ANSM - Mis à jour le : 31/12/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ORACILLINE 500 000 UI/5 ml, suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pénicilline V..... 500 000 U.I.

Sous forme de Benzathine phénoxyméthylpénicilline lécithinée

Pour 5 ml de suspension buvable.

Excipients à effet notoire : Ce médicament contient :

- 2079 mg de saccharose par cuillère-mesure de 5 ml,
- 0,075 mg de disulfite de sodium (E223) par cuillère-mesure de 5 ml,
- 0,06 mg de jaune orangé S (E110) par cuillère-mesure de 5 ml,
- 23,75 mg d'éthanol par cuillère-mesure de 5 ml,
- 5 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218) par cuillère-mesure de 5 ml,
- moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par cuillère-mesure de 5 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ORACILLINE 500 000 UI/5 ml, suspension buvable est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement curatif et préventif des infections suivantes (voir rubrique 5.1).

En curatif :

- angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique,

- infections cutanées bénignes à germes sensibles.

En prophylaxie :

- prophylaxie des rechutes de rhumatisme articulaire aigu (RAA),
- prophylaxie de l'érysipèle récidivant,
- prophylaxie des sujets contacts dans l'entourage d'une scarlatine,
- prophylaxie des infections à pneumocoques chez les splénectomisés, les drépanocytaires majeurs et les autres asplèniques fonctionnels.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

En curatif :

La posologie quotidienne doit être fractionnée en 2 à 3 prises pour les angines voire en 3 ou 4 prises pour les autres indications.

- Chez l'adulte : 2 000 000 UI à 4 000 000 UI/jour.
- Chez le nourrisson et l'enfant jusqu'à 40 kg : 50 000 à 100 000 UI/kg/jour.

Durée de traitement :

La durée de traitement des angines est de 10 jours. Pour éviter les complications tardives (rhumatisme articulaire aigu), le traitement des infections dues au streptocoque bêta-hémolytique doit être de 10 jours.

En prophylaxie :

La posologie quotidienne doit être fractionnée en deux prises.

Population pédiatrique

- jusqu'à 10 kg : 100 000 UI/kg/jour.
- de 10 kg à 40 kg : 50 000 UI/kg/jour sans dépasser 2 000 000 UI/jour.

La prophylaxie est à débuter dès que le diagnostic est fait pour le drépanocytaire.

Elle est à poursuivre au moins jusqu'à l'âge de 5 ans pour le drépanocytaire et au moins pendant les 5 années suivant le geste pour le splénectomisé.

Adulte : 2 000 000 UI/jour.

La prophylaxie est à poursuivre au moins 2 ans après la splénectomie.

Mode d’administration

Voie orale.

Utiliser la cuillère-mesure fournie graduée (5 ml) pour mesurer la quantité de produit à administrer.

5 ml de suspension buvable contient 500 000 UI de principe actif.

Bien agiter avant chaque emploi.

Le médicament peut être pris indépendamment des repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé chez les patients ayant :

- Hypersensibilité à la substance active, à d’autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines : tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques du groupe des céphalosporines), ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté.

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été exceptionnellement observées chez les malades traités par les ?-lactamines. Des réactions d’hypersensibilité, y compris œdème de Quincke et choc anaphylactique, peuvent survenir avec la prise de phénoxyméthylpénicilline (voir rubrique 4.8) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

L'administration de pénicilline nécessite donc un interrogatoire préalable. Devant des antécédents d'allergie typique à ces produits, la contre-indication est formelle.

L'allergie aux pénicillines est croisée avec l'allergie aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas. Ceci conduit à proscrire les pénicillines lorsque le sujet est un allergique connu aux céphalosporines.

La survenue, en début de traitement, d’un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.8), ceci impose l’arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration.

Encéphalopathie

Les bêtalactamines exposent au risque d’encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvement anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage et d’insuffisance rénale.

Système gastro-intestinal

Des colites pseudo-membraneuses dues à *Clostridium difficile* ont été rapportées avec des antibiotiques, y compris la phénoxyméthylpénicilline. Ce diagnostic doit être évoqué chez les patients ayant une diarrhée persistante et/ou sévère pendant ou après le traitement antibiotique (y compris plusieurs semaines après le traitement). Dans cette situation, des mesures

thérapeutiques adéquates doivent être initiées immédiatement. Un arrêt du traitement antibiotique doit être envisagé. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation (voir rubrique 4.8).

Patients drépanocytaires, splénectomisés, aspléniques

En cas de fièvre supérieure ou égale à 38.5°C chez un drépanocytaire ou un splénectomisé ou un asplénique fonctionnel, un avis médical immédiat est recommandé afin d'instaurer en urgence un traitement.

Association déconseillée

Ce médicament est déconseillé en association avec le méthotrexate (voir rubrique 4.5).

Excipients

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 23,75 mg d'alcool (éthanol) par cuillère-mesure (5 ml de suspension buvable) équivalent à 4,8 mg/ml (0,5% p/v). La quantité par cuillère-mesure de ce médicament équivaut à moins de 1 ml de bière ou 1 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par cuillère-mesure, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient du « sulfite » et peut provoquer des réactions d'hypersensbilité sévères et des bronchospasmes.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

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

Associations déconseillées

+ Méthotrexate

Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier de la pénicilline V.

En conséquence, la pénicilline V, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrite pendant la grossesse.

Allaitement

Le passage de la pénicilline dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

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

ORACILLINE peut avoir une influence importante sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, notamment du fait de la survenue possible d'encéphalopathie (voir rubriques 4.4, 4.8, 4.9).

4.8. Effets indésirables

Affections du système immunitaire : fièvre, urticaire, éosinophilie, œdème de Quincke, exceptionnellement choc anaphylactique (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, éruption cutanée dont éruptions érythémateuses et maculo-papuleuses, rash, syndrome de Stevens-Johnson, hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), syndrome de Lyell, pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4). Ces manifestations sont généralement réversibles à l’arrêt du traitement.

Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, diarrhée, colite pseudomembraneuse due à *Clostridium difficile* (voir rubrique 4.4), langue noire en cas de traitement prolongé.

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie (généralement hémolytique), thrombocytopénie, leucopénie (surtout neutropénie), agranulocytose, troubles de la coagulation.

Affections du système nerveux : les bêtalactamines exposent au risque d’encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvement anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage et d’insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

La phénoxyméthylpénicilline a une faible toxicité. Les cas d’intoxication sont rares et bénins.

Traitement : Il n’existe pas d’antidote à la pénicilline. En cas de survenue d’effets indésirables associés à un surdosage, le traitement reste symptomatique.

Les bêtalactamines exposent au risque d’encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvement anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage et d’insuffisance rénale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Pénicillines sensibles aux bêta-lactamases, code ATC : J01CE10.

La phénoxyméthylpénicilline (pénicilline V) est un antibiotique bactéricide de la famille des bêta-lactamines, du groupe des pénicillines naturelles, du type des phénoxypénicillines.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques recommandées par l'EUCAST séparant les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et les souches de sensibilité intermédiaire des souches résistantes sont présentées dans le tableau ci-dessous (mg/L).

Concentrations critiques de l'EUCAST pour la phénoxyméthylpénicilline (version 2.0, 01-01 -2012) :

Pathogène	Sensible (S ? mg/L)	Résistant (R > mg/L)
Staphylococcus spp.	Note 1	Note 1
Streptococcus groupes A, B, C et G	Note 2	Note 2
Streptococcus pneumoniae	Note 3	Note 3

1. La plupart des souches de staphylocoques sont productrices de pénicillinase. La concentration critique de la benzylpénicilline pourra séparer, principalement mais non de façon univoque, les souches productrices de bêta-lactamase des non-productrices. Si la CMI est > 0.12 mg/L, la souche est résistante ; si la CMI est ? 0.12 mg/L, il faut tester la sensibilité par la méthode des disques.

Des isolats producteurs de bêta-lactamase sont résistants à la benzylpénicilline, la phénoxyméthylpénicilline, l'amino-, la carboxy- et les uréido-pénicillines. Les isolats non producteurs de bêta-lactamase et sensibles à la céfoxitine (céfoxitine utilisée pour déterminer la résistance à la méticilline) peuvent être considérés sensibles à ces substances actives.

Les souches productrices de bêta-lactamase et sensibles à la céfoxitine sont sensibles aux associations pénicillines-inhibiteurs de bêta-lactamase et aux pénicillines résistantes aux pénicillinases (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline et flucloxacilline). Les souches résistantes à la céfoxitine sont résistantes à la méticilline et aux bêta-lactamines, sauf pour les agents dont l'activité anti-staphylocoque méticilline-résistant et les concentrations cliniques critiques ont été validées.

2. La sensibilité des streptocoques A, B, C et G bêta-hémolytique aux bêta-lactamines est déterminée à partir de la sensibilité à la pénicilline. Les concentrations critiques de la phénoxyméthylpénicilline concernent les streptocoques A, C et G seulement.

3. La plupart des CMI pour la pénicilline, l'ampicilline, l'amoxicilline et la pipéracilline (avec ou sans inhibiteur de bêta-lactamase) ne diffère pas plus d'une dilution et les souches sensibles à la benzylpénicilline (CMI ? 0.06 mg/L) peuvent être considérées comme sensibles aux bêta-lactamines ayant des concentrations critiques validées.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classification des espèces en fonction de la sensibilité à la phénoxyméthylpénicilline :

Classes

ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES

- **Aérobies à Gram positif**

Corynebacterium diphtheriae

Streptococcus pyogenes

- **Anaérobies**

Fusobacterium nucleatum

- **Autres**

Treponema

ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES

(RESISTANCE ACQUISE ? 10 %)

- **Aérobies à Gram positif**

Streptococcus pneumoniae

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez l'adulte, la biodisponibilité orale de la pénicilline V est de l'ordre de 55 à 60 %. Elle est diminuée par la prise d'aliments. Chez l'enfant, la prise de pénicilline V avec un biberon de lait diminue la valeur du Cmax. Cependant, l'influence des repas ne justifie pas de recommandation sur la prise du médicament.

Chez l'adulte, le pic plasmatique est précoce puisqu'il apparaît entre la 30ème et la 60ème minute.

A posologie égale, les concentrations plasmatiques paraissent plus faibles chez l'enfant (7 mois – 10 ans) que chez l'adulte. A titre d'exemple, chez l'enfant de 1 à 8 mois, pour une dose de 8 mg/kg (12 500 UI/kg), le pic plasmatique après administration à jeun est de 1 à 2 mg/l.

Distribution

Chez l'animal, la pénicilline V est distribuée de façon satisfaisante dans les poumons. Chez l'homme, cette distribution est satisfaisante dans le tissu amygdalien. La pénétration dans le LCR reste faible et les concentrations n'y dépassent pas le 1/10 des concentrations sériques maximales.

Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 65 à 80 %.

Élimination

La pénicilline V subit à la fois une métabolisation qui conduit à l'acide pénicilloïque correspondant et une élimination rénale associant filtration glomérulaire et sécrétion tissulaire.

La fraction éliminée dans les urines des 12 heures est comprise entre 25 et 50 % de la dose totale administrée.

La clairance plasmatique totale est de l'ordre de 500 à 600 ml/min et la demi-vie apparente d'élimination comprise entre 0,6 et 1,0 heure.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le principal effet observé dans les études de toxicologie en administration répétée chez le rat et la souris avec la phénoxyméthylpénicilline est une toxicité gastro-intestinale.

Bien que la phénoxyméthylpénicilline sous forme de sel de potassium se soit révélée génotoxique dans différents tests *in vitro* (test de mutation génique TK dans les cellules de mammifères, test d'aberrations chromosomiques, test d'échange de Chromatides-sœurs sur Cellules de Mammifère), la substance active ne s'est pas montrée cancérogène chez la souris et le rat.

La phénoxyméthylpénicilline ne s'est pas montrée tératogène chez le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

AVICEL RC 591 (cellulose microcristalline (89 pour cent), carboxyméthylcellulose sodique (11 pour cent)), carboxyméthylcellulose sodique, polysorbate 80, saccharose, solution de saccharose à 66,7 pour cent, citrate de sodium, alcool éthylique à 95°, parahydroxybenzoate de méthyle, sorbate de potassium, disulfite de sodium, jaune orangé S, arôme abricot, acide citrique monohydraté, eau purifiée.

Composition de l'arôme abricot : infusion d'abricot, prune, cerise, orange, vanille, fève tonka, citron, huiles essentielles d'amandes amères, orange, lie de vin, rose, vanilline, éthylvanilline, aldéhyde anisique, aldéhyde en C9, acétate d'éthyle, butyrate d'amyle, caproate d'allyle, heptanoate d'éthyle, acétate de benzyle, gammadodécalactone.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture du flacon : 2 ans.

Après ouverture du flacon, le médicament doit être conservé maximum 15 jours au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

120 ml ou 180 ml en flacon (verre) + cuillère-mesure graduée à 5 ml.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

- Ne pas conserver le produit après la fin du traitement pour lequel il a été prescrit.
- Bien agiter avant chaque emploi.

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

TEOFARMA S.R.L.
VIA F.LLI CERVI, 8
27010 VALLE SALIMBENE (PV)
ITALIE

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

- 34009 328 266 0 5 : 120 ml en flacon (verre).
- 34009 328 267 7 3 : 180 ml en flacon (verre).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.