

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CLOXACILLINE STRAGEN 1 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cloxacilline 1 g

(Sous forme de cloxacilline sodique)

Pour un flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

Poudre cristalline blanche à blanchâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CLOXACILLINE STRAGEN est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant :

En traitement curatif :

- des infections dues à des staphylocoques sensibles (voir rubrique 5.1) :
 - infections respiratoires,
 - infections ORL,
 - infections rénales,
 - infections uro-génitales,
 - infections neuro-méningées,
 - infections ostéo-articulaires,
 - endocardites
- des infections cutanées dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles (voir 5.1),

En traitement préventif :

- en prophylaxie des infections post-opératoires en neurochirurgie : mise en place d'une dérivation interne du LCR.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie dépend de la fonction rénale et/ou de la fonction hépatique du patient et, chez l'enfant de son poids corporel.

Chez le sujet à fonction rénale normale

Traitement curatif

8 à 12 g/jour, répartis en 4 à 6 administrations journalières.

Prévention des infections post-opératoires en chirurgie : l'antibioprophylaxie doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période per-opératoire, 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures.

2 g IV à l'induction anesthésique,

puis ré-injection de 1 g IV toutes les 2 heures en cas d'intervention prolongée.

La durée du traitement doit couvrir toute la durée de l'intervention jusqu'à la fermeture cutanée.

Insuffisant rénal

- Clairance de la créatinine > 30 ml/min : pas d'adaptation posologique ;
- Clairance de la créatinine < 30 ml/min : diminution de moitié de la posologie journalière.

Insuffisant hépatique

Si association d'une insuffisance hépatique à une insuffisance rénale quel que soit le degré de l'insuffisance rénale : diminution de moitié de la posologie journalière.

Population pédiatrique

Chez le sujet à fonction rénale normale

Traitement curatif

100 à 200 mg/kg/jour répartis en 4 à 6 administrations journalières, sans dépasser 12 g/jour.

La posologie chez l'enfant en insuffisance rénale et/ou hépatique n'a pas été étudiée.

Mode d'administration

VOIE INTRA VEINEUSE

La cloxacilline doit être administrée en perfusion intraveineuse. La durée de la perfusion est de 60 minutes (voir rubriques 6.2, 6.3, 6.6).

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

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la cloxacilline, aux autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines),
- Administration par voie sous-conjonctivale.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté.

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été exceptionnellement observées chez des malades traités par les bêta-lactamines. Leur administration nécessite donc un interrogatoire préalable. Devant des antécédents d'allergie typique à ces produits, la contre-indication est formelle.

L'allergie aux pénicillines est croisée avec l'allergie aux céphalosporines dans 5 à 10% des cas. Ceci conduit à proscrire les pénicillines lorsque le sujet est un allergique connu aux céphalosporines.

Des colites pseudo-membraneuses ont été rapportées avec pratiquement tous les antibiotiques, y compris la cloxacilline. Ce diagnostic doit être évoqué chez les patients ayant une diarrhée persistante et/ou sévère pendant ou après le traitement antibiotique. Dans cette situation, des mesures thérapeutiques adéquates doivent être initiées immédiatement. Un arrêt du traitement antibiotique doit être envisagé. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation (voir rubrique 4.8).

Une hypokaliémie (pouvant engager le pronostic vital) a été rapportée avec l'utilisation de la cloxacilline (en particulier avec la formulation IV). Une surveillance des taux de potassium doit être envisagée en fonction de l'état clinique du patient et d'autres facteurs de risque potentiels.

En cas d'insuffisance rénale, une adaptation posologique est requise si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (voir rubrique 4.2).

Des lésions rénales aiguës ont été rapportées, au cours de la période post-commercialisation, chez les patients traités par cloxacilline (voir rubrique 4.8). Ces cas ont généralement été rapportés chez des patients ayant reçu une dose élevée de cloxacilline (en particulier avec la formulation IV) et/ou ayant présenté un ou plusieurs facteurs de risque de lésions rénales aiguës (sujets âgés, diabète de type II, hypertension (artérielle), insuffisance rénale préexistante ou utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques). La cloxacilline doit être utilisée avec prudence chez ces patients.

En cas d'insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale quel que soit le degré de l'insuffisance rénale, une adaptation posologique est requise (voir rubrique 4.2).

Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

L'administration sera prudente chez le nouveau-né en raison du risque d'hyperbilirubinémie par compétition de fixation sur les protéines sériques (ictère nucléaire).

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en association avec le méthotrexate (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient 52,9 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,6% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

La dose maximum quotidienne de ce produit est équivalente à 31,7% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS.

Ce médicament est considéré comme ayant une teneur élevée en sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

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

Associations déconseillées

Méthotrexate

Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de la cloxacilline peut être envisagée si besoin au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme. En effet, les données cliniques sur un nombre limité de patientes et les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique.

Allaitement

Le passage des pénicillines dans le lait maternel est faible, et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques néonatales. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce médicament peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines notamment du fait de la survenue possible d'encéphalopathie (voir rubriques 4.4, 4.8, 4.9).

4.8. Effets indésirables

Affections du système immunitaire

Urticaire, œdème de Quincke, exceptionnellement choc anaphylactique, éosinophilie (voir 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Eruptions cutanées maculo-papuleuses d'origine allergique ou non. Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques).

Cas isolés d'érythrodermie et de toxidermie bulleuse grave (érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell).

Affections gastro-intestinales

Nausées, vomissements, diarrhée.

De rares cas de colite pseudo-membraneuse ont été rapportés (voir 4.4).

Affections hépato-biliaires

Augmentation rare et modérée des transaminases (ASAT et ALAT), exceptionnellement hépatite cholestatique.

Affections du système nerveux

Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

Affections du rein et des voies urinaires

Néphropathies interstitielles aiguës immunoallergiques, insuffisance rénale aiguë.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Troubles hématologiques réversibles : anémie, thrombopénie, leucopénie, neutropénie et agranulocytose.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hypokaliémie.

Troubles généraux

Fièvre.

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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

Des manifestations de surdosage, neuropsychiques, rénales et digestives, ont été rapportées avec les pénicillines M.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : PENICILLINES RESISTANTES AUX BETALACTAMASES

Code ATC : J01CF02.

La cloxacilline est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des pénicillines du groupe M.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Concentrations critiques

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont présentées ci-dessous.

Concentrations critiques établies par l'EUCAST pour la cloxacilline (2010-04-27, v.1.1)		
Organismes	Sensible (S) (mg/l)	Résistant (R) (mg/l)
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	> 2
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	≤ 2	> 2
Staphylocoques coagulase négative	≤ 0,25	> 0,25

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classes
<p><u>ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES</u></p> <p>Aérobies à Gram positif <i>Streptococcus pyogenes</i></p> <p>Anaérobies <i>Clostridium perfringens</i></p>
<p><u>ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES</u> (RESISTANCE ACQUISE ≥ 10%)</p> <p>Aérobies à Gram positif <i>Staphylococcus aureus</i> (1) Staphylocoques coagulase négative (+)</p>

(+) La prévalence de la résistance bactérienne est ≥ 50% en France.

(1) La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 20 à 30 % chez *Staphylococcus aureus* et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La cloxacilline est stable en milieu gastrique. Elle est bien absorbée par la muqueuse digestive (70%).

Distribution

- Après administration orale, les concentrations sanguines maximales sont obtenues au bout d'1 heure et sont proportionnelles à la dose administrée. Elles sont de l'ordre de 9 mg/l pour une dose de 500 mg.
- Après injection intraveineuse de 2 g en perfusion de 20 minutes, le pic sérique obtenu dès la fin de la perfusion a une valeur de 280 mg/l.
- La demi-vie est de l'ordre de 45 minutes chez les patients aux fonctions rénales normales.
- La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 90 %.

- La cloxacilline diffuse dans le liquide amniotique, le sang fœtal, le liquide synovial et le tissu osseux.

Biotransformation

La cloxacilline est peu métabolisée.

Élimination

Après administration par voie orale, la fraction non résorbée est éliminée par voie intestinale sous forme inactive. L'élimination de la fraction absorbée se fait sous forme active essentiellement par voie urinaire, et à 10 % par la voie biliaire.

Après administration par voie injectable, l'élimination est :

- urinaire, sous forme active, en 6 heures, 70 à 80% environ de la dose injectée.
- biliaire, sous forme active, 20 à 30% de la dose injectée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sans objet.

6.2. Incompatibilités

La cloxacilline est incompatible avec les solutions d'acides aminés, les émulsions lipidiques, le sang à transfuser.

Ce médicament ne doit 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.

Solution reconstituée :

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 6 heures à 25°C et pendant 24 heures à 2-8°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Solution diluée :

Après reconstitution, la solution diluée doit être utilisée immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 20 mL en verre transparent, avec bouchon en caoutchouc et capsule d'aluminium de couleur bleue.

Boîte de 1 flacon de 1 g et 10 flacons de 1 g.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instruction pour la reconstitution/dilution :

CLOXACILLINE STRAGEN 1 g (flacon de 20 mL) :

09849

Reconstituer 1 g dans 16 mL d'eau pour préparations injectables (ou sérum glucosé ou chlorure de sodium).

Diluer dans 100 mL de sérum isotonique à 0,9% ou glucosé à 5%.

La cloxacilline est compatible avec :

- les solutions utilisées habituellement en perfusion (chlorure de sodium, glucosé isotonique, bicarbonate, ...)
- l'hydrocortisone, le chlorhydrate de procaïne ou de lidocaïne.

La solution doit être transparente après reconstitution/dilution.

Ne pas utiliser la solution si elle contient des particules visibles.

Prélever une seule dose. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

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

STRAGEN FRANCE

30 rue Edouard Nieuport
69008 Lyon

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

- 34009 301 905 0 0 : Flacon (verre) de 1 g. Boîte de 1.
- 34009 550 689 3 8 : Flacon (verre) de 1 g. Boîte de 10.

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

16.12.2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

22.09.2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.