

1.5-Informations sur le produit

1.5.1 Le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP)

(Ci-joint)

FLUSTAPH 250mg/5ml Flacon de 100ml
DCI : Flucloxacilline Sodique

RCP-MFNS16/02

1-Dénomination du médicament :

FLUSTAPH : Flucloxacilline 125mg /5ml ; Flacon de 100ml

2-Composition qualitative en substance (s) active (S) et en excipients :

Flucloxacilline Sodique équivalent à 5 g de Flucloxacilline

Gomme xanthane	50mg
Carboxyméthylcellulose sodique.....	490 mg
Benzoate de sodium	500 mg
Silice colloïdale anhydre	30 mg
Stéarate de magnésium	20 mg
Aspartam	550 mg
Saccharinate de sodium	400 mg
Arome fraise	400 mg
Rouge de cochenille	0,2 mg
Saccharose QSP	40g

3-Forme pharmaceutique et présentation :

Poudre Pour suspension buvable à 250mg/5ml – Flacon de 100 ml en verre brun type III

4-Données cliniques :

4-1 Indications thérapeutiques :

Flucloxacilline est indiquée pour le traitement des infections provoquées par des staphylocoques sensibles telles que :

- infections de la peau (furunculose, anthrax, abcès, impetigo), des tissus mous et sous-cutanés (phlegmons, cellulites, lymphangites),
- infections des plaies traumatiques et chirurgicales, et des brûlures,
- infections des os (arthrite, ostéite, ostéomyélite, spondylodiscite),
- infections de l'oreille externe (otite externe),
- infections des voies respiratoires inférieures (abcès pulmonaire, pneumonie, broncho-pneumonie, pleurésie),
- infections de l'endocarde,
- septicémies.

Flucloxacilline est efficace pour le traitement des infections à streptocoques A s-hémolytiques, telles que les angines et l'érysipèle, ainsi que lors de brûlures infectées ; toutefois, la pénicilline (G ou V) en constitue le traitement de premier choix.

Flucloxacilline n'est pas indiquée pour la prévention du rhumatisme articulaire aigu.

Flucloxacilline est indiquée en prophylaxie de la chirurgie cardiovasculaire (prothèses valvulaires, prothèses artérielles) et de la chirurgie orthopédique (arthroplastie, ostéosynthèse et arthrotomie) en raison de la pathogénicité potentielle dominante des staphylocoques lors de ces actes chirurgicaux.

4-2 Posologie et mode d'administration :

➤ POPULATION PÉDIATRIQUE

La posologie doit être adaptée à chaque cas particulier et varie de 25 à 50 mg/kg/jour, à administrer par voie orale ou par injection et à répartir en 3 ou 4 administrations.

En cas de besoin, la posologie peut être augmentée jusqu'à 100 mg/kg/jour par administration parentérale, mais aucune injection ne peut dépasser 33 mg/kg à la fois.

➤ ADULTES

Dose habituelle : 1 à 3 g/jour, à répartir en plusieurs administrations, par voie orale. La dose de 1 g doit être répartie en 4 administrations.

Les infections à streptocoques A s-hémolytiques requièrent un minimum de 10 jours de traitement.

➤ POSOLOGIE EN CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE

L'excrétion de Flucloxacilline peut être ralentie en cas d'insuffisance rénale.

En cas de chute de la clairance de la créatinine en dessous de 10 ml par minute, la posologie recommandée est de 1 g toutes les 8 à 12 heures (chez le patient anurique, la posologie maximale est de 1 g toutes les 12 heures).

Ni l'hémodialyse, ni la dialyse péritonéale ne provoquent un abaissement des taux sériques de Flucloxacilline.

En conséquence, la dialyse ne doit pas être accompagnée d'une dose supplémentaire.

• **MODE D'ADMINISTRATION**

Les formes orales de Flucloxacilline sont à prendre 1 heure avant le repas.

Une fois reconstitué, le sirop a une validité de 8 jours. Remplir le flacon jusqu'au trait avec l'eau minérale non gazeuse ou de l'eau bouillie refroidie.

Agiter le flacon à plusieurs reprises

4-3 Contre indications :

Hypersensibilité aux antibiotiques β -lactames dépistée le plus souvent par l'anamnèse (allergie croisée partielle avec les céphalosporines) ; hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à l'un des excipients.

La Flucloxacilline est contre-indiquée en cas d'antécédents de jaunisse ou de dysfonctionnement hépatique associé à celle-ci.

4-4 Mise en garde spéciale et précautions d'emploi :

Une allergie aux antibiotiques β -lactames doit être recherchée systématiquement au préalable par une anamnèse attentive. En cas d'antécédents d'asthme ou d'atopie, une prudence spéciale s'impose surtout lors du recours à la voie parentérale.

Une allergie croisée avec les céphalosporines est fréquente (10 à 15 %).

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été observées chez les patients traités par les antibiotiques β -lactames. Bien que l'anaphylaxie soit plus fréquente suite à une thérapie par voie parentérale, elle a été décrite chez des patients sous traitement oral. Ces réactions se produisent plus fréquemment chez les individus ayant des antécédents d'hypersensibilité aux antibiotiques β -lactames. Si une réaction allergique apparaît, Flucloxacilline doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

Toute réaction anaphylactoïde sérieuse doit immédiatement être traitée avec de l'épinephrine. De l'oxygène, des stéroïdes intraveineux, et la libération des voies respiratoires, incluant une intubation peuvent aussi être nécessaires.

En cas de réaction allergique aiguë de type choc anaphylactique, l'épinephrine (adrénaline) à 1 pour 1000 constitue le médicament de premier choix (0,5 ml I.M. et 0,5 ml par voie sous-cutanée) en association avec un glucocorticoïde I.V.

L'apparition d'un érythème généralisé associé à une fièvre et à la formation de pustules au début du traitement peut être un symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (cf. Effets indésirables). En cas de diagnostic de PEAG, le traitement par flucloxacilline doit être interrompu et toute administration ultérieure de flucloxacilline est contre-indiquée.

La posologie devra être adaptée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (cf. Posologie et mode d'administration).

Une prudence spéciale s'impose chez le nouveau-né en raison du risque d'hyperbilirubinémie par compétition de fixation sur les protéines sériques et des risques de taux sériques très élevés de flucloxacilline par insuffisance d'excrétion rénale.

4-5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions :

Il est recommandé de ne pas associer Flucloxacilline - comme toute autre pénicilline - à des agents anti infectieux bactériostatiques.

4-6 Fertilité, grossesse et allaitement :

Les pénicillines sont généralement considérées sans danger lors de l'utilisation pendant la grossesse. Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes. Les informations disponibles concernant les résultats de l'utilisation de la flucloxacilline pendant la grossesse sont limitées. La flucloxacilline devrait uniquement être utilisée pendant la grossesse après avoir évalué le bénéfice et les risques potentiels liés au traitement.

Des quantités infimes de flucloxacilline sont excrétées dans le lait maternel. La flucloxacilline peut être administrée pendant la période d'allaitement. À l'exception d'un risque de sensibilisation, il n'y a pas d'effets nocifs pour le nourrisson.

4-7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :

Des effets indésirables sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été observés.

4-8 Effets indésirables :

La convention suivante a été utilisée pour classer les effets indésirables : très fréquent ($>1/10$), fréquent ($>1/100$, $<1/10$), peu fréquent ($>1/1.000$, $<1/100$), rare ($>1/10.000$, $<1/1.000$), très rare ($<1/10.000$).

Sauf si indiqué autrement, la fréquence des effets indésirables provient de plus de 30 années de rapports établis après la mise sur le marché.

- Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très rare : neutropénie (agranulocytose y compris) et thrombocytopénie. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement. Eosinophilie.

- Affections du système immunitaire :

Très rare : choc anaphylactique (exceptionnel par voie orale), œdème de Quincke.

Les patients développant une réaction d'hypersensibilité doivent arrêter leur traitement (voir également *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*).

- Affections gastro-intestinales :

Fréquent : troubles digestifs mineurs.

Très rare : colite pseudomembraneuse.

Si une colite pseudomembraneuse se développe, le traitement devra être arrêté et un traitement approprié (p.ex. : vancomycine forme orale) devra être instauré.

- Affections hépatobiliaires :

Très rare : hépatite et ictère cholestatique (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Une altération des tests hépatiques peut apparaître, mais celle-ci est réversible à l'arrêt du traitement.

Des cas d'hépatite et d'ictère cholestatique se sont déclarés jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement.

Dans de rares occasions, les problèmes hépatiques ont duré quelques mois et pouvaient être sévères. Très rarement, des décès ont été signalés, mais dans la majorité des cas chez les patients ayant une maladie sous-jacente grave.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

*Peu fréquent : rash, urticaire, purpura.

Très rare : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique. Fréquence indéterminée: PEAG - pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

- Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Très rare : arthralgies et myalgies surviennent parfois plus de 48 heures après le début du traitement.

- Affections du rein et des voies urinaires :

Très rare : néphrite interstitielle. Cette réaction est réversible à l'arrêt du traitement.

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Très rare : de la fièvre survient parfois plus de 48 heures après le début du traitement.

* L'incidence des effets indésirables provient d'études cliniques auxquelles un total d'environ 929 adultes et patients pédiatriques ayant pris de la flucloxacilline ont participé.

DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration

Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc

- Site internet: <http://www.capm.ma/>

4-9 surdosage :

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

La flucloxacilline n'est pas éliminée de la circulation sanguine par hémodialyse.
En cas de troubles neurologiques avec convulsions, un traitement symptomatique s'impose (hydratation et diazepam).

5 Propriétés pharmacologiques :

5-1 Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : antibiotique, code ATC : J01C F05.
Flucloxacilline est un antibiotique à spectre étroit du groupe des isoxazolylpenicillines, il n'est pas inactivé par les bêta-lactamases staphylococciques.

MICROBIOLOGIE

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. Il n'est pas actif sur les staphylocoques résistants à la méthicilline.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI50 et CMI90) du Flucloxacilline sur les micro-organismes habituellement sensibles sont :

Micro-organisme (n)	CMI50 (mg/l)	CMI90 (mg/l)
<i>Staphylococcus aureus</i> (s-lactamase -) (957)	0.1	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> (s-lactamase +) (2871)	< 0.03	0.03
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (168)	< 0.03	0.13
Groupe A <i>Streptococcus</i> (112)		

5-2 Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption

Flucloxacilline est stable en milieu acide et peut donc être administrée soit par voie orale.
Les taux sériques en flucloxacilline administrée par voie orale, 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 orale	13.9	14.5	6.7	4.4	2.2

FLUSTAPH 250mg/5ml Flacon de 100ml

DCI : Flucloxacilline Sodique

RCP-MFNS16/02

(sujets a jeun)					
-----------------	--	--	--	--	--

La quantité totale résorbée par la voie orale représenté environ 79 % de la quantité administrée.

Les taux sériques moyens ($\mu\text{g/ml}$) suivants sont obtenus suite a une perfusion de flucloxacilline (2g) pendant 20 minutes (chez 5 sujets) :

Temps après perfusion (min.)	15	30	45	60	90	120	240	360
(DS)	244.0 (34.7)	135.8 (20.8)	102.0 (15.9)	64.2 (9.7)	46.7 (10.2)	27.7 (5.8)	6.5 (1.9)	2.1 (0.48)

✓ Distribution

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

Flucloxacilline diffuse bien dans la plupart des tissus.

En particulier, des concentrations actives de flucloxacilline sont retrouvées dans les os : 11,6 mg/l (os compact) et 15,6 mg/l (os spongieux) pour un taux sérique moyen de 8,9 mg/l.

Passage de la barrière méningée :

La flucloxacilline ne passe que dans une faible proportion dans le liquide céphalo-rachidien des sujets dont les méninges ne sont pas enflammées.

Passage dans le lait maternel :

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

✓ Métabolisme

Chez les sujets normaux, environ 10 % de la flucloxacilline administrée sont métabolisés en acide penicilloïque.

La demi-vie d'élimination du Flucloxacilline est de l'ordre de 53 minutes.

✓ Elimination

L'excrétion se fait principalement par le rein.

65,5 % (voie orale) de la dose administrée sont retrouvés sous forme active inchangée dans les urines endéans les 8 heures.

Une faible partie de la dose administrée est excrétée dans la bile.

Par administration simultanée de probenecide, on peut réduire l'excrétion rénale du Flucloxacilline, ce qui entraîne une augmentation des taux plasmatiques.

FLUSTAPH 250mg/5ml Flacon de 100ml
DCI : Flucloxacilline Sodique

RCP-MFNS16/02

5-3 Données de sécurités préclinique :

Non renseigné.

6 Données pharmaceutiques :

6-1 Incompatibilités :

Sans objet.

6-2 Durée de conservation :

36 mois

6-3 Précautions particulières de conservation :

A conserver à l'abri de l'humidité et à une température inférieure à 25°C.

Après reconstitution, la suspension orale sera conservée de préférence au réfrigérateur (0 à +5).

6-4 Nature du conditionnement primaire :

Flacon de 100ml en verre de type III.

6-5 Précautions particulières d'élimination et de manipulation :

Pas d'exigences particulières.

7 Conditions de prescription et de délivrance :

Tableau A

Liste I

Pharmacienne Responsable
Mme ALAOUI ZINEB

LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE
NOVOPHARMA
Pharmacien responsable
Zineb ALAOUI
Tel: 05 52 51 10 00
Mail: z.aloui@novopharma.ma