

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLOXAPEN 500 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Les gélules contiennent 544.0 mg de flucloxacilline sodique monohydraté , équivalent à 500 mg de flucloxacilline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules en gélatine de couleur noire/brune, de dimension 0+, avec impression « 500 », qui contiennent une poudre ou un amas blanc à blanc-cassé.

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 isoxazolylpénicillines 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 voie orale. La dose

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

de 1 g doit être répartie en 4 administrations.
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 voie orale. En cas d'infection grave : jusqu'à 100 mg/kg/24 heures à répartir en 3 à 4 administrations.

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.

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

FLOXAPEN est administré par voie orale

FLOXAPEN gélule doit être pris au moins une heure avant ou deux heures après les repas.
Le gélule doit être pris avec un grand verre d'eau (250 ml) afin de réduire le risque de douleur œsophagienne (voir section 4.8).
Les patients ne doivent pas s'allonger directement après avoir pris FLOXAPEN.

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 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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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.

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. Ce médicament contient 25 mg (1,1 mmol) de sodium par gélule à 500 mg, ce qui équivaut à 1,25 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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-pyroglytamique 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 (> 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 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 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.

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) : Douleur œsophagienne et événements liés *

* œsophagite, brûlure œsophagienne, irritation de la gorge, douleur oropharyngée ou douleur buccale

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).

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) : 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 le système national de déclaration :

Belgique

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

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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

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 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 orale.

Après administration orale, 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

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.

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.

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. 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 (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

Stéarate de magnésium – gélatine – dioxyde de titane (E171) – oxyde de fer rouge (E172) – oxyde de fer jaune (E172) – oxyde de fer noir (E172) - eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

non applicable

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 16 ou 32 gélules et emballage hospitalier de 100 gélules conditionnées en plaquettes en PVC/PE/PVdC-Aluminium dans un sachet à triple plastification.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et autres instructions

Non applicable

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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

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

BE:

FLOXAPEN 500 mg gélules : BE080464

LU :

FLOXAPEN 500 mg gélules : 2003117756

- 1*16 gélules ss blist.: 0193801
- 1*32 gélules ss blist.: 0922301
- 1*100 gélules ss blist.: 0208142

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

A. Date de première autorisation :
FLOXAPEN 500 mg gélules

29 juin 1972

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 11/2023
Date d'approbation : 12/2023