

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLOXAPEN 250 mg poudre pour solution injectable/
pour perfusion
FLOXAPEN 500 mg poudre pour solution injectable/
pour perfusion
FLOXAPEN 1 g poudre pour solution injectable/
pour perfusion
FLOXAPEN 2 g poudre pour solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La poudre pour solution injectable contient 250 mg ou 500 mg ou 1 g ou 2 g de flucloxacilline sous forme de flucloxacilline sodique monohydratée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

Poudre pour solution injectable/pour perfusion

Poudre blanche à blanc-cassé pour solution injectable ou pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

- infections de la peau (furonculose, anthrax, abcès, impétigo), des tissus mous et sous-cutanés (phlegmons, cellulite, lymphangite),
- infections des plaies traumatiques et chirurgicales et des brûlures,
- infections de l'os (arthrite, ostéite, ostéomyélite, spondylodiscite),
- infections de l'oreille externe (otite externe),
- infections des voies respiratoires inférieures (abcès pulmonaire, pneumonie, bronchopneumonie, pleurésie),
- endocardite,
- septicémie.

FLOXAPEN est efficace pour le traitement des infections à streptocoques A β -hémolytiques, telles que les angines et l'érysipèle, ainsi que lors de brûlures infectées ; toutefois, la pénicilline (G ou V) constitue le premier choix pour ce traitement. FLOXAPEN n'est pas indiqué pour la prévention du rhumatisme articulaire aigu.

FLOXAPEN est indiqué en prophylaxie de la chirurgie cardiovasculaire (prothèses valvulaires et vasculaires) et de la chirurgie orthopédique (arthroplastie, ostéosynthèse et arthrotomie), étant donné que les staphylocoques sont les principaux agents pathogènes potentiels lors de ces actes chirurgicaux.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Un test bactériologique destiné à identifier le germe responsable et sa sensibilité aux isoxazolympénicillines doit être envisagé et, si nécessaire, le traitement sera adapté une fois les résultats connus.

Posologie

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

Posologie journalière totale : 1 à 6 g par jour, à répartir en 3 à 6 administrations par injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose de 1 g doit être répartie en 4 administrations.

En cas d'infections graves : jusqu'à 8 g par jour, en 3 ou 4 perfusions rapides (20 à 30 minutes). Aucune perfusion ne doit dépasser 2 g.

En cas d'endocardite ou de septicémie provoquée par des staphylocoques, une administration parentérale est justifiée.

En cas d'infections dues à des streptocoques A β -hémolytiques, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 10 jours.

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

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

Enfants de moins de 12 ans

La posologie doit être adaptée à chaque cas particulier et varie de 25 à 50 mg/kg/24 heures, à répartir équitablement en 3 à 4 administrations par injection intramusculaire ou intraveineuse. En cas d'infection grave : jusqu'à 100 mg/kg/24 heures à répartir en 3 à 4 administrations.

Une injection bolus ou une perfusion unique ne peut jamais contenir plus de 33 mg/kg en une fois.

Les enfants âgés de 10 à 14 ans reçoivent généralement une posologie journalière variant de 1,5 g à 2 g, et les enfants âgés de 6 à 10 ans reçoivent 0,75 g à 1,5 g, à répartir équitablement en 3 à 4 administrations.

Bébés prématurés, nouveau-nés, nourrissons et bébés

Pour le traitement de cette population, les formes pharmaceutiques/dosages suivants peuvent probablement mieux convenir : 250 mg, 500 mg ou 1 g de poudre pour solution injectable.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'excrétion de flucloxacilline est ralentie. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min), une diminution de la dose ou un allongement de l'intervalle posologique doit être envisagé. La posologie maximale recommandée pour les adultes est de 1 g toutes les 8-12 heures. Chez le patient anurique, la posologie maximale est de 1 g toutes les 12 heures.

Comme la flucloxacilline n'est pas significativement éliminée par la dialyse, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pendant ou après une dialyse.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, aucune réduction de la dose n'est nécessaire.

Mode d'administration

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

FLOXAPEN est administré par injection intraveineuse ou intramusculaire ou en perfusion.
Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Voie d'administration	Solvant		Stabilité de la solution à température ambiante
	Volume	Type	
I.M. FLOXAPEN 250 mg FLOXAPEN 500 mg FLOXAPEN 1 g FLOXAPEN 2 g	1 ml 2 ml 4 ml (ampoule) 4 ml	Eau pour injection Solution de lidocaïne à 1 %	utiliser immédiatement après reconstitution
I.V. FLOXAPEN 250 mg FLOXAPEN 500 mg FLOXAPEN 1 g FLOXAPEN 2 g	5 ml 5 ml 20 ml 40 ml	Eau pour injection Chlorure de sodium à 0,9 %	2 heures (24 heures au réfrigérateur)
PERFUSION I.V. FLOXAPEN 250 mg FLOXAPEN 500 mg FLOXAPEN 1 g FLOXAPEN 2 g	Volume correspondant à une concentration de 1 %	Eau pour injection Chlorure de sodium à 0,9 % Glucose à 5 % Chlorure de sodium à 0,18 % + Glucose à 4 %	1 heure ¹ (24 heures au réfrigérateur)
		Solution Hartmann	utiliser immédiatement après reconstitution
Ne pas administrer plus de 2 g (adultes) ou plus de 33 mg/kg (enfants) en une fois par voie parentérale. ¹ Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.			

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

FLOXAPEN ne doit pas être administré à des patients ayant, ou ayant eu antérieurement, une hypersensibilité aux antibiotiques β -lactames (p. ex. pénicillines et céphalosporines).

FLOXAPEN 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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

parentérale surtout, la prudence est de rigueur chez les patients ayant des d'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. 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 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.

FLOXAPEN 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.

Les formes de FLOXAPEN contiennent 2,2 mEq de sodium par gramme.

Chaque flacon d'injection de 250 mg de poudre pour solution injectable contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Chaque flacon d'injection de 500 mg de poudre pour solution injectable contient 1,1 mmol (25 mg) de sodium, ce qui équivaut à 1 ;25% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Ceci doit être pris en compte si le patient suit un régime sans sodium.

Chaque flacon d'injection de 1 g de poudre pour solution injectable contient 2,2 mmol (50 mg) de sodium, ce qui équivaut à 2,5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. A prendre en compte si le patient suit un régime sans sodium.

Chaque flacon d'injection de 2 g de poudre pour solution injectable/pour perfusion contient 4,4 mmol de sodium (102 mg), ce qui équivaut à 5,1% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. A prendre en compte si le patient suit un régime pauvre en sodium.

FLOXAPEN est considéré comme riche en sodium. Cela doit être particulièrement pris en compte chez les personnes suivant un régime pauvre en sel.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

La dose quotidienne maximale de ce produit est égale à 30,36% de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé par le WHO.

L'apparition d'une colite pseudomembraneuse est possible.

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 la co-administration de flucloxacilline et de paracétamol, une surveillance étroite des patients est recommandée afin de détecter l'apparition de troubles de l'équilibre acido-basique, à savoir l'AMTAE. Celle-ci comprend la recherche d'acide L-pyroglutamique dans les urines.

Si le traitement par flucloxacilline est poursuivi après l'arrêt du paracétamol, il est conseillé de s'assurer de l'absence de signe d'AMTAE, car il est possible que la flucloxacilline maintienne le tableau clinique de l'AMTAE (voir la rubrique 4.5).

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

Comme c'est le cas pour toute autre pénicilline, il est recommandé de ne pas associer FLOXAPEN 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 FLOXAPEN.

La prudence est conseillée lors de l'administration de flucloxacilline et de paracétamol de façon concomitante, car leur prise simultanée a été associée à l'acidose métabolique à trou anionique élevé, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque. (voir la rubrique 4.4).

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

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 (voir rubrique 3). FLOXAPEN 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 FLOXAPEN 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

Il n'y a pas de données connues sur l'effet de ce médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

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 ($< 1/10\ 000$).
Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 du métabolisme et de la nutrition

Expérience après commercialisation: cas très rares d'acidose métabolique à trou anionique élevé rapportés lors de l'utilisation de flucloxacilline et paracétamol de façon concomitante, généralement en présence de facteurs de risque (voir la rubrique 4.4).

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Fréquence indéterminée: Hypokaliémie

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. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

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

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

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

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 résistant à la méthicilline ont généralement une faible sensibilité à tous les antibiotiques à bêta-lactamase.

Microbiologie

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

productrices de bêta-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 est administré par voie parentérale.

Après administration par voie 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
500 – voie intramusculaire	16,0	16,5	13,0	5,0	<1,0

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 :

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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.

Elimination

L'excrétion s'effectue principalement par les reins. 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 (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

FLOXAPEN 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 FLOXAPEN 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 énumérés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Produit non ouvert : 3 ans.

Solutions reconstituées/diluées : La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 1 heure à température ambiante contrôlée 20-25°C ou pendant 24 heures à 2-8°C.

- Intramusculaire : Reconstitution avec de l'eau pour injection.

- Injection intraveineuse : Reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, du chlorure de sodium à 0,9 %, du glucose à 5 % ou du chlorure de sodium à 0,18 % avec du glucose à 4 %.

- Perfusion intraveineuse : Avec de l'eau pour préparations injectables, du chlorure de sodium à 0,9 %, du glucose à 5 % ou du chlorure de sodium à 0,18 % avec du glucose à 4 % sur la plage de concentration de 5 mg/ml à 40 mg/ml.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution exclut le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de stockage avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser les durées indiquées ci-dessus pour la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation.

6.4. Précautions particulières de conservation

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

FLOXAPEN 250 mg, 500 mg & 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion :
À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

FLOXAPEN 2 g poudre pour solution injectable/pour perfusion :
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour usage unique seulement. Jeter toute solution inutilisée.

Reconstitution de la solution: Voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre pour solution injectable/ pour perfusion à 250 mg et 500 mg

Flacon d'injection de type III en verre incolore transparent, de 10 ml, 20 mm fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle de 20 mm et une bague en aluminium avec capuchon de type « flip-off ». Les flacons d'injection sont fournis dans une boîte en carton contenant 10 flacons d'injection.

Poudre pour solution injectable/ pour perfusion à 1 g

Flacon d'injection de type III en verre incolore transparent, de 20 ml, 20 mm fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle de 20 mm et une bague en aluminium avec capuchon de type « flip-off ». Les flacons d'injection sont fournis dans une boîte en carton contenant 10 flacons d'injection.

Poudre pour solution injectable/pour perfusion à 2 g

Flacon d'injection de type I en verre incolore transparent, de 50 ml, 32 mm fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle de 32 mm et une bague en aluminium avec capuchon de type « flip-off ». Les flacons d'injection sont fournis dans une boîte en carton contenant 1 flacon ou 10 flacons d'injection.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et autres instructions

Intramusculaire

Ajouter 1 ml d'eau pour injection à un flacon d'injection de 250 mg.
Ajouter 2 ml d'eau pour injection à un flacon d'injection de 500 mg.
Ajouter 4 ml d'eau pour injection à un flacon d'injection de 1g.
Ajouter 4 ml d'eau pour injection à un flacon d'injection de 2 g.

Intraveineuse

FLOXAPEN peut être ajouté aux diluants suivants :
eau pour injection,
chlorure de sodium 0,9%,
glucose 5%,
chlorure de sodium 0,18% avec glucose 4%

Pour l'injection intraveineuse :

Dissoudre 250 mg dans 5 ml de diluant. Dissoudre 500 mg dans 5 ml de diluant. Dissoudre 1 g dans 20 ml de diluant.
Dissoudre 2 g dans 40 ml de diluant.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Administrer par injection intraveineuse lente.

Pour la perfusion intraveineuse : FLOXAPEN peut également être ajouté lentement via des fluides de perfusion ou injecté, dilué de manière appropriée sur la plage de concentration de 5 mg/ml à 40 mg/ml en utilisant les diluants indiqués dans le tube compte-gouttes.

Aspect de la solution

Solution limpide, incolore ou jaune délavé, exempte de particules.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Eugia Pharma (Malte) Limited, Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1914 Malte

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

FLOXAPEN 250 mg poudre pour solution injectable/ pour perfusion	BE080543
FLOXAPEN 500 mg poudre pour solution injectable/ pour perfusion	BE080552
FLOXAPEN 1 g poudre pour solution injectable/ pour perfusion	BE483671
FLOXAPEN 2 g poudre pour solution injectable/pour perfusion	BE517777

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

A. Date de première autorisation :

FLOXAPEN 250 mg poudre pour solution injectable/ pour perfusion	7 mai 1973
FLOXAPEN 500 mg poudre pour solution injectable/ pour perfusion	7 mai 1973
FLOXAPEN 1 g poudre pour solution injectable/ pour perfusion	9 décembre 2015
FLOXAPEN 2 g poudre pour solution injectable/pour perfusion	13-novembre-2017

B. Date de dernier renouvellement : 18/09/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 05/2024

Date d'approbation : 05/2024