

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FUCLO 250, poudre pour solution buvable

FUCLO 500, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

FUCLO 250

Chaque mesure de 5ml contient :

Flucloxacilline DCI (sel de magnésium).....250,00 mg

Excipients : aspartame, glycyrrhizinate de monoammonium, hydroxybenzoate de méthyle sodique, citrate de sodium, acide citrique anhydre, édétate disodique, arôme cerise, colorant jaune sunset supra, sucre (qualité pharmaceutique).

FUCLO 500

Chaque gélule contient :

Flucloxacilline DCI (sel sodique).....500,00 mg

Excipients : Ethylcellulose, silice colloïdale anhydre, sulfate de lauryl sodique, talc, stearate de magnésium, amidon, acétone.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

FUCLO 250 : Poudre pour solution buvable.

FUCLO 500 : Gélules.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

FUCLO est indiqué dans le traitement des infections causées par des organismes sensibles, en particulier les streptocoques et staphylocoques :

- Peau et des tissus mous: furonculose, furoncles, abcès, cellulite, ulcères, eczéma, acné, plaies infectées, brûlures infectées, greffes de peau et impétigo;
- Oreilles: otite moyenne et externe;
- Voies respiratoires: pneumonie, abcès du poumon, empyème, sinusite, pharyngite, amygdalite et abcès amygdalien;
- Os: ostéomyélite;
- Voies urinaires;
- Entérite, endocardite, méningite et septicémie;
- Comme agent prophylactique dans les interventions chirurgicales, par exemple, en chirurgie orthopédique et cardiothoracique

4.2. Posologie et mode d'administration

FUCLO 250

Voie orale

Ajouter de l'eau potable jusqu'à la marque indiquée sur la bouteille, boucher et bien secouer jusqu'à l'obtention d'une solution uniforme. Toujours agiter le flacon avant utilisation.

Enfants de moins de 12 ans

- En fonction du poids : la dose recommandée est de 25 à 50 mg/kg/jour répartis en 3 prises.
- En fonction de l'âge : de 2 à 10 ans : 250 mg trois fois par jour.

moins de 2 ans : 125 mg trois fois par jour.

FUCLO 500

Voie orale : avaler les capsules entières sans les croquer. De préférence une demi-heure avant les repas.

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

Généralement 1 à 3 g par jour.

La dose recommandée est de 1 gélule de 500 mg toutes les 6 à 8 heures ou comme recommandé par votre médecin.

Lors d'infection grave la dose doit être doublée.

Personnes âgées

Pas d'ajustement de dose nécessaire. Dose identique à celle des adultes sauf en cas d'insuffisance rénale.

Insuffisance rénale

L'utilisation de FUCLO chez les patients atteints d'insuffisance rénale ne nécessite pas de réduction de la dose. Toutefois, en présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <10 ml / min) il faut réduire la dose ou augmenter l'intervalle de dose.

Le Flucloxacilline n'est pas éliminée par la dialyse de manière significative et, par conséquent, pas besoin de doses supplémentaires au cours ou à la fin de la période de dialyse.

Insuffisance hépatique

L'adaptation de dose n'est pas nécessaire puisque FUCLO n'est pas métabolisé par le foie de façon significative. Cependant, au cours du traitement prolongé, il est conseillé de vérifier périodiquement l'insuffisance hépatique.

4.3. Contre-indications

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

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. 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 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.

Une sensibilité croisée entre les pénicillines et les céphalosporines est bien documentée.

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.

FUCLO 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.

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.

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.

Chaque gélule de 500 mg contient 26,3 mg de sodium. A prendre en compte si le patient suit un régime sans sodium.

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

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

Les contraceptifs oraux peuvent avoir leur efficacité réduite.

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. Fuclo 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 FUCLO 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

FUCLO n'affecte pas la capacité à conduire ou utiliser des machines.

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 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 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. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté.

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 convulsion, un traitement symptomatique s'impose (hydratation et diazépam).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIINFECTIEUX A USAGE SYSTEMIQUE. PENICILLINES RESISTANTES AUX BETALACTAMASES. Code ATC : J01CF05.

La flucloxacilline est une pénicilline semi-synthétique (groupe des antibiotiques β -lactames ; isoxazolympénicilline) 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 isoxazolympénicillines (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

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 peut donc être administrée aussi bien par voie orale que par voie parentérale.

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

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.

Les taux sériques moyens ($\mu\text{g/ml}$) 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
(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 %.

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.

Métabolisme

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

Excrétion

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.

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 préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

FUCLO 250 : aspartame, glycyrrhizinate de monoammonium, hydroxybenzoate de méthyle sodique, citrate de sodium, acide citrique anhydre, edétate disodique, arôme cerise, colorant jaune sunset supra, sucre (qualité pharmaceutique).

FUCLO 500 : Ethylcellulose, silice colloïdale anhydre, sulfate de lauryl sodique, talc, stearate de magnésium, amidon, acétone.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation : 3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

FUCLO 250 : Avant reconstitution, conserver en dessous de 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Après reconstitution, conserver entre 2 et 8°C.

Ne pas laisser à la portée des enfants.

FUCLO 500 : Conserver en dessous de 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne pas laisser à la portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

FUCLO 250 : flacon de 100ml

FUCLO 500 : 24 gélules sous plaquettes thermoformées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

IMEX PHARMA

Rose Belle Building, Unit 3

Rose Belle Business Park

Mauritius

8. Date de mise à jour du texte :

24/06/2020

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I