

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flucloxacilline Fresenius Kabi 250 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Flucloxacilline Fresenius Kabi 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Flucloxacilline Fresenius Kabi 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Flucloxacilline Fresenius Kabi 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 250 mg flucloxacilline (onder de vorm van flucloxacillinenatrium).

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 500 mg flucloxacilline (onder de vorm van flucloxacillinenatrium).

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 1000 mg flucloxacilline (onder de vorm van flucloxacillinenatrium).

Elke injectieflacon van 50 ml bevat 2000 mg flucloxacilline (onder de vorm van flucloxacillinenatrium).

Hulpstoffen met bekend effect:

Flucloxacilline Fresenius Kabi 250 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke injectieflacon van 250 mg bevat ongeveer 0,55 mmol natrium.

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 12,75 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 0,6375% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen maximale inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Flucloxacilline Fresenius Kabi 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke injectieflacon van 500 mg bevat ongeveer 1,1 mmol natrium.

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 25,5 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,275% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen maximale inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Flucloxacilline Fresenius Kabi 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke injectieflacon van 1000 mg bevat ongeveer 2,2 mmol natrium.

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 51 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 2,55% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen maximale inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Flucloxacilline Fresenius Kabi 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Elke injectieflacon van 2000 mg bevat ongeveer 4,4 mmol natrium.

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 102 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 5,1% van de door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen maximale inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Een fijn wit of bijna wit, hygroscopisch, kristallijn steriel poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Flucloxacilline Fresenius Kabi is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties als gevolg van beta-lactamase-producerende stafylokokken en andere gevoelige Gram-positieve organismen zoals streptokokken (zie rubrieken 4.2 en 5.1.):

- Huid- en weke delen infecties zoals abscessen, cellulitis, geïnfecteerde brandwonden, impetigo
- Bovenste luchtweginfecties, zoals faryngitis, tonsillitis, sinusitis
- Lagere luchtweginfecties, zoals longontsteking, bronchopneumonie, pulmonaal abces
- Bot- en gewrichtsinfecties zoals osteomyelitis en artritis
- Endocarditis
- Profylaxe bij cardiovasculaire chirurgie (klepprothesen, vaatprothesen) en bij orthopedische chirurgie (artroplastiek, osteosynthese en artrotomie)

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering is afhankelijk van de leeftijd, het gewicht en de nierfunctie van de patiënt, evenals de ernst en de aard van de infectie.

Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar

Totale dagelijkse dosering is 1 tot 4 g per dag, verdeeld over 3 tot 4 doseringen toegediend via intraveneuze of intramusculaire injectie.

Bij ernstige infecties: tot 8 g per dag, in 4 infusies (gedurende 20 tot 30 minuten). Geen enkele bolusinjectie of infusie mag meer dan 2 g bedragen.

De maximale dosis van 12 g per dag mag niet overschreden worden.

Bij chirurgische profylaxe: om de 6 uur 2 g I.V. (bolus of infusie) bij het begin van de anesthesie, gedurende 24 uur bij orthopedische of vaatchirurgie en gedurende 48 uur bij coronaire en hartchirurgie.

Methicilline-gevoelige *Staphylococcus aureus*. Endocarditis: 2 g flucloxacilline om de 6 uur, oplopend tot 2 g om de 4 uur bij patiënten met een gewicht van >85 kg.

Pediatrische populatie

Kinderen onder de 12 jaar

Bij milde tot matige infecties: 25 tot 50 mg/kg/24 uur verdeeld over 3 tot 4 doseringen toegediend via intraveneuze of intramusculaire injectie.

Bij ernstige infecties: tot 100 mg/kg/24 uur in 3 tot 4 verdeelde doseringen. Geen enkele bolusinjectie of infusie mag meer dan 33 mg/kg bedragen.

Methicilline-gevoelige *Staphylococcus aureus*. Endocarditis: 200 mg/kg flucloxacilline per 24 uur verdeeld over 3 tot 4 gelijke doseringen.

Premature baby's, pasgeborenen, zuigelingen en baby's

Vanwege de mogelijke inductie van kernicterus mag flucloxacilline alleen worden gebruikt bij premature baby's en pasgeborenen na een strenge risicobeoordeling (zie rubriek 4.4).

Premature baby's, pasgeborenen, zuigelingen en baby's worden over het algemeen behandeld met 25 mg tot 50 mg/kg/24 uur, verdeeld in drie tot vier gelijke doseringen. De dagelijkse dosis kan worden verhoogd tot maximaal 100 mg/kg/24 uur.

Gestoorde nierfunctie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de uitscheiding van flucloxacilline vertraagd. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) dient een verlaging van de dosis of een verlenging van het doseringsinterval te worden overwogen. De maximum aanbevolen dosering bedraagt voor volwassenen 1 g elke 8 – 12 uur. Bij patiënten met anurie bedraagt de maximumdosis 1 g om de 12 uur.

Omdat Flucloxacilline Fresenius Kabi niet significant wordt verwijderd door dialyse, is een aanpassing van de dosering tijdens of na dialyse niet noodzakelijk.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is een verlaging van de dosis niet noodzakelijk.

Intrapleuraal en intra-articulair

De gebruikelijke dosis is 250 mg tot 500 mg eenmaal per dag.

Wijze van toediening

Parenterale therapie is geïndiceerd als de orale weg onuitvoerbaar of ongeschikt wordt geacht, zoals bij ernstige diarree of braken, en in het bijzonder voor de dringende behandeling van een ernstige infectie.

Toedieningswegen voor Flucloxacilline 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie en Flucloxacilline 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie: intraveneus, intramusculair.

Toedieningswegen voor Flucloxacilline 250 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie en Flucloxacilline 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie: intramusculair, intraveneus, intrapleuraal en intra-articulair.

Een intraveneuze injectie/infusie moet langzaam worden uitgevoerd.

Voor instructies over de bereiding van de oplossing zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Flucloxacilline dient niet gegeven te worden aan patiënten met een verleden of een overgevoeligheid voor β -lactam antibiotica (bijv. penicillinen en cefalosporinen).
- Flucloxacilline mag niet gebruikt worden door patiënten met een voorgeschiedenis van flucloxacilline geïnduceerde geelzucht/leverfunctiestoornis.
- Flucloxacilline is niet geschikt voor oog- of subconjunctivale toediening.
- Flucloxacilline is niet geschikt voor intrathecale injectie.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat flucloxacilline wordt toegediend, dient zorgvuldig te worden nagegaan of de patiënt eerder overgevoelige reacties heeft gehad voor β -lactam antibiotica. Kruisgevoeligheid tussen penicillinen en cefalosporinen is goed gedocumenteerd.

Ernstige en incidenteel dodelijke gevallen van overgevoeligheid (anafylactische reacties) zijn gemeld bij patiënten op β -lactam antibiotica. Anafylactische reacties komen vaker voor na parenterale therapie. Deze reacties komen vaker voor bij personen met een voorgeschiedenis van β -lactam antibiotica overgevoeligheid. Als een allergische reactie voorkomt, moet de behandeling met flucloxacilline worden gestaakt en worden vervangen door een andere passende therapie. Ernstige anafylactische reacties vereisen een onmiddellijke behandeling met adrenaline. Ook zuurstof, intraveneus toegediende steroïden en ademhalingsondersteuning, inclusief intubatie, kunnen nodig zijn.

Het optreden van een gegeneraliseerd erytheem met pustulae en koorts bij het starten van de behandeling kan een symptoom zijn van een acute, gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP, zie rubriek 4.8). In geval van een AGEP diagnose moet flucloxacilline worden stopgezet en is latere toediening gecontra-indiceerd.

Flucloxacilline dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een leverfunctiestoornis, patiënten ouder dan 50 jaar en patiënten met een ernstige onderliggende ziekte. Bij deze patiënten kunnen de leverfunctiestoornissen ernstig zijn, en in uiterst zeldzame omstandigheden is een dodelijke afloop gemeld (zie rubriek 4.8).

Flucloxacilline oplossingen gereconstitueerd met lokale anesthetica (lidocaïne) mogen niet toegediend worden via intraveneuze toediening (zie rubriek 6.6).

De dosering moet worden aangepast bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Speciale aandacht is vereist bij pasgeborenen in verband met het risico op hyperbilirubinemie. In studies is aangetoond, dat bij hoge doseringen na parenterale toediening, flucloxacilline bilirubine van de plasma-eiwitbindingsplaatsen kan verdringen, en zou bij een geelgekleurde baby kunnen leiden tot een kerngeelzucht. Bovendien is speciale aandacht vereist bij pasgeborenen vanwege de mogelijkheid van het optreden van hoge serumconcentraties van flucloxacilline als gevolg van een vertraagde renale klaring.

Gedurende langdurige behandeling met hoge doses (bijv. osteomyelitis, endocarditis) wordt aanbevolen het bloedbeeld en de lever- en nierfunctie regelmatig te controleren.

Pseudomembraneuze colitis kan optreden tijdens het innemen van antibiotica. In geval van pseudomembraneuze colitis moet de behandeling met flucloxacilline worden stopgezet en moet een passende therapie, zoals orale toediening van vancomycine, worden geïnitieerd.

Langdurig gebruik kan af en toe leiden tot overgroei van niet-gevoelige organismen.

Zorgvuldigheid is geboden wanneer flucloxacilline gelijktijdig met paracetamol wordt toegediend vanwege het verhoogde risico op hoge anion gap metabole acidose (HAGMA). Met name patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, sepsis of ondervoeding lopen een hoog risico op HAGMA, vooral als de maximale dagelijkse doses paracetamol worden gebruikt.

Na gelijktijdige toediening van flucloxacilline en paracetamol wordt nauwlettende controle aanbevolen, waaronder de concentratie 5-oxoprolin in de urine, om het optreden van zuur-base-aandoeningen, met name HAGMA, op te sporen.

Als de behandeling met flucloxacilline wordt voortgezet na het stopzetten van de toediening van paracetamol, wordt aanbevolen om vast te stellen dat er geen tekenen van HAGMA aanwezig zijn, aangezien de mogelijkheid bestaat dat het klinische beeld van HAGMA aanhoudt door het gebruik van flucloxacilline (zie rubriek 4.5).

Extra voorzichtigheid wordt aangeraden met betrekking tot door geneesmiddelengebruik ontstaan leverletsel bij patiënten met het haplotype HLA-B*5701, aangezien dit momenteel steeds vaker wordt waargenomen bij patiënten met HIV-infectie die ook een groter risico op blootstelling aan flucloxacilline kunnen lopen (zie rubriek 5.1).

Hypokaliëmie (mogelijk levensbedreigend) kan optreden door het gebruik van flucloxacilline, in het bijzonder in hoge doses. Door flucloxacilline veroorzaakte hypokaliëmie kan resistent zijn voor kaliumsuppletie. Het is aanbevolen om het kaliumgehalte regelmatig te controleren tijdens de behandeling met hogere doses flucloxacilline. Aandacht voor dit risico is ook geboden als flucloxacilline wordt toegediend in combinatie met hypokaliëmie-inducerende diuretica of als er andere risicofactoren voor hypokaliëmie bestaan (bv. ondervoeding, niertubulusstoornissen).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Probenecide, fenylbutazon, oxyfenbutazon, acetylsalicylzuur, indometacine en sulfinpyrazon verminderen de nierbuisuitscheiding van flucloxacilline. De gelijktijdige toediening van probenecide vertraagt de nieruitscheiding van flucloxacilline.

Bacteriostatische geneesmiddelen (chlooramfenicol, erythromycines, sulfonamides en tetracyclines) kunnen de bacteriedodende werking van flucloxacilline verstoren.

Methotrexaat, verminderde uitscheiding kan optreden met flucloxacilline (verhoogd risico op toxiciteit).

Voorzichtigheid is geboden wanneer flucloxacilline gelijktijdig met paracetamol wordt gebruikt, aangezien gelijktijdige inname in verband is gebracht met hoge anion gap metabole acidose, vooral bij patiënten met risicofactoren (zie rubriek 4.4).

Flucloxacilline kan de uitkomst van de Guthrie-Test beïnvloeden (vals-positief). Bloedmonsters moeten worden genomen vóór de toediening van flucloxacilline.

Penicillines kunnen vals-positieve resultaten opleveren bij de directe antiglobulinetest (Coombs), vals hoge urineglucosewaarden bij de kopersulfaat-test en vals hoge urine-eiwitwaarden, maar de glucose enzymtest (bijvoorbeeld Clinistix) en de broomfenolblauwtest (bijvoorbeeld Multistix of Albustix) worden niet beïnvloed.

Er zijn gevallen gemeld van significante dalingen in de plasmaconcentraties van voriconazol bij gebruik van flucloxacilline (een CYP450-inductor). Als de gelijktijdige toediening van flucloxacilline en voriconazol niet kan worden vermeden, moet de patiënt worden gecontroleerd op eventueel verlies van de werkzaamheid van voriconazol (bijv. middels therapeutische drug monitoring, TDM). De dosis voriconazol moet mogelijk worden verhoogd.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van flucloxacilline bij zwangere vrouwen. Dierexperimentele studies met flucloxacilline hebben geen teratogeen effect aangetoond. Flucloxacilline dient alleen gebruikt te worden gedurende de zwangerschap als de potentiële voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's verbonden aan de behandeling.

Borstvoeding

Flucloxacilline kan worden toegediend tijdens het geven van borstvoeding. In de moedermelk kunnen sporen van penicilline worden gevonden met de mogelijkheid van overgevoeligheidsreacties (bijv. geneesmiddelenuitslag) bij de pasgeborene die borstvoeding krijgt of acute veranderingen in de darmflora van de pasgeborene met als gevolg diarree.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de menselijke vruchtbaarheid, maar de beschikbare gegevens over dieren laten geen aantoonbare risico's zien.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Geen gekend.

4.8. Bijwerkingen

De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van bijwerkingen:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$)

soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$)

zelden ($\geq 1/10000$ en $< 1/1000$)

zeer zelden ($< 1/10000$)

niet gekend (frequentie kan op basis van de beschikbare gegevens niet bepaald worden)

| Systeem orgaanklasse | Frequentie | | | | | |
|---|------------------|--|-------------|---------------|---|--------------------|
| | <i>Zeer vaak</i> | <i>Vaak</i> | <i>Soms</i> | <i>Zelden</i> | <i>Zeer zelden</i> | <i>Niet gekend</i> |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | | | | neutropenie (inclusief agranulocytose) ¹ , trombocytopenie ¹ , eosinofilie, hemolytische anemie | |
| Immuunsysteem aandoeningen | | | | | anafylactische shock (uitzonderlijk bij orale toediening) (zie rubriek 4.4), angioneurotisch oedeem ² | |
| Stofwisselings- en voedingsstoornissen | | | | | hoge anion gap metabole acidose ⁹ | hypokaliëmie |
| Zenuwstelselaandoeningen | | | | | Bij patiënten met nierinsufficiëntie kunnen bij hoge intraveneuze dosis neurologische afwijkingen en convulsies optreden. | |
| Maagdarmsysteem aandoeningen | | geringe gastro-intestinale storingen. ³ | | | pseudomembraneuze colitis ⁴ | |
| Lever- en galblaasaandoeningen | | | | | Hepatitis, cholestatische | |

| Systeem orgaanklasse | Frequentie | | | | | |
|--|------------------|-------------|--|---------------|---|---|
| | <i>Zeer vaak</i> | <i>Vaak</i> | <i>Soms</i> | <i>Zelden</i> | <i>Zeer zelden</i> | <i>Niet gekend</i> |
| n | | | | | geelzucht (zie rubriek 4.4) ⁵ , veranderingen in de laboratoriumtesresultaten van de leverfunctie ⁶ | |
| Huid- en onderhuidsaandoeningen | | | huiduitslag, urticaria, purpura ³ | | erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse | Acute gegeneraliseerde exantheematische pustulose (zie rubriek 4.4) |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | | | | | arthralgie ⁷ , myalgie ⁷ | |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | | | interstitiële nefritis ⁸ | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | | | | Koorts ontwikkelt zich soms meer dan 48 uur na het begin van de behandeling | flebitis |

¹ Deze gebeurtenissen zijn omkeerbaar wanneer de behandeling stopgezet wordt.

² Wanneer een overgevoeligheidsreactie zich voordoet, moet de behandeling stopgezet worden.

³ De incidentie van deze bijwerkingen is afgeleid van klinische studies waarbij in totaal ongeveer 929 volwassen en pediatrische patiënten betrokken waren die flucloxacilline gebruikten.

⁴ Als pseudomembraneuze colitis zich ontwikkelt, dient de behandeling met flucloxacilline gestaakt te worden en dient een geschikte therapie gestart te worden, bijv. oraal vancomycine.

⁵ Hepatitis en cholestatische geelzucht kunnen vertraagd optreden tot 2 maanden na het staken van de behandeling.

In sommige gevallen kan het beloop verlengd zijn en een aantal maanden duren. Leverfunctiestoornissen kunnen ernstig zijn, en in zeldzame omstandigheden is een dodelijke afloop gemeld. Het merendeel van de meldingen met dodelijke afloop betrof patiënten ouder dan 50 jaar en patiënten met ernstige onderliggende ziekte.

Er zijn aanwijzingen dat het risico van door flucloxacilline geïnduceerde leverschade is verhoogd bij personen die het HLA-B* 5701-allel dragen. Ondanks dit sterke verband, zal slechts 1 op de 500 – 1000 dragers leverschade ontwikkelen. Bijgevolg is dat de positieve voorspellende waarde van het testen van het HLA-B *5701 allel leverschade zeer laag is (0,12%) en routineonderzoek van dit allel wordt niet aanbevolen.

⁶ omkeerbaar wanneer de behandeling stopgezet wordt

⁷ ontwikkelt zich soms meer dan 48 uur na begin van de behandeling.

⁸ dit is omkeerbaar wanneer de behandeling stopgezet wordt

⁹ Post marketing ervaring: zeer zeldzame gevallen van hoge anion gap metabole acidose, wanneer flucloxacilline gelijktijdig met paracetamol wordt gebruikt, doorgaans wanneer risicofactoren aanwezig zijn (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, website www.eenbijwerkingmelden.be of e-mail adr@fagg.be.

4.9. Overdosering

Gastro-intestinale symptomen, zoals misselijkheid, braken en diarree zijn waarschijnlijk, wat kan leiden tot vocht- en elektrolytverstoring en deze dienen symptomatisch behandeld te worden.

In geval van neurologische stoornissen met convulsies is een symptomatische behandeling noodzakelijk (rehydratie en diazepam).

Flucloxacilline kan niet door hemodialyse uit de bloedbaan verwijderd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: beta-lactamase resistente penicillinen, ATC-code: J01CF05

Flucloxacilline is een semisynthetisch penicilline (β -lactamgroep van antibiotica; isoxazolympenicilline) met een smalspectrum eerste activiteit tegen Gram-positieve organismen, waaronder β -lactamase producerende stammen.

Werkingsmechanisme

Flucloxacilline remt een of meer enzymen (vaak genoemd als penicilline binding proteïne, PBP's) in de biosynthese van bacteriële peptidoglycanen dat een volledig structureel component van de bacteriële celwand is. De remming van peptidoglycanen synthese verslapt de celwand, welke gewoonlijk leidt tot lysis en celdood.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De tijd boven de minimum verdragende concentratie ($T > MIC$) wordt beschouwd als de belangrijkste bepalende factor van de werkzaamheid voor flucloxacilline.

Resistentiemechanisme

Resistentie tegen isoxazilylpenicillinen (genaamd methicilline resistentie) wordt veroorzaakt door een bacterieproductie van veranderende penicillinenbindende eiwitten. Kruisresistentie kan voorkomen bij de β -lactamase groep met andere penicillinen en cefalosporinen. Methicilline resistente stafylokokken heeft over het algemeen een lage ontvankelijkheid voor alle β -lactamase antibiotica.

Antimicrobiële werking

Flucloxacilline is zowel actief tegen β -lactamase-positieve en -negatieve stammen van *Staphylococcus aureus* en andere aërobe Grampositieve cocci, met uitzondering van *Enterococcus faecalis*. Gramnegatieve bacillen of anaerobe bacteriën zijn matig tot volledig resistent. Enterobacteriën zijn volledig resistent tegen flucloxacilline en methicillineresistente stafylokokken.

Breekpunten

EUCAST breekpunten, V10.0 geldig vanaf 01-01-2020 zijn als volgt:

| Micro-organisme (n) | MIC (mg/l) |
|---------------------|------------|
|---------------------|------------|

| | |
|---|-------------------------|
| Staphylococcus spp. | Opmerking ¹⁾ |
| Staphylococcus spp. (Groepen A, C en G) | Opmerking ²⁾ |

¹⁾ De meeste stafylokokken zijn penicillinaseproducenten en sommige zijn resistent tegen methicilline. Beide mechanismen maken ze resistent tegen benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, ampicilline, amoxicilline, piperacilline en ticarcilline. Staphylococci die gevoelig zijn voor benzylpenicilline en cefoxitine kunnen worden gerapporteerd als gevoelig voor alle penicillines. Stafylokokken die bestand zijn tegen benzylpenicilline maar gevoelig zijn voor cefoxitine zijn gevoelig voor β -lactamaseremmers, de isoxazolympenicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline en flucloxacilline) en nafcilline. Voor middelen die oraal worden toegediend, dient men voorzichtig te zijn met het bereiken van voldoende blootstelling op de plaats van de infectie. Stafylokokken die resistent zijn tegen cefoxitine zijn resistent tegen alle penicillines.

²⁾ De gevoeligheid van de streptokokkengroepen A, B, C en G voor penicillines wordt afgeleid uit de benzylpenicillinegevoeligheid met uitzondering van fenoxymethylpenicilline en isoxazolympenicillines voor streptokokkengroep B.

Risico op leverletsel

Er zijn aanwijzingen dat het risico van flucloxacilline geïnduceerde leverschade is verhoogd bij personen die het HLA-B* 5701-allel dragen. Ondanks dit sterke verband, zal slechts 1 op de 500 – 1000 dragers leverschade ontwikkelen. Bijgevolg is dat de positieve voorspellende waarde van het testen van het HLA-B *5701 allel leverschade zeer laag is (0,12%) en routineonderzoek van dit allel wordt niet aanbevolen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intramusculaire toediening van 500 mg flucloxacilline worden de maximale plasmaconcentraties van 16 $\mu\text{g/ml}$ bereikt na 30 minuten.

Na een 20 minuten durende infusie van 2 g flucloxacilline worden plasmaconcentraties van ongeveer 244 $\mu\text{g/ml} \pm 34,7 \mu\text{g/ml}$ bereikt 15 minuten na de start van de infusie. Maximale plasmaconcentraties zijn afhankelijk van de duur en de snelheid van de infusie.

Distributie

Eiwitbinding : De eiwitbinding in het serum bedraagt 95%. Flucloxacilline dringt in het merendeel van de weefsels goed door.

Passage door de bloedhersenbarrière: Bij patiënten van wie de meninges niet ontstoken zijn, dringt slechts een kleine hoeveelheid flucloxacilline in de liquor cerebrospinalis door.

Passage in de moedermelk: Flucloxacilline wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden.

Biotransformatie

Bij normale personen wordt ongeveer 10 % van de toegediende flucloxacilline gemetaboliseerd tot pencilloïnezuur. De eliminatiehalfwaardetijd van flucloxacilline is in de orde van 53 minuten.

Eliminatie

Uitscheiding vindt voornamelijk plaats via de nier. 65% van de mondeling toegediende dosis wordt in ongewijzigde actieve vorm teruggevonden in de urine binnen 8 uur. Een kleine hoeveelheid van de toegediende dosis wordt uitgescheiden in de gal. De uitscheiding van flucloxacilline is vertraagd in geval van patiënten met nierfalen.

Pediatrische populatie

De klaring van flucloxacilline is aanzienlijk langzamer bij pasgeborenen in vergelijking met volwassenen en de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4,5 uur is bij pasgeborenen gemeld. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen gedurende de behandeling van flucloxacilline bij zuigelingen (zie rubriek 4.4).

Jonge zuigelingen (< 6 maanden) bereiken, wanneer zij dezelfde dosis hebben ontvangen, hogere plasmaconcentraties van flucloxacilline dan oudere kinderen.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie neemt de eliminatiehalfwaardetijd van flucloxacilline toe tot waarden tussen 135-173 minuten. Aangepaste dosering wordt aanbevolen als de nierinsufficiëntie ernstig is met een creatinine klaring < 10 ml/min (zie rubriek 4.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Het is onwaarschijnlijk dat leverziekte van invloed is op de farmacokinetiek van flucloxacilline omdat de antibiotica in eerste instantie via de nieren wordt geklaard.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen relevante preklinische gegevens aanwezig voor de voorschrijver, die aanvullend zijn en die niet al in andere secties van deze samenvatting van de productkenmerken zijn opgenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Flucloxacilline dient niet gemengd te worden met bloedproducten of andere eiwit vloeistoffen (bijv. eiwithydrolysaten) of met intraveneuze lipide emulsies.

Als flucloxacilline gelijktijdig wordt voorgeschreven met een aminoglycoside, dienen de twee antibiotica niet gemengd te worden in dezelfde injectiespuit, intraveneuze vloeistofflacon of de gegeven set; er kan neerslag optreden.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3. Houdbaarheid

Houdbaarheid van het geneesmiddel in de originele verpakking voor opening
2 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening:

Dit geneesmiddel moet onmiddellijk gebruikt worden na eerste opening.

Houdbaarheid na reconstitutie:

Dit geneesmiddel moet onmiddellijk gebruikt worden na reconstitutie.

Na reconstitutie of verdunning is de chemische en fysieke stabiliteit tijdens het gebruik voor 2 uur aangetoond bij een temperatuur van 20-25°C en voor 24 uur bij 2-8°C.

Uit microbiologisch oogpunt, dient het product onmiddellijk gebruikt te worden, tenzij de methode van opening/reconstitutie/verdunning het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Als het niet direct gebruikt wordt, vallen de bewaartijd en -condities van het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zal gebruikelijk niet langer houdbaar zijn dan de tijden hierboven vermeld voor de chemische en fysieke stabiliteit tijdens het gebruik.

Voor de reconstitutie van Flucloxacilline Fresenius Kabi zie rubriek 6.6.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing weggoeien.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geopende/gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Flucloxacilline Fresenius Kabi 250 mg en Flucloxacilline Fresenius Kabi 500 mg:
Type II glazen injectieflacon van 10 ml, afgesloten met halobutyl stop en gele (250 mg) of groene (500 mg) aluminium/plastic flip-off sluiting.

Flucloxacilline Fresenius Kabi 1000 mg:
Type II glazen injectieflacon van 20 ml, afgesloten met halobutyl stop en blauwe aluminium/plastic flip-off sluiting.

Flucloxacilline Fresenius Kabi 2000 mg:
Type II glazen injectieflacon van 50 ml, afgesloten met halobutyl stop en rode aluminium/plastic flip-off sluiting.

Verpakkingsgrootten:

250 mg en 500 mg: verpakkingen van 10 of 50 injectieflacons van 10 ml.

1000 mg: verpakkingen van 10 of 50 injectieflacons van 20 ml.

2000 mg: verpakkingen van 10 of 50 injectieflacons van 50 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik onmiddellijk na opening en enkel onbeschadigde verpakkingen. Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Niet gebruiken indien de injectieflacon beschadigd of gebroken is.

Flucloxacilline Fresenius Kabi 250 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie en Flucloxacilline Fresenius Kabi 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie kan aan de volgende infusievloeistoffen worden toegevoegd voor reconstitutie:

- water voor injecties
- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)
- glucose 50 mg/ml (5%)
- lidocaïnehydrochloride 5 mg/ml (0,5%)

Flucloxacilline Fresenius Kabi 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie en Flucloxacilline Fresenius Kabi 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie kan aan de volgende infusievloeistoffen worden toegevoegd voor reconstitutie:

- water voor injecties
- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)
- glucose 50 mg/ml (5%)
- lidocaïnehydrochloride 5 mg/ml (0,5%)
- lidocaïnehydrochloride 10 mg/ml (1,0%)

Instructie voor reconstitutie

| <u>Toedieningswijze</u> | <u>Sterkten [mg]</u> | <u>Infusievloeistoffen/ oplosmiddelen</u> | <u>Toe te voegen volume [ml]</u> | <u>Bij benadering beschikbaar volume per flacon (ml)</u> | <u>Bij benadering concentratie flucloxacilline (mg/ml)</u> | |
|--------------------------------|---------------------------------|--|---|---|---|----|
| Intramusculair | 250 | Water voor injecties | 1,5 | 1,6 | 155 | |
| | | Natriumchloride 0,9% | 1,5 | 1,7 | 145 | |
| | | Lidocaïnehydrochloride 0,5% | | | | |
| | 500 | Water voor injecties | 2 | 2,2 | 225 | |
| | | Natriumchloride 0,9% | 2 | 2,3 | 215 | |
| | | Lidocaïnehydrochloride 0,5% | | | | |
| | 1000 | Water voor injecties | 3 | 3,6 | 280 | |
| | | Natriumchloride 0,9% | | | | |
| | | Lidocaïnehydrochloride 0,5% | 3 | 3,7 | 270 | |
| | | Lidocaïnehydrochloride 1,0% | | | | |
| | 2000 | Water voor injecties | 4 | 5,2 | 385 | |
| | | Natriumchloride 0,9% | 4 | 5,3 | 375 | |
| | | Lidocaïnehydrochloride 0,5% | 4 | 5,4 | 370 | |
| | | Lidocaïnehydrochloride 1,0% | 4 | 5,2 | 385 | |
| | Intraveneus | 250 | Water voor injecties | 5 | 5,1 | 50 |

| | | | | | |
|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|-----|
| | | Natriumchloride 0,9% | | | |
| | | Glucose 5% | | | |
| | 500 | Water voor injecties | 10 | 10,3 | 50 |
| | | Natriumchloride 0,9% | | | |
| | | Glucose 5% | | | |
| | 1000 | Water voor injecties | 20 | 21 | 45 |
| | | Natriumchloride 0,9% | 20 | 20,5 | 50 |
| | | Glucose 5% | | | |
| | 2000 | Water voor injecties | 40 | 41 | 50 |
| | | Natriumchloride 0,9% | | | |
| | | Glucose 5% | | | |
| | Intraleuraal | 250 | Water voor injecties | 5 | 5,1 |
| Natriumchloride 0,9% | | | | | |
| | | Water voor injecties | 10 | 10,2 | 25 |
| | | Natriumchloride 0,9% | | | |
| 500 | | Water voor injecties | 5 | 5,4 | 95 |
| | | Natriumchloride 0,9% | | | |
| | Water voor injecties | 10 | 10,3 | 50 | |
| | Natriumchloride 0,9% | | | | |
| Intra-articulair | 250 | Water voor injecties | 5 | 5,1 | 50 |
| | | Natriumchloride 0,9% | | | |
| | 500 | Water voor injecties | 5 | 5,4 | 95 |
| | | Natriumchloride 0,9% | | | |

Flucloxacilline Fresenius Kabi 250 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie en
Flucloxacilline Fresenius Kabi 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

De gereconstitueerde oplossing kan verdund worden met:

- water voor injecties
- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)
- glucose 50 mg/ml (5%)

Flucloxacilline Fresenius Kabi 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie en
Flucloxacilline Fresenius Kabi 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

De gereconstitueerde oplossing kan verdund worden met:

- Water voor injecties

- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)
- Glucose 50 mg/ml (5%)
- Lidocaïnehydrochloride 5 mg/ml (0,5%)

De compatibiliteit van flucloxacilline met andere dan de hierboven of in rubriek 6.2 beschreven verdunningsmiddelen is onbekend.

De gereconstitueerde oplossing moet visueel worden geïnspecteerd en mag niet worden gebruikt in de aanwezigheid van opalescentie, zichtbare deeltjes of neerslag.

Indien er na de reconstitutie neerslag wordt gezien, moet de oplossing voor gebruik worden geschud.

Elke antibiotische restoplossing en alle materialen die voor toediening zijn gebruikt, moeten volgens de plaatselijke voorschriften worden verwijderd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi nv/sa
Brandekensweg 9
B-2627 Schelle

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

| | |
|--|----------|
| Flucloxacilline Fresenius Kabi 250 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie | BE573724 |
| Flucloxacilline Fresenius Kabi 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie | BE573733 |
| Flucloxacilline Fresenius Kabi 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie | BE573742 |
| Flucloxacilline Fresenius Kabi 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie | BE573751 |

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/09/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 05/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2023