

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Flucloxacilline Noridem 500 mg poudre pour solution pour injection/pour perfusion  
Flucloxacilline Noridem 1000 mg poudre pour solution pour injection/pour perfusion  
Flucloxacilline Noridem 2000 mg poudre pour solution pour injection/pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flucloxacilline Noridem 500 mg poudre pour solution pour injection/pour perfusion:  
Chaque flacon contient 500 mg de flucloxacilline sous forme de flucloxacilline sodique.  
Flucloxacilline Noridem 1000 mg poudre pour solution pour injection/pour perfusion:  
Chaque flacon contient 1000 mg de flucloxacilline sous forme de flucloxacilline sodique.  
Flucloxacilline Noridem 2000 mg poudre pour solution pour injection/pour perfusion:  
Chaque flacon contient 2000 mg de flucloxacilline sous forme de flucloxacilline sodique.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour injection/pour perfusion

Une fine poudre cristalline blanche ou presque blanche.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Flucloxacilline Noridem est indiquée dans tous les groupes d'âge 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 1000 mg à 4000 mg, administrée en trois ou quatre doses séparées, par injection intraveineuse ou intramusculaire.

En cas d'infections graves: jusqu'à 8000 mg par jour, administré en quatre perfusions (pendant 20 à 30 minutes). Aucune injection ou perfusion de bolus unique ne doit dépasser 2000 mg.

La dose maximale de 12000 mg par jour ne peut pas être dépassée.

*En prophylaxie chirurgicale:* 2000 mg 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: 2000 mg de flucloxacilline toutes les 6 heures, passant à 2000 mg 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 doses séparées. 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 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 1000 mg toutes les 8 à 12 heures (chez les patients anuriques, la dose maximale est de 1000 mg toutes les 12 heures).

Comme Flucloxacilline Noridem 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.

Flucloxacilline Noridem 500 mg poudre pour solution pour injection/pour perfusion: intramusculaire, intraveineuse, intrapleurale et intra-articulaire.

Flucloxacilline Noridem 1000 mg poudre pour solution pour injection/pour perfusion: intraveineuse, intramusculaire.

Flucloxacilline Noridem 2000 mg poudre pour solution pour injection/pour perfusion intraveineuse, intramusculaire

Une injection/perfusion intraveineuse doit être effectuée lentement.

Pour les instructions de reconstitution/dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active.
- Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux antibiotiques bêta-lactamines (par exemple, pénicillines, céphalosporines).
- Patients ayant des antécédents de jaunisse/dysfonctionnement hépatique associé à la flucloxacilline.
- Administration oculaire ou sous-conjonctivale.
- 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  $\beta$ -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  $\beta$ -lactames. Bien que l'anaphylaxie soit plus fréquente après un traitement parentéral, elle s'est produite chez des patients sous traitement oral. Ces réactions se produisent plus fréquemment chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité aux antibiotiques  $\beta$ -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 de la numération sanguine, 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.).

#### Sodium

Flucloxacilline Noridem 500 mg poudre pour solution pour injection/pour perfusion: Ce médicament contient jusqu'à 25,32 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,2% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Flucloxacilline Noridem 1000 mg poudre pour solution pour injection/pour perfusion: Ce médicament contient jusqu'à 50,64 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Flucloxacilline Noridem 2000 mg poudre pour solution pour injection/pour perfusion: Ce médicament contient jusqu'à 101,23 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Flucloxacilline Noridem est considéré comme riche en sodium. Cela doit être pris en considération si le patient suit un régime pauvre en sel.

La dose journalière maximale de ce produit est équivalente à 30,38% de la dose journalière maximale recommandée par l'OMS pour un adulte.

#### **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 sulfinpyrazone 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.

Dans de rares cas, un rapport international normalisé (INR) altéré (généralement diminué) a été décrit chez des patients prenant de la warfarine après le début du traitement par la flucloxacilline. Par conséquent, par mesure de précaution, il est recommandé de surveiller le temps de prothrombine ou INR au début, pendant et après la fin du traitement par flucloxacilline.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Des informations limitées sont disponibles sur l'utilisation de la flucloxacilline chez les femmes enceintes. Des études animales sur la flucloxacilline n'ont montré aucun effet tératogène. Flucloxacilline Noridem ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les avantages potentiels surpassent les risques potentiels associés au traitement.

##### Allaitement

Pendant l'allaitement, des quantités traçables de pénicilline peuvent être détectées dans le lait maternel. La flucloxacilline peut être maintenue pendant l'allaitement. À l'exception du risque possible de réactions d'hypersensibilité chez les nouveau-nés allaités ou de modifications aiguës de la flore intestinale, entraînant une diarrhée ou une candidose, il n'y a pas d'autres effets nocifs pour le bébé.

##### Fertilité

Il n'existe pas de données disponibles sur la fertilité chez l'homme ou l'animal.

#### **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).

Sauf indication contraire, la fréquence des effets indésirables a été calculée à partir de plus de 30 ans de rapports post-commercialisation.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>					Neutropénie (y compris agranulocytose) <sup>1</sup> , thrombocytopénie <sup>1</sup> , éosinophilie, anémie hémolytique	
<b>Affections du système immunitaire</b>					choc anaphylactique (exceptionnel par voie orale) (voir rubrique 4.4), oedème angioneurotique <sup>2</sup>	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>					acidose métabolique à trou anionique élevé <sup>9</sup>	Hypokaliémie
<b>Affections du système nerveux</b>					Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, des anomalies neurologiques et des convulsions peuvent survenir en cas de doses intraveineuses élevées.	
<b>Affections gastrointestinales</b>		troubles gastro-intestinaux mineurs <sup>3</sup>			colite pseudomembraneuse <sup>4</sup>	
<b>Affections hépatobiliaires</b>					hépatite, ictère cholestatique (voir rubrique 4.4) <sup>5</sup> , altérations dans les	

					résultats des tests biologiques évaluant fonction hépatique <sup>6</sup>	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			éruption cutanée, urticaire et purpura <sup>3</sup>		erythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique	pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>					arthralgie <sup>7</sup> , myalgie <sup>7</sup>	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>					néphrite interstitielle <sup>8</sup>	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>					fièvre qui se développe parfois plus de 48 heures après début du traitement.	phlébite

<sup>1</sup> Ces événements sont réversibles quand le traitement est interrompu.

<sup>2</sup> En cas d'une réaction d'hypersensibilité, le traitement doit être arrêté.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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 >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 1,000 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.

<sup>6</sup> Réversible lorsque le traitement est arrêté.

<sup>7</sup> Se développe parfois plus de 48 heures après le début du traitement.

<sup>8</sup> Cette mesure est réversible lorsque le traitement est arrêté.

<sup>9</sup> 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 le système national de déclaration :. 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, 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: antibactériens à usage systémique; pénicillines résistantes aux bêta-lactamases, code ATC: J01CF05.

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

#### Activité antimicrobienne

La flucloxacilline est active contre les souches bêta-lactamases positives et négatives de *Staphylococcus aureus* et d'autres cocci aérobies à Gram positif, à l'exception d'*Enterococcus faecalis*. Les bacilles ou anaérobies à Gram négatif sont modérément à totalement résistants. Les entérobactéries sont entièrement résistantes à la flucloxacilline ainsi qu'aux staphylocoques résistants à la méthicilline.

#### Points d'arrêt

Les critères d'interprétation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité Européen sur les Antibiogrammes (EUCAST) pour la flucloxacilline et sont énumérés ci-dessous: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx).

### Risque de lésions hépatiques

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 1,000 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.

## **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 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 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 à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

Utiliser immédiatement après la première ouverture.

#### Après reconstitution:

#### *Utilisation intramusculaire*

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour:

- 4 heures à 23-27°C à la lumière artificielle lorsqu'il est reconstitué avec de l'eau pour injection et une solution de lidocaïne à 1% p/v.
- 24 heures à 2-8°C à l'abri de la lumière lorsqu'il est reconstitué avec de l'eau pour injection et une solution de lidocaïne à 1% p/v.

#### *Utilisation intraveineuse*

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour:

- 4 heures à 23-27°C à la lumière artificielle lorsqu'il est reconstitué avec de l'eau pour injection et une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).
- 24 heures à 2-8 °C à l'abri de la lumière lorsqu'il est reconstitué avec de l'eau pour injection et une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).

#### *Perfusion intraveineuse*

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour:

- 2 heures à 23-27 °C sous lumière artificielle lorsqu'il est reconstitué avec de l'eau pour injection, une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), une solution de glucose à 5% p/v ou une solution injectable de chlorure de sodium à 1,8 mg/ml (0,18%) avec une solution de glucose à 4% p/v.
- 24 heures à une température de 2 à 8 °C à l'abri de la lumière lorsqu'il est reconstitué avec de l'eau pour injection, une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), une solution de glucose à 5% p/v ou une solution injectable de chlorure de sodium à 1,8 mg/ml (0,18%) avec une solution de glucose à 4% p/v.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non

immédiate, le durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température de 2 à 8 °C, à moins que la reconstitution/dilution n'ait eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

*Reconstitution à l'aide de la solution Hartmann:*

- à 23-27°C: utiliser immédiatement
- à 2-8°C: 2 heures à l'abri de la lumière.

#### 6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions de conservation particulières.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution/dilution, voir la rubrique 6.3.

#### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

##### **Flucloxacilline Noridem 500 mg poudre pour solution pour injection/pour perfusion:**

Flacon en verre transparent de type III de 20 ml fermé par des bouchons en chlorobutyle et des capuchons en aluminium, avec capuchon rabattable en plastique blanc.

##### **Flucloxacilline Noridem 1000 mg poudre pour solution pour injection/pour perfusion:**

Flacon en verre transparent de type III de 20 ml fermé par des bouchons en chlorobutyle et des capuchons en aluminium, avec capuchon rabattable en plastique rouge.

##### **Flucloxacilline Noridem 2000 mg poudre pour solution pour injection/pour perfusion:**

Flacon en verre transparent de type III de 50 ml fermé par des bouchons en chlorobutyle et des capuchons en aluminium, avec capuchon rabattable en plastique blanc.

Conditionnements : cartons de 1 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### 6.6 Précautions particulières d'élimination et autres instructions

N'utilisez que des contenants non endommagés.

Ne pas utiliser si le flacon est endommagé ou cassé.

Flucloxacilline Noridem peut être ajouté aux liquides de perfusion suivants :

- Eau pour injections
- Chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) solution pour injection
- Solution glucose 5% p/v
- Chlorure de sodium 1,8 mg/ml (0,18%) solution pour injection et solution glucose 4% p/v
- Solution Hartmann

Voie d'administration	Solvent		Stabilité de la solution à température ambiante
	Volume à ajouter	Type	
<b>Utilisation intramusculaire</b> Flucloxacilline Noridem 500 mg Flucloxacilline Noridem 1000 mg Flucloxacilline Noridem	2 ml 3 ml 4 ml	Eau pour injections Solution lidocaine 1% p/v	4 heures à la lumière artificielle (24 heures au réfrigérateur)

2000 mg			
<b>Utilisation intraveineuse sous forme d'injection</b> Flucloxacilline Noridem 500 mg Flucloxacilline Noridem 1000 mg Flucloxacilline Noridem 2000 mg	10 ml 20 ml 40 ml	Eau pour injections Chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) solution pour injection	4 heures à la lumière artificielle (24 heures au réfrigérateur)
<b>Utilisation intraveineuse sous forme d'infusion</b> Flucloxacilline Noridem 500 mg Flucloxacilline Noridem 1000 mg Flucloxacilline Noridem 2000 mg	Volume équivalent à une concentration de 1% p/v	Eau pour injections Chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) solution pour injection Solution glucose 5% Chlorure de sodium 1,8 mg/ml (0,18%) solution pour injection et solution glucose 4% p/v	2 heures à la lumière artificielle (24 heures au réfrigérateur)
		Solution Hartmann	Utiliser immédiatement (2 heures au réfrigérateur)
<b>Utilisation intrapleurale</b> Flucloxacilline Noridem 500 mg	5 ml	Eau pour injections Chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) solution pour injection	4 heures à la lumière artificielle (24 heures au réfrigérateur)
	10 ml	Eau pour injections Chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) solution pour injection	4 heures à la lumière artificielle (24 heures au réfrigérateur)
<b>Utilisation intra-articulaire</b> Flucloxacilline Noridem 500 mg	5 ml	Eau pour injections Chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) solution pour injection	4 heures à la lumière artificielle (24 heures au réfrigérateur)

Administrer par injection intraveineuse lente.

Apparence de la solution

Solution claire, incolore ou jaune pâle, sans particules.

Seules des solutions claires pratiquement exemptes de particules doivent être utilisées.

À usage unique uniquement.

Toute solution non utilisée doit être jetée.

Flucloxacilline Noridem peut également être ajouté aux fluides de perfusion ou injecté, convenablement dilué, dans le tube d'égouttement.

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

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Noridem Entreprises Limited  
Makariou and Evagorou, 1  
Mitsi Building 3, Office 115  
1065 Nicosia  
Chypre

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

500 mg = BE663450  
1000 mg = BE663451  
2000 mg = BE663452

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

06/11/2024

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 11/2024