

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FUCLO 500 mg, poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flucloxacilline DCI (sel sodique).....500,00 mg

Pas d'excipients.

Solvant : eau stérile pour injection BP (5ml)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

FUCLO est indiqué pour le traitement des infections provoquées par des staphylocoques sensibles, telles que :

- Infections de la peau et des tissus mous : furoncles, abcès, folliculites, cellulites ainsi que les conditions favorisant les infections de la peau telles que : ulcère, eczéma, acné, brûlures infectées, impétigo, otite moyenne et externe.
- Infections du tractus respiratoire : pneumonie, abcès pulmonaire, sinusite, pharyngite, angine, amygdalite.
- Infections du tractus urinaire.
- Infections à haut risque staphylococcique.

Autres infections causées par des germes sensibles à la flucloxacilline: ostéomyélite, entérite, endocardite, méningite, septicémie causées par des germes flucloxacilline-sensibles.

La flucloxacilline peut également être indiquée comme agent prophylactique au cours des interventions chirurgicales majeures telles que la cardiothoracique ou orthopédique.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie dépend de l'âge du poids et de la fonction rénale du patient, ainsi que la gravité de l'infection.

Adulte et enfant de plus de 14 ans :

Intramusculaire ou intraveineuse :

1 à 3 g/jour à répartir en 4 administrations IM ou IV.

En cas d'infections sévères (ostéomyélite, endocardite) : jusqu'à 8 g par jour en 4 perfusions rapides (20-30 min). Aucune perfusion ne doit dépasser 2 g.

Les infections à streptocoques A, B hémolytiques requièrent un minimum de 10 jours de traitement.

En prophylaxie chirurgicale : 2 g en IV (en bolus ou perfusion) lors de l'induction de l'anesthésie. A répéter toutes les 6 heures pendant 24 heures en cas de chirurgie orthopédique ou vasculaire et pendant 48 heures en cas de chirurgie coronaire ou cardiaque.

Enfants de moins de 14 ans :

25 à 50mg /kg/jour à administrer par voie IM ou IV et à répartir en 3 ou 4 administrations.

En cas de besoin, la posologie peut être augmentée à 100 mg/kg/jour par administration parentérale divisé en trois ou quatre administrations, mais aucune injection ne peut dépasser 33 mg/kg à la fois.

Enfant de 10 à 14 ans reçoivent habituellement une dose quotidienne de 1,5 g à 2 g en 3 ou 4 doses fractionnées.

Enfants de 6 à 10 ans bénéficient habituellement une dose quotidienne de 0,7g à 1,5 g en 3 ou 4 doses fractionnées.

Un ajustement de la dose peut être nécessaire chez les bébés prématurés, les nouveaux nés et les bébés allaités.

En cas d'insuffisance rénale :

En cas de chute de la clairance de créatinine en dessous de 10 ml/min, la posologie recommandée est de 1 g toutes les 8 à 12 heures (chez le patient anurique, la posologie est de 1 g toutes les 12 heures). La dialyse ne doit pas être accompagnée d'une dose supplémentaire.

Mode d'emploi :

IM : 500 mg, 2 ml d'eau pour injection ou de la solution de lidocaïne 1% (conservation 30 min).

IV : 500mg, 5 ml d'eau pour injection ou du sérum physiologique (conservation 2 heures).

Perfusion IV : La flucloxacilline peut être aussi administrée par perfusion ou injectée après dilution dans la solution de la perfusion sur une période de 3 à 4 minutes (sérum glucosé 5%, lactate sodium).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des composants de ce médicament (cf rubrique 6.1).
- FUCLO ne doit pas être administré à des patients ayant, ou ayant eu antérieurement, une hypersensibilité aux antibiotiques β -lactames (p. ex. pénicillines et céphalosporines).
- FUCLO ne peut pas être utilisé chez des patients ayant des antécédents d'ictère/de dysfonctionnement hépatique induit par la flucloxacilline.
- Administration oculaire ou sous-conjonctivale

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant d'administrer la flucloxacilline, il convient de vérifier avec soin si le patient a déjà présenté antérieurement des réactions d'hypersensibilité aux antibiotiques β -lactames. En cas d'administration parentérale surtout, la prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents d'asthme ou d'atopie.

Une sensibilité croisée entre les pénicillines et les céphalosporines est bien documentée.

Des cas d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques) graves et parfois mortels ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques β -lactames. Bien que les réactions anaphylactiques soient plus fréquentes après un traitement parentéral, elles se sont également produites chez des patients sous traitement oral. Ces réactions se produisent plus fréquemment chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité aux antibiotiques β -lactames. Si une réaction allergique apparaît, le traitement par la flucloxacilline doit être arrêté et remplacé par un autre traitement approprié. Des réactions anaphylactoïdes sévères exigent un traitement immédiat par l'adrénaline. De même, de l'oxygène, des stéroïdes administrés par voie intraveineuse et une assistance respiratoire, y compris une intubation, peuvent s'avérer nécessaires.

L'apparition d'un érythème généralisé associé à une formation de pustules et de la fièvre au début du traitement peut être un symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG, voir rubrique 4.8). En cas de diagnose de PEAG, la flucloxacilline doit être arrêtée et toute administration ultérieure de flucloxacilline est contre-indiquée.

La posologie doit être ajustée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Les nouveau-nés requièrent une attention particulière en raison du risque d'hyperbilirubinémie. Des études ont démontré qu'après l'administration parentérale de posologies élevées, la flucloxacilline est susceptible de déplacer la bilirubine de ses sites de liaison aux protéines plasmatiques ; par conséquent, chez un bébé présentant un ictère néonatal, cela pourrait donner lieu à un ictère nucléaire. En outre,

une attention particulière est exigée chez le nouveau-né en raison du risque de taux sériques élevés de flucloxacilline à la suite d'une clairance rénale ralentie.

FUCLO doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique, chez les patients de plus de 50 ans et chez les patients souffrant d'une maladie sous-jacente sévère. Chez ces patients, les atteintes hépatiques peuvent être graves et dans des circonstances extrêmement rares, des cas d'issue fatale ont été signalés (voir rubrique 4.8).

Au cours d'un traitement prolongé par des doses élevées (p. ex. en cas d'ostéomyélite ou d'endocardite), un contrôle régulier des fonctions hépatique et rénale est recommandé. L'administration prolongée peut dans certains cas entraîner une prolifération de bactéries non sensibles.

Une prudence particulière est recommandée en ce qui concerne les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse chez des patients porteurs de l'haplotype HLA-B*5701 ; en effet, la fréquence de ces troubles est actuellement en augmentation chez les patients infectés par le VIH, qui peuvent aussi courir un risque accru d'exposition à la flucloxacilline.

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

Comme c'est le cas pour toute autre pénicilline, il est recommandé de ne pas associer FUCLO à des agents anti-infectieux bactériostatiques. Des agents bactériostatiques peuvent interférer avec l'action bactéricide de la flucloxacilline.

Le probénécide fait baisser la sécrétion rénale tubulaire de flucloxacilline.

L'administration concomitante de probénécide ralentit l'excrétion rénale de la flucloxacilline. La flucloxacilline peut affecter les résultats du test de Guthrie (faux positifs). Le prélèvement d'échantillons sanguins doit se faire avant le traitement par FUCLO.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité humaine mais les données disponibles concernant l'animal ne révèlent pas de risques identifiables.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la flucloxacilline chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal avec la flucloxacilline n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. FUCLO ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques possibles associés au traitement.

Allaitement

Pendant l'allaitement, des quantités traçables de pénicillines peuvent être trouvées dans le lait maternel. Le traitement par FUCLO peut être maintenu pendant la période d'allaitement.

À l'exception d'un risque possible de réactions d'hypersensibilité chez les nouveau-nés allaités, ou de changements aigus dans la flore intestinale néonatale entraînant diarrhée ou candidose, il n'y a pas d'autres effets nocifs pour le nourrisson.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

La convention suivante a été utilisée pour classer les effets indésirables : très fréquent ($> 1/10$), fréquent ($> 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($> 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($> 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$). Sauf indication contraire, la fréquence des effets indésirables est dérivée de plus de 30 années de notifications faites après la mise sur le marché.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : Neutropénie (y compris agranulocytose) et thrombocytopénie.

Ces troubles sont réversibles si le traitement est arrêté. Éosinophilie, anémie hémolytique.

Affections du système immunitaire

Très rare : choc anaphylactique (exceptionnel par voie orale) (voir rubrique 4.4), angio-œdème. Si la moindre réaction d'hypersensibilité se produit, le traitement doit être arrêté (voir aussi la rubrique « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »).

Affections du système nerveux

Très rare : chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, des anomalies neurologiques et des convulsions

peuvent survenir en cas de doses intraveineuses élevées.

Affections gastro-intestinales

**Fréquent* : troubles gastro-intestinaux mineurs.

Très rare : colite pseudomembraneuse.

Si une colite pseudomembraneuse se développe, le traitement par la flucloxacilline doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré, p. ex. vancomycine par voie orale.

Affections hépatobiliaires

Très rare : Hépatite et ictère cholestatique (voir rubrique 4.4). Altérations dans les résultats des tests biologiques évaluant fonction hépatique (réversibles si le traitement est arrêté). Une hépatite et un ictère cholestatique peuvent se produire jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement. Dans certains cas, le cours de l'affection peut être prolongé et durer quelques mois. Les troubles de la fonction hépatique peuvent être sévères, et dans de rares circonstances, une issue fatale a été signalée.

La plupart des cas signalés de décès concernaient des patients âgés de plus de 50 ans et des patients souffrant d'une maladie sous-jacente grave.

Selon certaines indications, le risque d'atteinte hépatique induite par la flucloxacilline augmente chez les sujets porteurs de l'allèle HLA-8* 5701 . Malgré cette forte association, seul 1 sujet porteur sur 500 – 1000 développera une atteinte hépatique. Par conséquent, la valeur prédictive positive du test de l'allèle HLA-B*5701 pour les lésions hépatiques est très faible (0,12 %) et le dépistage en routine de cet allèle n'est pas recommandé.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

**Peu fréquent* : éruption cutanée, urticaire et purpura.

Très rare : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (voir aussi la rubrique « Affections du système immunitaire »).

Fréquence indéterminée : PEAG – pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4).

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Très rare : douleurs articulaires et musculaires qui se développent parfois plus de 48 heures après le début du traitement.

Affections du rein et des voies urinaires

Très rare : néphrite interstitielle.

Cet effet est réversible si le traitement est arrêté.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très rare : fièvre qui se développe parfois plus de 48 heures après début du traitement.

* L'incidence des effets indésirables est dérivée d'études cliniques qui ont inclus un total d'environ 929 adultes et patients pédiatriques ayant pris de la flucloxacilline.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante.

Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté.

4.9. Surdosage

Des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhée sont probables et doivent être traités de façon symptomatique.

La flucloxacilline n'est pas éliminée de la circulation sanguine par hémodialyse.

En cas de troubles neurologiques avec convulsion, un traitement symptomatique s'impose (hydratation et diazépam).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIINFECTIEUX A USAGE SYSTEMIQUE. PENICILLINES RESISTANTES AUX BETALACTAMASES. Code ATC : J01CF05.

La flucloxacilline est une pénicilline semi-synthétique (groupe des antibiotiques β -lactames ; isoxazolympénicilline) ayant une activité à spectre étroit dirigée contre des micro-organismes à Gram positif, y compris les souches productrices de β -lactamase.

Mécanisme d'action

La flucloxacilline inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent appelées protéines de liaison à la pénicilline ou PBP [*Penicilline Binding Protein*]) dans la biosynthèse des peptidoglycanes bactériens, un composant structurel intégral de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse des peptidoglycanes affaiblit la paroi cellulaire, ce qui entraîne habituellement une lyse et la mort cellulaire.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

Le temps supérieur à la concentration minimale inhibitrice ($T > CMI$) est considéré comme le principal déterminant de l'efficacité de la flucloxacilline.

Mécanisme de résistance

La résistance aux isoxazolympénicillines (appelée résistance à la méthicilline) est causée par une production bactérienne de protéines de liaison à la pénicilline altérées. Une résistance croisée peut se produire dans le groupe à β -lactamase avec d'autres pénicillines et des céphalosporines. Les staphylocoques résistant à la méthicilline ont généralement une faible sensibilité à tous les antibiotiques à β -lactamase.

Microbiologie

La flucloxacilline, par son action sur la synthèse de la paroi bactérienne, exerce un effet bactéricide sur les streptocoques, sauf ceux du groupe D (*Ent. faecalis*), et sur les staphylocoques, y compris les souches productrices de β -lactamases. Le médicament n'est pas actif sur les staphylocoques résistant à la méthicilline.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI₅₀ et CMI₉₀) de la flucloxacilline sur les micro-organismes habituellement sensibles sont :

Micro-organisme (n)	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)
Staphylococcus aureus (β -lactamase -) (957)	≤ 1	≤ 1
Staphylococcus aureus (β -lactamase +) (2871)	≤ 1	≤ 1
Streptococcus pneumoniae (168)	$< 0,03$	0,03
Streptocoques du groupe A (112)	$< 0,03$	0,13

Selon certaines indications, le risque d'atteinte hépatique induite par la flucloxacilline augmente chez les sujets porteurs de l'allèle HLA-8* 5701. Malgré cette forte association, seul 1 sujet porteur sur 500 – 1000 développera une atteinte hépatique. Par conséquent, la valeur prédictive positive du test de l'allèle HLA-B*5701 pour les lésions hépatiques est très faible (0,12 %) et le dépistage en routine de cet allèle n'est pas recommandé.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La flucloxacilline est stable dans un environnement acide, et peut donc être administrée aussi bien par voie orale que par voie parentérale.

Après administration par voie orale ou intramusculaire, les taux sériques de flucloxacilline obtenus après 30 minutes, 1, 2, 3 et 4 heures sont les suivants (mg/l) :

Dose (mg)	30 min	1 heure	2 heures	3 heures	4 heures
250 – voie orale (patients à jeun)	6,9	8,8	5,0	2,2	<1,0
500 – voie orale (patients à jeun)	13,9	14,5	6,7	4,4	2,2
500 – voie intramusculaire	16,0	16,5	13,0	5,0	<1,0

La quantité totale absorbée en cas d'administration par voie orale équivaut à 50 à 55% de la dose administrée, bien qu'une grande variabilité de l'absorption ait été observée dans diverses études.

Les taux sériques moyens (µg/ml) suivants sont obtenus après une perfusion de flucloxacilline (2 g) pendant 20 minutes (chez 5 patients) :

Temps après perfusion (min)	15	30	45	60	90	120	240	360
	244,0	135,8	102,0	64,2	46,7	27,7	6,5	2,1
(DS)	(34,7)	(20,8)	(15,9)	(9,7)	(10,2)	(5,8)	(1,9)	(0,48)

Distribution

Le taux de liaison aux protéines sériques est de 95 %.

La flucloxacilline diffuse bien dans la plupart des tissus.

Des concentrations actives de flucloxacilline sont essentiellement retrouvées dans l'os : 11,6 mg/l (substantia os compact) et 15,6 mg/l (substantia os spongieux) pour un taux sérique moyen de 8,9 mg/l.

Passage à travers la barrière hémato-encéphalique :

Chez des patients dont les méninges ne sont pas enflammées, seule une faible quantité de flucloxacilline pénètre dans le liquide céphalo-rachidien.

Passage dans le lait maternel :

La flucloxacilline est excrétée en petites quantités dans le lait maternel.

Métabolisme

Chez les sujets normaux, environ 10% de la flucloxacilline administrée est métabolisée en acide pénicilloïque. La demi-vie d'élimination de la flucloxacilline est de l'ordre de 53 minutes.

Excrétion

L'excrétion s'effectue principalement par les reins. Dans un délai de 8 heures après l'administration orale, 65 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans les urines. Une petite quantité de la dose administrée est excrétée dans la bile. L'excrétion de la flucloxacilline est lente chez les patients présentant des troubles rénaux

Nouveau-nés et nourrissons

La clairance de la flucloxacilline est considérablement plus lente chez les nouveau-nés par rapport aux adultes, et une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 4,5 heures a été rapportée chez les nouveau-nés. La prudence est de rigueur lorsque des nourrissons sont traités par la flucloxacilline (voir rubrique 4.4). Lorsqu'ils reçoivent la même dose que des enfants plus âgés, les nourrissons très jeunes (< 6 mois) atteignent des concentrations plasmatiques de flucloxacilline plus élevées que ces enfants.

Patients présentant des pathologies rénales sévères

Chez les patients présentant des néphropathies sévères, la demi-vie d'élimination de la flucloxacilline augmente jusqu'à des valeurs comprises entre 135 et 173 minutes. Un ajustement de la posologie est recommandé si la néphropathie est sévère et s'accompagne d'une clairance de la créatinine < 10 ml/min.

Patients présentant des pathologies hépatiques

Il est peu probable qu'une pathologie hépatique affecte la pharmacocinétique de la flucloxacilline étant donné que les antibiotiques sont essentiellement excrétés par les reins.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Pas d'excipients.

6.2. Incompatibilités

FUCLO ne doit pas être mélangé avec des produits sanguins ou d'autres solutions protéiques (p. ex. hydrolysats de protéines) ou avec des émulsions lipidiques intraveineuses.

Lorsque FUCLO est prescrit en même temps qu'un aminoside, les deux antibiotiques ne doivent pas être mélangés dans la même seringue ou le même flacon de liquide intraveineux, ni dans le set de perfusion utilisé ; une précipitation peut en effet se produire.

6.3. Durée de conservation

Avant reconstitution : **2 ans**

Après reconstitution la solution de flucloxacilline peut être conservée au réfrigérateur entre 2-8°C et doit être utilisée dans les 24 heures.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30°C, à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Ne pas laisser à la portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un flacon de 500mg de poudre pour injection et un flacon de 5ml d'eau stérile pour injection.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

IMEX PHARMA

Rose Belle Building, Unit 3

Rose Belle Business Park

Mauritius

8. Date de mise à jour du texte:

31/07/2018

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I