heures. Tout au long de l'étude, on a observé les résultats de l'hématologie, de la chimie clinique et de l'analyse d'urine ainsi que toutes les réactions aux applications. Un sujet recevant la substance active s'est retiré de l'étude en raison de la présence de prurit sous le pansement occlusif. Plusieurs sujets ont ressenti des démangeaisons liées au pansement occlusif. Huit sujets ayant reçu la substance active ont présenté une éruption cutanée passagère aux sites d'application, mais 5 d'entre eux n'avaient pas retiré le pansement occlusif chaque jour.

Cinq sujets ont éprouvé des sensations de brûlure, des démangeaisons ou des douleurs associées à l'application, mais sans éruptions cutanées. Le test épicutané de sensibilisation n'a pas entraîné de réaction à l'application. On n'a relevé aucun changement lié au médicament des paramètres de l'hématologie, de la chimie clinique ou de l'analyse d'urine.

Soixante-dix-huit sujets ayant reçu de la mupirocine au cours des 1 ½ à 35 mois précédents ont participé à la reprise du traitement. Chaque sujet a reçu 0,1 ml de pommade de mupirocine 2 % appliquée sur un disque d'essai A1 placé sur le bras et maintenu sous un pansement occlusif durant 48 heures. Aucun de ces sujets n'a montré de signe de sensibilisation.

Vingt-cinq volontaires ont eu de la pommade de mupirocine à 2 % appliquée sur des sites de leurs avant-bras qui avaient été traités auparavant avec du laurylsulfate de sodium à 1 %. Chaque sujet a été traité avec 0,3 g durant 5 périodes de 48 heures. Dix jours plus tard, on a procédé à une application d'épreuve sur un autre site qui avait été traité au préalable avec une solution aqueuse de laurylsulfate de sodium à 10 %. Il n'y a pas eu de cas d'irritation ou de sensibilisation par contact durant la période d'application ou après une exposition à l'une ou l'autre des substances.

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
7. Gerding DN, Muto CA et Owens RC Jr. Treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; **46** (suppl. 1): S32-42.
8. Blondeau JM. What have we learned about antimicrobial use and the risks for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea? *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 238-42.
9. Williams OM, Spencer RC. The management of *Clostridium difficile* infection. *Br Med Bull* 2009; 91: 87-110.
10. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E and Roghmann M-C. Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 730-3.
11. 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.
12. 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.
13. Leffler DA, Lamont JT. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *GASTROENTEROLOGY* 2009;136:1899-1912.
14. O'Grady *et al.* Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(9):e162-e193.
15. Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2009; 58: 403-10.
16. Leyden JJ. Mupirocin: a new topical antibiotic. *Semin Dermatol.* 1987; 6:48-54.
17. Parenti MA, Hatfield SM, Leyden JJ. Mupirocin: a topical antibiotic with a unique structure and mechanism of action. *Clin Pharm.* 1987; 6:761-70.
18. Jackson D, Tasker TCG, Sutherland R *et al.* Clinical pharmacology of Bactroban: pharmacokinetics, tolerance and efficacy studies. In: Dobson RL, ed. Bactroban proceedings of an international symposium. Nassau; 1984:54-67.56.
19. Rumsfield J, West DP, Aronson IK. Topical mupirocin in the treatment of bacterial skin infections. *Drug Intell Clin Pharm.* 1986; 20:943-8.
20. Mellows G. Pseudomonic acid: its chemistry and metabolism. In: Dobson RL, ed. Bactroban proceedings of an international symposium. Nassau; 1984:3-10.
21. White AR, Beale AS, Boon RJ *et al.* Antibacterial activity of mupirocin. In: Dobson RL, ed. Bactroban proceedings of an international symposium. Nassau; 1984:19-36.
22. Casewell MW, Hill RL. In-vitro activity of mupirocin (pseudomonic acid) against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 1985; 15:523-31.

PARTIE III : INFORMATION AUX CONSOMMATEURS

BACTROBAN®

Pommade de mupirocine B.P. 2 %

Ce feuillet est la troisième et dernière partie de la « Monographie de produit » publiée après l'approbation de la vente de BACTROBAN® au Canada et est conçu particulièrement pour les consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements sur 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 :

BACTROBAN® est utilisé pour :

- Le traitement de l'impétigo.
- Le traitement d'infections cutanées bactériennes légères.
- La prévention de l'infection des coupures et des plaies légères.

Le mode d'action est :

BACTROBAN® est un antibiotique. Il aide à guérir les coupures et blessures cutanées légères et aide à prévenir ou à contrôler les infections cutanées légères en éliminant les bactéries ou en contrôlant leur prolifération.

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

BACTROBAN® ne doit pas être utilisé :

- Ne pas utiliser BACTROBAN® pour traiter les infections aux yeux, aux narines, à la bouche ou près de ceux-ci.
- Ne pas utiliser BACTROBAN® près d'un cathéter inséré dans le corps par voie chirurgicale pour faire pénétrer ou s'écouler un fluide.
- En cas d'allergie à la mupirocine ou à tout autre ingrédient de BACTROBAN® (voir la section « Les ingrédients non médicinaux importants sont »). Les signes d'une réaction allergique peuvent comporter une irritation locale, une éruption cutanée, un essoufflement et une enflure du visage ou de la langue.
- Ne pas appliquer sur de grandes surfaces de peau éraflée ou lésée, particulièrement si vous souffrez d'un trouble rénal.

L'ingrédient médicinal est :

BACTROBAN® contient de la mupirocine à 2 % (p/p).

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Polyéthylène glycol 400 et polyéthylène glycol 3350.

La forme dosifiée que prend ce produit est :

Pommade; mupirocine à 2 % (p/p)

BACTROBAN® est offert en tubes de 15 g et de 30 g.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mise en garde et précautions importantes

BACTROBAN® ne convient pas à une utilisation dans les yeux ou le nez, ni conjointement avec un tube inséré dans le corps ou une cavité corporelle, ni au point d'une injection intraveineuse.

Votre médecin vous aura posé plusieurs questions sur votre santé, votre style de vie et vos médicaments avant de recommander 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 au polyéthylène glycol.
- Vous souffrez d'un trouble rénal.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Vous allaitez. Si vous appliquez BACTROBAN® sur la région des mamelons, lavez-la bien avant d'allaiter ou d'extraire le lait manuellement.
- Vous prenez d'autres médicaments, vous en avez pris récemment ou vous commencez à en prendre de nouveaux. Ceci comprend les 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 de l'état ou d'irritation, ou si l'infection n'est pas enrayée après 10 jours.

Les médicaments antibactériens comme 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 BACTROBAN® à la lettre. La mauvaise utilisation ou la surutilisation de BACTROBAN® pourrait entraîner la prolifération de bactéries que BACTROBAN® ne peut pas tuer (résistance). Cela signifie 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 n'est connue pour BACTROBAN®.

EMPLOI APPROPRIÉ DU MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Suivre les instructions du médecin pour savoir comment et quand utiliser BACTROBAN®. Se laver les mains avant et après l'application de BACTROBAN®. Extraire une petite quantité du produit sur le bout d'un doigt et l'appliquer sur la zone affectée 3 fois par jour durant un maximum de 10 jours. Le médecin peut recommander de recouvrir d'un pansement la région affectée après avoir appliqué BACTROBAN®.

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

Il est essentiel de suivre entièrement le traitement au 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 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 BACTROBAN® sont généralement bénins. Quelques personnes peuvent éprouver des effets indésirables. Ces effets peuvent comprendre une sensation cuisante ou un picotement (aux endroits de la peau où BACTROBAN® a été

appliqué). On a rarement signalé des réactions allergiques (comme l'éruption cutanée, la douleur localisée ou l'enflure).

Si certains de ces effets secondaires sont gênants ou s'il y a d'autres inquiétudes concernant l'emploi de BACTROBAN®, en discuter avec un médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consulter un médecin ou un pharmacien		Cesser d'utiliser le médicament et consulter immédiatement un médecin	
	Seulement dans un cas grave	Dans tous les cas		
Fréquent	Brûlure	√		
Peu fréquent	Démangeaison	√		
	Sécheresse de la peau	√		
	Rougeur de la peau	√		
	Inflammation et démangeaison de la peau (sensibilisation cutanée)		√	√
Très rare	Réaction allergique; symptômes : urticaire, éruption qui démange, enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge pouvant nuire à la déglutition et à la respiration.		√	√
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 BACTROBAN®, consulter un médecin ou un pharmacien.

ENTREPOSAGE DU PRODUIT

Conserver le tube de BACTROBAN® à température ambiante (inférieure à 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 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) (<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.

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.

[INSERT CONSUMER RELATIONS PANEL IN LOWER RIGHT CORNER]

Nous apprécions vos commentaires

[INSERT HANDSET ICON] 1-800-250-8866

[INSERT WEBSITE ICON] www.gsk.com

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