

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Flucloxacilline Fresenius Kabi 250 mg poudre pour solution pour injection/perfusion
Flucloxacilline Fresenius Kabi 500 mg poudre pour solution pour injection/perfusion
Flucloxacilline Fresenius Kabi 1000 mg poudre pour solution pour injection/perfusion
Flucloxacilline Fresenius Kabi 2000 mg poudre pour solution pour injection/perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 10 ml contient 250 mg de flucloxacilline (sous forme de flucloxacilline sodique).
Chaque flacon de 10 ml contient 500 mg de flucloxacilline (sous forme de flucloxacilline sodique).
Chaque flacon de 20 ml contient 1000 mg de flucloxacilline (sous forme de flucloxacilline sodique).
Chaque flacon de 50 ml contient 2000 mg de flucloxacilline (sous forme de flucloxacilline sodique).

Excipients à effet notoire :

Flucloxacilline Fresenius Kabi 250 mg poudre pour solution pour injection/perfusion

Chaque flacon de 250 mg contient environ 0,55 mmol de sodium.

Ce médicament contient environ 12,75 mg de sodium par flacon, équivalent à 0,6375% de l'apport maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.

Flucloxacilline Fresenius Kabi 500 mg poudre pour solution pour injection/perfusion

Chaque flacon de 500 mg contient environ 1,1 mmol de sodium.

Ce médicament contient environ 25,5 mg de sodium par flacon, équivalent à 1,275 % de l'apport maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.

Flucloxacilline Fresenius Kabi 1000 mg poudre pour solution pour injection/perfusion

Chaque flacon de 1000 mg contient environ 2,2 mmol de sodium.

Ce médicament contient environ 51 mg de sodium par flacon, équivalent à 2,55 % de l'apport maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.

Flucloxacilline Fresenius Kabi 2000 mg poudre pour solution pour injection/perfusion

Chaque flacon de 2000 mg contient environ 4,4 mmol de sodium.

Ce médicament contient environ 102 mg de sodium par flacon, équivalent à 5,1 % de l'apport maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour injection/perfusion

Une fine poudre cristalline blanche ou presque blanche, hygroscopique et stérile pour solution pour injection/infusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Flucloxacilline Fresenius Kabi est indiquée pour le traitement des infections suivantes causées par le staphylocoque producteur de bêta-lactamase et d'autres organismes Gram positif sensibles tels que le streptocoque (voir rubriques 4.2 et 5.1) :

- Infections de la peau et des tissus mous telles que les abcès, la cellulite, les brûlures infectées, l'impétigo
- Infections des voies respiratoires supérieures telles que pharyngite, amygdalite, sinusite
- Infections des voies respiratoires inférieures, telles que pneumonie, bronchopneumonie, abcès pulmonaire
- Infections des os et des articulations telles que l'ostéomyélite et l'arthrite
- Endocardite
- Prophylaxie en chirurgie cardiovasculaire (prothèses valvulaires, prothèses vasculaires) et orthopédique (arthroplastie, ostéosynthèse et arthrotomie)

Les recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antimicrobiens doivent être prises en compte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le dosage dépend de l'âge, du poids et de la fonction rénale du patient, ainsi que de la gravité et de la nature de l'infection.

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

Dose quotidienne totale de 1 g à 4g, administrée en trois ou quatre doses séparées, par injection intraveineuse ou intramusculaire.

En cas d'infections graves : jusqu'à 8 g par jour, administré en quatre perfusions (pendant 20 à 30 minutes). Aucune injection ou perfusion de bolus unique ne doit dépasser 2 g.

La dose maximale de 12 g par jour ne peut pas être dépassée.

En prophylaxie chirurgicale : 2 g i.v. (bolus ou perfusion) à l'induction de l'anesthésie, à répéter toutes les 6 heures pendant 24 heures en cas de chirurgie vasculaire et orthopédique, et pendant 48 heures en cas de chirurgie cardiaque ou coronarienne.

Staphylococcus aureus sensible à la méthicilline. Endocardite : 2 g de flucloxacilline toutes les 6 heures, passant à 2 g toutes les 4 heures chez les patients pesant >85 kg.

Population pédiatrique

Enfants de moins de 12 ans

En cas d'infections légères à modérées : 25 à 50 mg/kg/24 heures, administré en trois ou quatre doses séparées, par injection i.v. ou i.m.

En cas d'infections graves : jusqu'à 100 mg/kg/24, administré en trois ou quatre perfusions. Aucune injection ou perfusion de bolus unique ne doit dépasser 33 mg/kg.

Staphylococcus aureus sensible à la méthicilline. Endocardite : 200 mg/kg/24 heures de flucloxacilline toutes les 6 heures, en trois ou quatre doses séparées.

Bébés prématurés, nouveau-nés, nourrissons et bébés

En raison de l'induction possible d'un kernictère, la flucloxacilline ne doit être utilisée chez les prématurés et les nouveau-nés qu'après une évaluation rigoureuse des avantages et des risques (voir rubrique 4.4).

Les prématurés et les nouveau-nés, ainsi que les nourrissons et les bébés sont généralement traités avec 25 mg à 50 mg/kg/24 heures, divisés en trois ou quatre doses égales. La dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à un maximum de 100 mg/kg/24 heures.

Fonction rénale anormale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'excrétion de la flucloxacilline est retardée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 10 ml/min), il convient d'envisager une réduction de la dose ou un allongement de l'intervalle entre les doses. La dose maximale recommandée pour les adultes est de 1 g toutes les 8 à 12 heures. Chez les patients anuriques, la dose maximale est de 1 g toutes les 12 heures.

Comme Flucloxacilline Fresenius Kabi n'est pas éliminée de manière significative par la dialyse, un ajustement de la dose pendant ou après la dialyse n'est pas nécessaire.

Insuffisance hépatique

Chez les patients dont la fonction hépatique est réduite, une réduction de la dose n'est pas nécessaire.

Intrapleurale et intra-articulaire

La dose habituelle est de 250 mg à 500 mg une fois par jour

Mode d'administration

La thérapie parentérale est indiquée si la voie orale est considérée impraticable ou inappropriée, comme en cas de diarrhée ou de vomissements graves, et en particulier pour le traitement urgent d'une infection grave.

Voies d'administration de Flucloxacilline 1000 mg poudre pour solution pour injection/perfusion et de la Flucloxacilline 2000 mg poudre pour solution pour injection/perfusion : intraveineuse, intramusculaire.

Voies d'administration de Flucloxacilline 250 mg en poudre pour solution pour injection/perfusion et de Flucloxacilline 500 mg en poudre pour solution pour injection/perfusion: intramusculaire, intraveineuse, intrapleurale et intra-articulaire.

Une injection/perfusion intraveineuse doit être effectuée lentement.

Pour les instructions sur la préparation de la solution, voir rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- La flucloxacilline ne doit pas être administré à des patients ayant eu antérieurement, une hypersensibilité aux antibiotiques β -lactames (p. ex. pénicillines et céphalosporines).
- La flucloxacilline ne peut pas être utilisé chez des patients ayant des antécédents d'ictère/de dysfonctionnement hépatique induit par la flucloxacilline.

- La flucloxacilline n'est pas appropriée pour administration dans l'œil ou sous-conjonctivale.
- La flucloxacilline n'est pas appropriée pour une injection intrathécale.

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. 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. Les réactions anaphylactiques sont plus fréquentes après une thérapie parentérale. 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 flucloxacilline doit être utilisée 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).

Les solutions de flucloxacilline reconstituées avec des anesthésiques locaux (lidocaïne) ne doivent pas être administrées par voie intraveineuse (voir rubrique 6.6).

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.

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.

La colite pseudomembraneuse peut survenir pendant la prise d'antibiotiques. En cas de colite pseudomembraneuse, le traitement par la flucloxacilline doit être arrêté et un traitement approprié, tel que l'administration orale de vancomycine, doit être mis en place.

L'administration prolongée peut dans certains cas entraîner une prolifération de bactéries non sensibles.

La prudence est conseillée lors de l'administration de flucloxacilline et de paracétamol de façon concomitante en raison du risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE). Les patients à risque élevé d'AMTAE sont notamment ceux atteints d'insuffisance rénale sévère, de sepsis ou de malnutrition, surtout en cas d'utilisation des doses quotidiennes maximales de paracétamol.

Après l'administration concomitante de flucloxacilline et de paracétamol, une surveillance étroite, y compris la concentration de 5-oxoproline dans l'urine, est recommandée pour détecter l'apparition de troubles acido-basiques, en particulier l'AMTAE.

Si le traitement par la flucloxacilline est continué après l'arrêt de l'administration de paracétamol, il est recommandé d'établir qu'aucun signe d'AMTAE n'est présent car le tableau clinique de l'AMTAE peut persister en raison de l'utilisation de la flucloxacilline (voir rubrique 4.5).

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 (voir rubrique 5.1).

Une hypokaliémie (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) peut survenir lors de l'utilisation de flucloxacilline, en particulier à fortes doses. L'hypokaliémie causée par la flucloxacilline peut être résistante à la supplémentation en potassium. Des mesures régulières des taux de potassium sont recommandées durant le traitement avec des doses plus élevées de flucloxacilline. Une attention particulière pour ce risque est nécessaire lors de l'association de la flucloxacilline avec des diurétiques hypokaliémisants ou en présence d'autres facteurs de risque de développer une hypokaliémie (p. ex. malnutrition, dysfonctionnement du tubule rénal, etc.).

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

Le probénécide, la phénylbutazone, l'oxyphenbutazone, l'acide acétyl salicylique, l'indométacine et la sulfapyrazone réduisent l'excrétion de la flucloxacilline dans le tube rénal. L'administration concomitante de probénécide ralentit l'excrétion rénale de la flucloxacilline.

Les médicaments bactériostatiques (chloramphénicol, erthromycines, sulfonamides et tétracyclines) peuvent perturber l'action bactéricide de la flucloxacilline.

Le méthotrexate, une excrétion réduite peut se produire avec la flucloxacilline (risque accru de toxicité).

La prudence est recommandée lors de l'utilisation de flucloxacilline en association avec du paracétamol, car l'utilisation concomitante a été associée à une acidose métabolique à déficit anionique élevé, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

La flucloxacilline peut influencer le résultat du test de Guthrie (faux positifs). Des échantillons de sang doivent être prélevés avant l'administration de la flucloxacilline.

Les pénicillines peuvent donner des résultats faussement positifs au test d'antiglobuline directe (Coombs), de fausses valeurs élevées de glucose dans l'urine au test au sulfate de cuivre et des résultats faussement élevés en protéines urinaires, mais le test enzymatique du glucose (par exemple Clinistix) et le test au bleu de bromphénol (p. ex. Multistix ou Albustix) ne sont pas affectés.

Il a été rapporté que la flucloxacilline (inducteur du CYP450) diminue de manière significative les concentrations plasmatiques de voriconazole. Si l'administration concomitante de flucloxacilline et de voriconazole ne peut pas être évitée, surveiller la perte potentielle d'efficacité du voriconazole (par exemple par un suivi thérapeutique des médicaments); une augmentation de la dose de voriconazole peut se révéler nécessaire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des informations limitées sont disponibles sur l'utilisation de la flucloxacilline pendant la grossesse. Des études animales sur la flucloxacilline n'ont montré aucun effet tératogène. La flucloxacilline ne doit être

utilisée pendant la grossesse que si les avantages potentiels surpassent les risques potentiels associés au traitement.

Allaitement

La flucloxacilline peut être administrée pendant la période de lactation. Des traces de pénicilline peuvent être trouvées dans le lait maternel, ce qui peut entraîner des réactions d'hypersensibilité (p. ex. des éruptions cutanées) chez le nouveau-né allaité ou des altérations aiguës de la flore intestinale du nouveau-né, entraînant une diarrhée.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité humaine, mais les données disponibles sur les animaux ne révèlent aucun risque identifiable.

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

Aucun connu

4.8. Effets indésirables

La convention suivante a été utilisée pour classer les effets indésirables :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classes de systèmes d'organes	Fréquence					
	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	<i>Très rare</i>	<i>Indéterminée</i>
Affections hématologiques et du système lymphatique					Neutropénie (y compris agranulocytose) ¹ , thrombocytopénie, éosinophilie, anémie hémolytique	
Affections du système immunitaire					choc anaphylactique (exceptionnel par voie orale) (voir rubrique 4.4), œdème	

Classes de systèmes d'organes	Fréquence					
	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	<i>Très rare</i>	<i>Indéterminée</i>
					angioneurotique ²	
Troubles du métabolisme et de la nutrition					acidose métabolique à trou anionique élevé ⁹	Hypokaliémie
Affections du système nerveux					Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, des anomalies neurologiques et des convulsions peuvent survenir en cas de doses intraveineuses élevées.	
Affections gastro-intestinales		troubles gastro-intestinaux mineurs ³			colite pseudomembraneuse ⁴	
Affections hépatobiliaires					Hépatite et ictère cholestatique (voir rubrique 4.4) ⁵ , Altérations dans les résultats des tests biologiques évaluant fonction hépatique ⁶	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			éruption cutanée, urticaire et purpura ³		erythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique	pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4)

Classes de systèmes d'organes	Fréquence					
	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	<i>Très rare</i>	<i>Indéterminée</i>
					toxique	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif					arthralgie ⁷ , myalgie ⁷	
Affections du rein et des voies urinaires					néphrite interstitielle ⁸	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					fièvre qui se développe parfois plus de 48 heures après début du traitement.	phlébite

1 Ces événements sont réversibles quand le traitement est interrompu.

2 En cas d'une réaction d'hypersensibilité, le traitement doit être arrêté.

3 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.

4 Si une colite pseudomembraneuse se développe, le traitement à la flucloxacilline doit être interrompu et un traitement approprié doit être mis en place, par exemple la vancomycine par voie orale.

5 L'hépatite et la jaunisse cholestatique peuvent se présenter jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

Dans certains cas, le cours a été prolongé et a duré plusieurs mois. Les événements hépatiques peuvent être graves, et dans de très rares cas, des décès ont été signalés. La majorité des rapports de décès concernaient des patients de plus de 50 ans et des patients souffrant d'une maladie sous-jacente grave.

Il est prouvé que le risque de lésions hépatiques induites par la flucloxacilline a été augmenté chez les personnes porteuses de l'allèle HLA-B* 5701. Malgré cette forte corrélation, seul 1 porteur sur 500 à 1000 développera des lésions hépatiques. Par conséquent, la valeur prédictive positive du test de l'allèle HLA-B *5701 de l'atteinte hépatique est très faible (0,12 %) et le test de routine de cet allèle n'est pas recommandé.

6 Réversible lorsque le traitement est arrêté.

7 Se développe parfois plus de 48 heures après le début du traitement.

8. Cette mesure est réversible lorsque le traitement est arrêté.

9 Expérience post-commercialisation : très rares cas d'acidose métabolique à déficit anionique élevé, lorsque la flucloxacilline est utilisée en concomitance avec le paracétamol, généralement en présence de facteurs de risque (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 l'

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be.

4.9. Surdosage

Des symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhée sont probables, ce qui peut entraîner une perturbation des liquides et des électrolytes, et ils doivent être traités de façon symptomatique.

En cas de troubles neurologiques avec convulsions, un traitement symptomatique est indispensable (hydratation et diazépam).

La flucloxacilline ne peut pas être éliminée de la circulation sanguine par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Pénicillines résistantes aux bêta-lactamases, code ATC : J01CF05

La flucloxacilline est une pénicilline semi-synthétique (groupe des antibiotiques β -lactames ; isoxazolylpénicilline) 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 isoxazolylpénicillines (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 bêta-lactamase avec d'autres pénicillines et des céphalosporines. Les staphylocoques résistants à la méthicilline ont généralement une faible sensibilité à tous les antibiotiques à bêta-lactamase.

Microbiologie

La flucloxacilline est active contre les souches positives et négatives de *Staphylococcus aureus* et d'autres cocci Gram positifs aérobies, à l'exception d'*Enterococcus faecalis*. Les bacilles à Gram négatif ou les bactéries anaérobies sont modérément à totalement résistants. Les entérobactéries sont totalement résistantes à la flucloxacilline et au staphylocoque résistant à la méthicilline.

Valeurs critiques

Les valeurs critiques EUCAST, V10.0 (en vigueur depuis le 01-01-2020) sont les suivants:

Micro-organisme(s)	CMI ₅₀ (mg/l)
Staphylococcus spp.	Note ¹⁾
Staphylococcus spp. (Groupes A, C et G)	Note ²⁾

¹⁾ La plupart des staphylocoques sont producteurs de pénicillinase et certains sont résistants à la méthicilline. Ces deux mécanismes les rendent résistants à la benzylpénicilline, à la phénoxyéthylpénicilline, à l'ampicilline, à l'amoxicilline, à la pipéracilline et à la ticarcilline. Les staphylocoques qui sont sensibles à la benzylpénicilline et à la céfoxitine peuvent être signalés comme sensibles à toutes les pénicillines. Les staphylocoques résistants à la benzylpénicilline mais sensibles à la céfoxitine sont sensibles aux inhibiteurs de β -lactamase, aux isoxazolylpénicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline et flucloxacilline) et à la nafcilline. Pour les agents administrés par voie orale, il faut veiller à obtenir une exposition adéquate au site de l'infection. Le staphylocoque résistant à la céfoxitine est résistant à toutes les pénicillines.

²⁾ La sensibilité des streptocoques des groupes A, B, C et G aux pénicillines doit être dérivée de la sensibilité des benzylpénicillines, à l'exclusion de la phénoxyéthylpénicilline et des isoxazolylpénicillines, aux streptocoques du groupe B.

Risque de lésions hépatiques

Selon certaines indications, le risque d'atteinte hépatique induite par la flucloxacilline augmente chez les sujets porteurs de l'allèle HLA-B* 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

Après l'administration intramusculaire de 500 mg de flucloxacilline, les concentrations plasmatiques maximales de 16 µg/ml sont atteintes après 30 minutes.

Après une perfusion de 20 minutes de 2 g de flucloxacilline, des concentrations plasmatiques d'environ 244 µg/ml ± 34,7 µg/ml sont atteintes 15 minutes après le début de la perfusion. Les concentrations plasmatiques maximales dépendent de la durée et de la vitesse de la perfusion.

Distribution

Liaison aux protéines : Le taux de liaison aux protéines sériques est de 95 %. La flucloxacilline diffuse bien dans la plupart des tissus.

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.

Biotransformation

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

Élimination

L'excrétion s'effectue principalement par les reins. Soixante-cinq pour cent de la dose administrée par voie orale est récupérée sous forme active non altérée dans l'urine dans les 8 heures. Une petite quantité de la dose administrée est excrétée dans la bile. L'excrétion de la flucloxacilline est plus lente chez les patients présentant des troubles rénaux.

Population pédiatrique

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). Les nourrissons très jeunes (< 6 mois) atteignent des concentrations plasmatiques de flucloxacilline plus élevées que les enfants plus âgés, lorsqu'ils reçoivent la même dose.

Patients présentant des pathologies rénales sévères

Chez les patients présentant des insuffisances rénales 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 l'insuffisance rénale est sévère et s'accompagne d'une clairance de la créatinine < 10 ml/min (voir rubrique 4.2).

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 précliniques

On ne dispose pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur qui soient complémentaires et ne figurent pas déjà dans d'autres rubriques du résumé des caractéristiques du produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Aucun.

6.2. Incompatibilités

Flucloxacilline Fresenius Kabi 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 Flucloxacilline Fresenius Kabi 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.

Ce médicament ne peut pas être mélangé avec d'autres médicaments que ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Durée de conservation du médicament dans son emballage d'origine avant ouverture :
2 ans

Durée de conservation après la première ouverture :
Le médicament doit être utilisé immédiatement après sa première ouverture.

Durée de conservation après reconstitution :
Le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution.

La stabilité chimique et physique en service du produit reconstitué ou dilué davantage a été démontrée pendant 2 heures à 20-25 °C et pendant 24 heures à 2-8 °C.

Du point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture/de dilution évite le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser les durées indiquées ci-dessus pour la stabilité chimique et physique. Pour la reconstitution de Flucloxacilline Fresenius Kabi solution pour injection/perfusion, voir rubrique 6.6.

6.4. Précautions particulières de conservation

A usage unique seulement. Jeter toute solution inutilisée.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament ouvert/reconstitué, voir rubrique 6.6.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flucloxacilline Fresenius Kabi 250 mg poudre pour solution pour injection/perfusion et Flucloxacilline Fresenius Kabi 500 mg poudre pour solution pour injection/perfusion :

Flacon en verre de type II de 10 ml fermé par un bouchon en halobutyle et un capuchon flip-off en aluminium/plastique jaune (250 mg) ou vert (500 mg).

Flucloxacilline Fresenius Kabi 1000 mg poudre pour solution pour injection/perfusion :

Flacon de verre de type II de 20 ml fermé par un bouchon en halobutyle et un capuchon flip-off en aluminium/plastique bleu.

Flucloxacilline Fresenius Kabi 2000 mg poudre pour solution pour injection/perfusion :

Flacon de verre de type II de 50 ml fermé par un bouchon en halobutyle et un capuchon flip-off en aluminium/plastique rouge.

Présentations :

250 mg et 500 mg : emballages de 10 ou 50 flacons de 10 ml.

1000 mg : emballages de 10 ou 50 flacons de 20 ml.

2000 mg : emballages de 10 ou 50 flacons de 50 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et autres instructions

A utiliser immédiatement après ouverture et n'utiliser que des emballages non endommagés. A usage unique seulement. Ne pas utiliser si le flacon est endommagé ou cassé.

Flucloxacilline Fresenius Kabi 250 mg poudre pour solution pour injection/perfusion et Flucloxacilline Fresenius Kabi 500 mg poudre pour solution pour injection/perfusion peut être ajouté aux liquides de perfusion pour reconstitution suivants :

- Eau pour injections
- Chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)
- Glucose 50 mg/ml (5 %)
- Chlorhydrate de lidocaïne 5 mg/ml (0,5 %)

Flucloxacilline Fresenius Kabi 1000 mg poudre pour solution pour injection/perfusion et Flucloxacilline Fresenius Kabi 2000 mg poudre pour solution pour injection/perfusion peut être ajouté aux liquides de perfusion pour reconstitution suivants :

- Eau pour injections
- Chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)
- Glucose 50 mg/ml (5 %)
- Chlorhydrate de lidocaïne 5 mg/ml (0,5 %)
- Chlorhydrate de lidocaïne 10 mg/ml (1,0 %)

Instruction pour reconstitution

Voie d'administration	Dosage [mg]	Liquides de perfusion/ solvents	Volume à ajouter [ml]	Volume approximative disponible par flacon (ml)	Concentration approximative de flucloxacilline par flacon (mg/ml)
intramusculaire	250	Eau pour injections	1,5	1,6	155
		Chlorure de sodium 0,9%	1,5	1,7	145
		Chlorhydrate de lidocaïne 0,5%			
	500	Eau pour injections	2	2,2	225
		Chlorure de sodium 0,9%	2	2,3	215
		Chlorhydrate de lidocaïne 0,5%			
	1000	Eau pour injections	3	3,6	280
		Chlorure de sodium 0,9%			
		Chlorhydrate de lidocaïne 0,5%	3	3,7	270
		Chlorhydrate de lidocaïne 1,0%			
	2000	Eau pour injections	4	5,2	385
		Chlorure de sodium 0,9%	4	5,3	375
		Chlorhydrate de lidocaïne 0,5%	4	5,4	370
		Chlorhydrate de lidocaïne 1,0%	4	5,2	385
intraveineuse	250	Eau pour injections	5	5,1	50
		Chlorure de sodium 0,9%			
		Glucose 5%			
	500	Eau pour injections	10	10,3	50
		Chlorure de sodium 0,9%			
		Glucose 5%			
	1000	Eau pour injections	20	21	45
		Chlorure de sodium 0,9%	20	20,5	50
		Glucose 5%			
	2000	Eau pour injections	40	41	50
		Chlorure de sodium 0,9%			

		Glucose 5%			
intrapleurale	250	Eau pour injections	5	5,1	50
		Chlorure de sodium 0,9%			
		Eau pour injections	10	10,2	25
		Chlorure de sodium 0,9%			
	500	Eau pour injections	5	5,4	95
		Chlorure de sodium 0,9%			
		Eau pour injections	10	10,3	50
		Chlorure de sodium 0,9%			
Intra-articulaire	250	Eau pour injections	5	5,1	50
		Chlorure de sodium 0,9%			
	500	Eau pour injections	5	5,4	95
		Chlorure de sodium 0,9%			

Flucloxacilline Fresenius Kabi 250 mg poudre pour solution pour injection/perfusion et Flucloxacilline Fresenius Kabi 500 mg poudre pour solution pour injection/perfusion

La solution reconstitué peut être dilué avec :

- Eau pour injections
- Chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)
- Glucose 50 mg/ml (5 %)

Flucloxacilline Fresenius Kabi 1000 mg poudre pour solution pour injection/perfusion et Flucloxacilline Fresenius Kabi 2000 mg poudre pour solution pour injection/perfusion

La reconstitution peut être dilué avec :

- Eau pour injections
- Chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)
- Glucose 50 mg/ml (5 %)
- Chlorhydrate de lidocaïne 5 mg/ml (0,5 %)

La compatibilité de la flucloxacilline avec des diluants autres que ceux décrits ci-dessus ou dans la rubrique 6.2 est inconnue.

La solution reconstituée doit être inspectée visuellement et ne doit pas être utilisée en présence d'opalescence, de particules visibles ou de précipitations.

Si des précipitations sont observées après la reconstitution, il faut bien agiter avant l'utilisation.

Toute solution antibiotique résiduelle ainsi que tous les matériaux qui ont été utilisés pour l'administration doivent être éliminés conformément à la réglementation locale en vigueur.

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

Fresenius Kabi nv/sa
Brandekensweg 9
B-2627 Schelle

8. NUMERO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Flucloxacilline Fresenius Kabi 250 mg poudre pour solution pour injection/perfusion	BE573724
Flucloxacilline Fresenius Kabi 500 mg poudre pour solution pour injection/perfusion	BE573733
Flucloxacilline Fresenius Kabi 1000 mg poudre pour solution pour injection/perfusion	BE573742
Flucloxacilline Fresenius Kabi 2000 mg poudre pour solution pour injection/perfusion	BE573751

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

Date de première autorisation : 03/09/2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 05/2023.

Date d'approbation du texte : 06/2023.