



IDENTIFICATION DU PRODUIT

NOM DU PRODUIT : SYNERCID®

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La boîte contient un flacon stérile contenant la dose unique de 500mg de Synercid®.
Principes actifs : Pour un flacon unidose
Quinupristine base.....150 mg (sous forme de sels de mésilate)
Dalfoipristine base.....350 mg (sous forme de sels de mésilate)

Excipients : hydroxyde de sodium, azote, eau pour préparations injectables.

FORME PHARMACEUTIQUE :

Poudre pour solution pour perfusion en flacon à dose unique.

CLASSE PHARMACO - THERAPEUTIQUE :

Antibiotique antibactérien de la famille des streptogramines. Anti-infectieux pour usage systémique (J01)

DANS QUELS CAS UTILISER CE MEDICAMENT (INDICATIONS THERAPEUTIQUES)

Ce médicament est indiqué dans le traitement des infections dues aux germes à Gram positif sensibles lorsque la voie intraveineuse est indiquée et en particulier dans le traitement des :
• infections sévères de la peau et des tissus mous ;
• pneumonies nosocomiales ;
• infections sévères à *Enterococcus faecium*.

Synercid® peut être aussi utilisé pour le traitement des infections mentionnées ci-dessus chez des patients allergiques ou intolérants aux bêta-lactamines, aux quinolones et aux glycopeptides.

Synercid® doit être administré en association avec des produits actifs sur les bactéries à Gram négatif pour le traitement d'infections mixtes lorsque des bactéries à Gram négatif sont suspectées ou ont été isolées par culture.

ATTENTION

DANS QUELS CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT (CONTRE-INDICATIONS)

- Synercid® ne doit pas être utilisé en cas d'allergie connue à l'un de ses composants ou aux autres streptogramines (pristinamycine et virginiamycine).
- Synercid® ne doit pas être administré autrement qu'en perfusion lente (cf. Section Mode et voie d'administration).
- Synercid® inhibe le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4). La co-administration doit être évitée avec les médicaments principalement métabolisés par cette voie :
 - cyclosporine A, midazolam, nifédipine, tacrolimus (augmentation des taux plasmatiques avec risque accru de survenue d'effets indésirables). La co-administration est cependant possible si les taux plasmatiques peuvent être suivis ou si une surveillance clinique étroite est entreprise ;
 - terféndatine, astémizole, cisapride, disopyramide, quinidine et lignocaïne (allongement possible de l'intervalle QTc).

MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Comme avec les autres antibiotiques, l'utilisation du Synercid® peut entraîner la croissance de micro-organismes résistants tels que l'*Enterococcus faecalis* et des bactéries à Gram négatif. Dans le cas où une telle surinfection surviendrait, il convient de prendre des mesures appropriées.
- Chez certains patients, une augmentation du taux sanguin de la bilirubine conjuguée probablement liée à une compétition entre le Synercid® et la bilirubine au cours de l'excrétion peut survenir au cours du traitement. L'apparition d'une augmentation isolée de la bilirubine n'est pas en soi une raison pour interrompre le traitement ; cependant, la décision doit prendre en compte l'état général du patient.
- Des épisodes d'arthralgie et de myalgie, parfois sévères, ont été observés chez des patients traités par Synercid®. Une amélioration a été obtenue après une diminution de la fréquence d'administration à 12 heures. Les symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement.
- Synercid® doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS

- Synercid® est un inhibiteur du CYP 3A4. L'administration concomitante avec tout médicament métabolisé principalement par cette voie est contre-indiquée (cf. Contre-indications).
- Des tests *in vitro* d'interaction entre le Synercid® et l'aztréonam, la céfotaxime, la ciprofloxacine et la gentamicine vis-à-vis des Entérobactéries et des *Pseudomonas aeruginosa* n'ont montré aucun antagonisme.
- De même, aucun antagonisme n'a été démontré par des tests *in vitro* associant le Synercid® avec les β-lactamines, les glycopeptides, les quinolones, les tétracyclines et le chloramphénicol vis-à-vis des entérocoques et des staphylocoques.
- Des études *in vitro* d'interaction entre le Synercid® et les aminoglycosides n'ont montré aucun antagonisme à l'exception d'une étude au cours de laquelle Synercid® a antagonisé les effets bactéricides de l'oxacilline et de la gentamycine contre une souche de *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (ATCC 29213) et de l'ampicilline contre une souche d'*E. faecalis* (ATCC 29292).

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

• GROSSESSE :

Aucune étude n'a été réalisée chez la femme enceinte. L'utilisation de Synercid® dans ces conditions reste à l'appréciation du médecin qui devra évaluer le rapport bénéfice-risque selon l'état clinique de la patiente.

• ALLAITEMENT :

En l'absence de données sur le passage du Synercid® dans le lait maternel, il est déconseillé d'allaiter au cours du traitement.

COMMENT UTILISER CE MEDICAMENT

MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Il est recommandé d'administrer Synercid® en perfusion par cathéter central veineux. Synercid® doit être dilué dans une solution de glucose à 5%. La durée de perfusion doit être supérieure ou égale à 60 minutes. La décision d'administrer Synercid® par une voie intraveineuse périphérique est laissée au jugement du médecin.

L'efficacité et la sécurité d'une perfusion d'une durée inférieure à 60 minutes n'ont pas été évaluées ; la durée d'administration ne doit donc pas être inférieure à 60 minutes.

A l'arrêt de la perfusion, il convient de rincer la veine avec une solution de glucose à 5% pour limiter l'irritation veineuse. Il n'est pas recommandé d'utiliser une solution saline ou d'héparine immédiatement après l'administration de Synercid®.

Synercid® est incompatible avec le chlorure de sodium et ne doit pas être dilué dans une solution saline. (cf. Sections Incompatibilités et Instructions d'utilisation).

POSOLOGIE

Schéma thérapeutique recommandé			
Indication	Dose (mg/kg)	Fréquence	Durée
Infections sévères de la peau et des tissus mous*	7,5	toutes les 12 heures *	7 jours
Pneumonie nosocomiale	7,5	toutes les 8 heures	10 jours
Infections à <i>Enterococcus faecium</i> résistant à la vancomycine	7,5	toutes les 8 heures	**
* sauf dans le cas d'une infection à <i>Staphylococcus aureus</i> résistant aux macrolides pour laquelle on préconise une administration toutes les 8 heures. Dans l'attente des résultats des prélèvements, il est recommandé de traiter une infection présumée à <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline par une administration toutes les 8 heures du fait de la forte probabilité de résistance croisée avec les macrolides.			
** La durée de traitement dépend de la localisation du foyer de l'infection.			

Personnes âgées, patients sous dialyse péritonéale et patients obèses : adaptation posologique non nécessaire.

Insuffisants rénaux et hépatiques : Utiliser Synercid® avec précaution chez ces patients.

Enfants : Bien que Synercid® ait déjà été utilisé en pédiatrie, son efficacité et sa sécurité n'ont pas été établies pour des patients âgés de moins de 18 ans. Les données sont donc insuffisantes pour recommander une posologie chez les enfants.

CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE

Aucun cas symptomatique de surdosage avec Synercid® n'a été rapporté. En cas de surdosage, le patient devra être gardé en observation et devra recevoir un traitement symptomatique. Synercid® n'est pas éliminé par dialyse péritonéale. Etant donné son poids moléculaire élevé, il est peu probable que Synercid® soit éliminé par hémodialyse.

EFFETS INDESIRABLES

Comme tout produit actif, ce médicament peut, chez certaines personnes, entraîner des effets plus ou moins gênants :
• réactions veineuses (administration périphérique) : inflammation, douleur, oedème, réaction locale au site d'injection, thrombophlébite et hémorragie.
• autres effets : myalgie et arthralgie (pouvant nécessiter une diminution de dose ou un arrêt du traitement), nausée, diarrhée, vomissement, éruption cutanée, céphalée, prurit, douleur et asthénie.

Rarement, d'autres effets peuvent survenir : candidose orale, vaginite, stomatite, cellulite, infection, infection des voies urinaires, pancréatite, goutte, hépatite, pharyngite, colite pseudomembraneuse, jaunisse, vasodilatation, tachycardie, palpitation, hypotension, pneumonie, dyspnée, épanchement pleural, oedème périphérique, réaction allergique, éruption maculopapulaire, urticaire, suées, paresthésies, fièvre, confusion, douleur dorsale, douleur abdominale, douleur thoracique, anxiété, anorexie, insomnie, vertige, myasthénie, hypertension, crampes aux jambes, hématurie, hyponatrémie, dyspepsie et constipation.

Modifications des résultats d'analyses biologiques :

- augmentation des taux de la bilirubine totale et de la bilirubine conjuguée ;
- modifications des taux des éosinophiles, de l'urée sanguine, de la gamma glutamyl transpeptidase (γ-GT), des ALAT, des ASAT, de la créatine phosphokinase, de la lactate déshydrogénase, de l'hémoglobine, de l'hématocrite, du potassium, des plaquettes, des globules blancs et des neutrophiles ;
- on a observé des thrombocytopénies et un cas de pancytopenie.

CONSERVATION

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur.

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION:

• Avant reconstitution :

Les flacons non ouverts devront être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8°C.

• Après reconstitution :

Les flacons doivent être reconstitués sous des conditions strictes d'asepsie et dilués dans les 30 minutes. La solution diluée pour perfusion reste stable pendant 5 heures à température ambiante (25°C max.) et jusqu'à 24 heures de 2 à 8°C. La solution pour perfusion ne doit pas être congelée. Les données de stabilité physico-chimique ont montré que la solution à perfuser diluée est stable pendant 5 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C) ou 54 heures au réfrigérateur à 4 °C. Sur un plan microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les conditions et la durée de stockage sont sous la responsabilité directe de l'utilisateur et ne doivent pas excéder 24 heures en conservation entre 2 et 8°C à moins que la reconstitution et la dilution n'aient eu lieu dans des conditions très strictes d'asepsie.

INCOMPATIBILITES

Synercid® est incompatible avec le chlorure de sodium et ne doit pas être dilué dans une solution saline.

Synercid® ne doit pas être mélangé ou ajouté aux autres médicaments exception faite des produits suivants pour lesquels la compatibilité avec le Synercid® a été établie dans une solution de glucose à 5% (injection dans une tubulure en Y).

Stabilité de Synercid® en solution de glucose à 5% à 2 mg/mL (dans une tubulure en Y) :

- Aztréonam 20 mg/mL
- Ciprofloxacine 1 mg/mL
- Fluconazole 2 mg/mL à utiliser en solution non diluée
- Halopéridol 0,2 mg/mL
- Métoclopramide 5 mg/mL
- Morphine (chlorhydrate) 1 mg/mL
- Chlorure de potassium 40 mmol/L

Si Synercid® doit être administré en association avec d'autres médicaments, les autres produits doivent être administrés séparément en respectant le schéma thérapeutique usuel. L'utilisation d'une seule et même tubulure est possible en cas de co-administration de Synercid® avec d'autres médicaments mais la tubulure doit être impérativement rincée avec une solution de glucose à 5% avant et après l'administration de Synercid®.

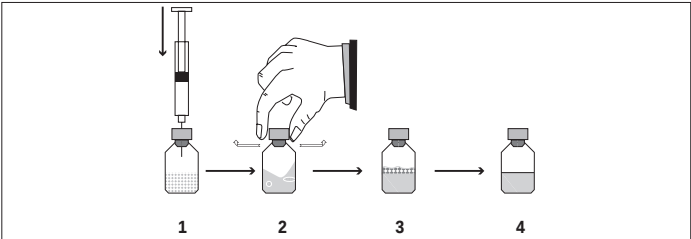
INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Les flacons sont réservés à un usage unique ; toute solution non utilisée devra être jetée.

Préparation et administration de la solution : comme le Synercid® ne contient aucun conservateur antibactérien, la reconstitution de la solution doit être réalisée sous des conditions strictes d'asepsie.

Reconstitution du flacon à dose unique :

- Reconstituer le flacon à dose unique en ajoutant lentement 5 mL d'une solution de glucose à 5 % ou de l'eau pour préparation injectable.
- Agiter doucement le flacon par une rotation de la main sans secouer pour assurer une dissolution de la poudre en limitant la formation de mousse. Ceci peut durer au moins deux minutes.
- Laisser la solution reposer pendant au moins deux minutes et ce jusqu'à disparition complète de la mousse. La solution obtenue doit être limpide. Comme pour tous les autres médicaments à administration parentérale, il convient de vérifier à l'oeil nu l'absence de particules avant la dilution et l'administration ; toute solution présentant des précipités devra être jetée.
- Les flacons ainsi reconstitués contiennent une solution à 100 mg/mL. Le contenu du flacon reconstitué doit être à nouveau dilué dans les 30 minutes.



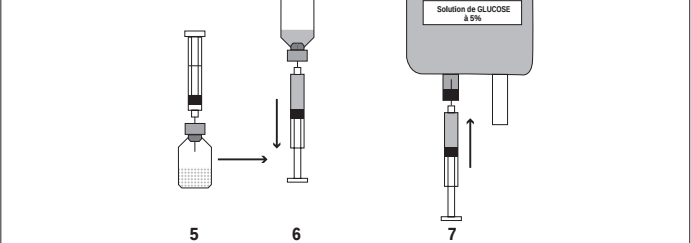
Préparation de la poche pour perfusion :

- Enfoncer l'aiguille de la seringue dans le bouchon du flacon.
- Retourner le flacon et aspirer la quantité nécessaire de la solution à 100 mg/mL de façon à obtenir 7,5 mg de Synercid® par kg de poids corporel du patient. (Pour extraire la dose complète de 500 mg, aspirer le maximum de solution possible).
- Injecter le contenu de la seringue dans 250 mL (pour une administration périphérique) ou dans 100 mL (pour une perfusion par cathéter central) d'une solution de glucose à 5%.

Mélanger le contenu en retournant plusieurs fois la poche.

Administration de la solution :

Dans tous les cas, la dose choisie devra être administrée par une perfusion intraveineuse d'une durée supérieure à 60 minutes.



DATE DE REVISION DE LA NOTICE : Septembre 1999.

401215-01/00