

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FLOXAPEN 250 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie

FLOXAPEN 500 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie

FLOXAPEN 1 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie

FLOXAPEN 2 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het poeder voor oplossing voor injectie bevat 250 mg of 500 mg, 1 g of 2 g flucloxacilline onder de vorm van flucloxacillinenatrium monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie

Wit tot gebroken wit poeder voor oplossing voor injectie of infusie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

FLOXAPEN is geïndiceerd voor de behandeling van infecties die door gevoelige stafylokokken veroorzaakt worden, zoals:

- infecties van de huid (furunculose, antrax, abces, impetigo), van de weke en subcutane weefsels (flegmonen, cellulitis, lymfangitis),
- infecties van traumata en chirurgische wonden, en van brandwonden,
- botinfecties (arthritis, osteïtis, osteomyelitis, spondylodiscitis),
- infecties van het uitwendig oor (otitis externa),
- infecties van de onderste ademhalingswegen (longabces, pneumonie, bronchopneumonie, pleuritis),
- endocarditis,
- septicemie.

FLOXAPEN is geschikt voor de behandeling van infecties veroorzaakt door streptococcus A β -haemolyticus, zoals angina en erysipelas, en bij geïnfecteerde brandwonden; desalniettemin gaat voor deze behandeling de voorkeur uit naar penicilline (G of V). FLOXAPEN is niet geïndiceerd voor de preventie van acuut gewrichtsreuma.

FLOXAPEN is geïndiceerd voor de profylaxe bij cardiovasculaire chirurgie (klep- en vaatprothesen) en bij orthopedische ingrepen (artroplastiek, osteosynthese en artrotomie), aangezien vooral stafylokokken de belangrijkste mogelijke ziekteverwekkers zijn bij deze chirurgische ingrepen.

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antimicrobiële middelen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Een bacteriologische test, bedoeld om de verantwoordelijke kiem en de gevoeligheid voor isoxazolylpenicillines te identificeren moet worden overwogen en indien nodig zal de behandeling aangepast worden zodra de resultaten bekend zijn.

Dosering

Volwassenen en jongeren boven de 12 jaar

Totale dagelijkse dosering: 1 tot 6 g per dag, verdeeld over 3 tot 6 doseringen toegediend via intraveneuze of intramusculaire injectie. De dosis van 1 g moet over 4 giften verdeeld worden.

Bij ernstige infecties: tot 8 g per dag, in 3 of 4 snelle perfusies (20 tot 30 minuten). Per perfusie nooit meer dan 2 g toedienen.

Bij endocarditis en septicemie die door stafylokokken veroorzaakt zijn, is parenterale toediening gerechtvaardigd.

Bij infecties die door Streptococcus A β -haemolyticus veroorzaakt zijn, moet de behandeling gedurende minstens 10 dagen voortgezet worden.

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

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

Kinderen onder de 12 jaar

De dosis moet aan elk individueel geval aangepast worden en varieert van 25 tot 50 mg/kg/24 uur verdeeld over 3 tot 4 gelijk verdeelde doseringen via intramusculaire of intraveneuze injectie.

Bij ernstige infectie: tot 100 mg/kg/24 uur in 3 tot 4 verdeelde doseringen.

Er mag nooit meer dan 33 mg/kg in een enkelvoudige bolusinjectie of –infuus worden toegediend.

Kinderen van 10 tot 14 jaar ontvangen gewoonlijk een dagelijkse dosering van 1,5 g tot 2 g en kinderen van 6 tot 10 jaar 0,75 g tot 1,5 g, verdeeld over 3 tot 4 gelijke doseringen.

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

Voor de behandeling van deze populatiegroep kunnen de volgende farmaceutische vormen/sterktes wellicht beter geschikt zijn: 250 mg, 500 mg of 1 g poeder voor oplossing voor injectie.

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 anuriepatiënten bedraagt de maximumdosis 1 g om de 12 uur.

Omdat flucloxacilline 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.

Wijze van toediening

FLOXAPEN wordt via intraveneuze of intramusculaire injectie of als infuus toegediend. Voor instructies voor bereiding van de oplossing, zie rubriek 6.6.

Toedieningsweg	Oplosmiddel		Stabiliteit van de oplossing bij kamertemperatuur
	Volume	Type	
I.M. FLOXAPEN 250 mg FLOXAPEN 500 mg FLOXAPEN 1 g FLOXAPEN 2 g	1 ml 2 ml 4 ml (ampul) 4 ml	Water voor injecties Lidocaïneoplossing 1%	direct gebruiken na reconstitutie
	I.V. FLOXAPEN 250 mg FLOXAPEN 500 mg FLOXAPEN 1 g FLOXAPEN 2 g	5 ml 5 ml 20 ml 40 ml	Water voor injecties Natriumchloride 0,9%
PERFUSIE I.V. FLOXAPEN 250 mg FLOXAPEN 500 mg FLOXAPEN 1 g FLOXAPEN 2 g	Volume dat overeenstemt met een concentratie van 1%	Water voor injecties Natriumchloride 0,9% Glucose 5% Natriumchloride 0,18% + Glucose 4%	1 uur ¹ (24 uur in de koelkast)
		Hartmann oplossing	direct gebruiken na reconstitutie

Niet meer dan 2 g (volwassenen) of dan 33 mg/kg (kinderen) in één keer parenteraal toedienen.
¹Uit microbiologisch oogpunt, dient het product direct gebruikt te worden.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

FLOXAPEN dient niet gegeven te worden aan patiënten met een verleden of een overgevoeligheid voor β -lactam antibiotica (bijv. penicillinen en cefalosporinen).

FLOXAPEN mag niet gebruikt worden door patiënten met een voorgeschiedenis van flucloxacilline geïnduceerde geelzucht/leverfunctiestoornis.

Oog of subconjunctivale toediening.

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. Vooral bij parenterale toediening is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met antecedenten van astma of atopie. 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 antecedenten voor β -lactam antibiotica. 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 exantheemateuze pustulose (AGEP, zie rubriek 4.8). In geval van een AGEP diagnose moet flucloxacilline worden stopgezet en is latere toediening gecontra-indiceerd.

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.

FLOXAPEN 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).

Gedurende langdurige behandeling met hoge doses (bijv. osteomyelitis, endocarditis) wordt aanbevolen de lever- en nierfunctie regelmatig te controleren. Langdurige toediening kan in sommige gevallen leiden tot overgroei met niet-gevoelige bacteriën.

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.

De vormen van FLOXAPEN bevatten 2,2 natrium mEq per g.

Elke injectieflacon met 250 mg poeder voor oplossing voor injectie bevat minder dan een mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Elke injectieflacon met 500 mg poeder voor oplossing voor injectie bevat 1,1 mmol (25 mg) natrium. Dit komt overeen met 1,25% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Hier dient rekening mee gehouden worden als de patiënt een dieet volgt zonder natrium.

Elke injectieflacon met 1 g poeder voor oplossing voor injectie bevat 2,2 mmol natrium (50 mg), overeenkomend met 2,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Hiermee moet rekening worden gehouden als de patiënt een natriumvrij dieet volgt.

Elke injectieflacon met 2 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie bevat 4,4 mmol natrium (102 mg), overeenkomend met 5,1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Hiermee moet rekening worden gehouden als de patiënt een natriumarm dieet volgt.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

FLOXAPEN wordt beschouwd als rijk aan natrium. Hiermee moet vooral rekening worden gehouden bij mensen met een zoutarm dieet

De maximale dagelijkse dosis van dit product is gelijk aan 30,36% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium.

Er kan pseudo-membraneuze colitis ontstaan.

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).

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

Het wordt aanbevolen om FLOXAPEN – net zoals alle andere penicillines – niet te combineren met bacteriostatische anti-infectieuze middelen. Bacteriostatische middelen kunnen interfereren met de bactericide werking van flucloxacilline.

Probenecide vermindert de tubulaire secretie van penicillinen.

Gelijktijdige toediening van probenecide vertraagt de renale excretie van flucloxacilline.

Flucloxacilline kan invloed hebben op de resultaten van de Guthrie-Test (vals-positief). Bloedmonsters dienen voor de behandeling met FLOXAPEN te worden genomen.

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

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.

Een vermindering van de renale uitscheiding van methotrexaat kan optreden bij gebruik van flucloxacilline (waardoor het risico op toxiciteit toeneemt).

Er zijn zeldzame gevallen van een gewijzigde INR (*International Normalized Ratio*) bij patiënten die warfarine gebruiken en een flucloxacillinebehandeling voorgeschreven krijgen. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, moet de protrombintijd of INR zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens toevoeging of stoppen van flucloxacilline.

Flucloxacilline kan de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en everolimus verlagen, mogelijk door een CYP3A4- en/of P-gp-inducerend effect, en kan zo het risico op afstoting verhogen. Het wordt aanbevolen om de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en everolimus nauwlettend te monitoren en indien nodig aan te passen tijdens de behandeling met flucloxacilline en na het stoppen

van de gelijktijdige toediening. Controleer de transplantaatfunctie nauwgezet.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid beschikbaar bij mensen, maar de beschikbare gegevens voor dieren leveren geen herkenbare risico's op.

Zwangerschap

Er is beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van flucloxacilline bij zwangere vrouwen. Dierexperimentele studies met flucloxacilline hebben geen teratogeen effect aangetoond (zie rubriek 3). FLOXAPEN dient alleen gebruikt te worden gedurende de zwangerschap als de potentiële voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's verbonden aan de behandeling.

Borstvoeding

Gedurende de borstvoeding, kunnen traceerbare hoeveelheden van penicillinen in de moedermelk worden gevonden. FLOXAPEN kan worden gehandhaafd gedurende het geven van borstvoeding. Met uitzondering van het mogelijk risico op overgevoeligheidsreacties bij pasgeborenen die borstvoeding krijgen of acute veranderingen in de neonatale darmflora, met diarree of candidose tot gevolg, zijn er geen andere nadelige effecten voor de baby.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit geneesmiddel op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: Interstitiële nefritis.

Dit is omkeerbaar indien de behandeling wordt stopgezet.

□ Voedings- en stofwisselingsstoornissen

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).

Niet bekend: Hypokaliëmie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer zelden: Koorts ontwikkelt zich soms meer dan 48 uur na begin van de behandeling.

* De incidentie van de bijwerkingen is afkomstig van klinische studies waaraan in totaal ongeveer 929 volwassen en pediatrie patiënten deelnamen die flucloxacilline gebruikten.

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

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

Gastro-intestinale symptomen, zoals misselijkheid, braken en diarree zijn waarschijnlijk en dienen symptomatisch behandeld te worden.

Flucloxacilline kan niet door hemodialyse uit de bloedbaan verwijderd worden.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

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

Flucloxacilline is een semisynthetisch penicilline (β -lactamgroep van antibiotica; isoxazolylpenicilline) 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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

De tijd boven de minimum vertragende 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.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor flucloxacilline interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Microbiologie

Door zijn werking op de synthese van de bacteriële wand oefent flucloxacilline een bactericide werking uit op streptokokken, behalve van groep D (*Ent. faecalis*) en op stafylokokken, met inbegrip van bètalactamase-producerende stammen. Het is niet actief op methicillineresistente stafylokokken. De minimale remmende concentratie (MIC₅₀ en MIC₉₀) van flucloxacilline ten opzichte van de micro-organismen die gewoonlijk gevoelig zijn is:

Micro-organisme (n)	MIC ₅₀ (mg/l)	MIC ₉₀ (mg/l)
Staphylococcus aureus (β -lactamase -) (957)	≤ 1	≤ 1
Staphylococcus aureus (β -lactamase +) (2871)	≤ 1	≤ 1
Streptococcus pneumoniae (168)	< 0,03	0,03
Groep A Streptococcus (112)	< 0,03	0,13

Er zijn aanwijzingen dat het risico van flucloxacilline geïnduceerde leverschade is verhoogd bij personen die het HLA-8* 5701-alleel 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-8 *5701 alleel leverschade zeer laag is (0,12%) en routineonderzoek van dit alleel wordt niet aanbevolen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Flucloxacilline is stabiel in een zuur milieu en wordt parenteraal toegediend.

Na intramusculaire toediening zijn de flucloxacillineserumwaarden na 30 minuten, 1, 2, 3 en 4 uur (mg/l):

Dosis (mg)	30 min	1 uur	2 uur	3 uur	4 uur
500 – intramusculaire toediening	16,0	16,5	13,0	5,0	<1,0

De volgende gemiddelde serumwaarden (μ g/ml) worden verkregen na een perfusie van 20 minuten van 2 g flucloxacilline (bij 5 patiënten):

Tijd na perfusie (min)	15	30	45	60	90	120	240	360
	244,0	135,8	102,0	64,2	46,7	27,7	6,5	2,1
(SD)	(34,7)	(20,8)	(15,9)	(9,7)	(10,2)	(5,8)	(1,9)	(0,48)

Distributie

De eiwitbinding in het serum bedraagt 95%.

Flucloxacilline dringt in het merendeel van de weefsels goed door.

Vooraf in de beenderen worden actieve flucloxacillineconcentraties aangetroffen: 11,6 mg/l (substantia ossis compacta) en 15,6 mg/l (substantia ossis spongiosa) bij een gemiddelde serumwaarde van 8,9 mg/l.

Passage door de bloedschermbarrière:

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. Een kleine hoeveelheid van de toegediende dosis wordt in de gal uitgescheiden. De uitscheiding van flucloxacilline is langzaam in geval van patiënten met nierstoringen.

Pasgeborenen en zuigelingen

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 ernstige nieraandoeningen

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

Patiënten met leveraandoeningen

Het is onwaarschijnlijk dat leverziekte van invloed is op de farmacokinetische van flucloxacilline als de antibiotica in eerste instantie via de nieren is 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

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

Als FLOXAPEN 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

Ongeopend product: 3 jaar.

Gereconstitueerde/verdunde oplossingen: Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 1 uur bij een gecontroleerde kamertemperatuur van 20-25°C of gedurende 24 uur bij 2-8°C.

- *Intramusculair:* Reconstitutie met water voor injectie.

- *Intraveneuze injectie:* Reconstitutie met water voor injectie, natriumchloride 0,9%, glucose 5% of natriumchloride 0,18% met glucose 4%.

- *Intraveneuze infusie:* Met water voor injectie, natriumchloride 0,9%, glucose 5% of natriumchloride 0,18% met glucose 4% over het concentratiebereik van 5 mg/ml tot 40 mg/ml.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van openen/reconstitutie/verdunding het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan de hierboven vermelde tijden voor de chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

FLOXAPEN 250 mg, 500 mg & 1g poeder voor oplossing voor injectie of infusie:
Bewaren beneden 25°C.

FLOXAPEN 2g poeder voor oplossing voor injectie of infusie:
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing weggooien.

Reconstitutie oplossing: Zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie van 250 mg en 500 mg

Type III transparante, heldere, glazen injectieflacon, 10 ml, 20 mm gesloten met een 20 mm chlorobutyl rubberen stop en een aluminium sluitring met 'flip-off' dop.
De injectieflacons zitten in een kartonnen doos met 10 injectieflacons.

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie van 1 g

Type III transparante, heldere, glazen injectieflacon, 20 ml, 20 mm gesloten met een 20 mm chlorobutyl rubberen stop en een aluminium sluitring met 'flip-off' dop.
De injectieflacons zitten in een kartonnen doos met 10 injectieflacons.

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie van 2 g

Type I transparante, heldere, glazen injectieflacon, 50 ml, 32 mm gesloten met een 32 mm bromobutyl rubberen stop en een aluminium sluitring met 'flip-off' dop.
De injectieflacons zitten in een kartonnen doos met 1 injectieflacon of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Intramusculair

Voeg 1 ml water voor injectie toe aan een 250 mg injectieflacon.

Voeg 2 ml water voor injectie toe aan een 500 mg injectieflacon.

Voeg 4 ml water voor injectie toe aan een 1g injectieflacon.

Voeg 4 ml water voor injectie toe aan een 2 g injectieflacon.

Intraveneus

FLOXAPEN kan worden toegevoegd aan de volgende verdunningsmiddelen:

water voor injectie,

natriumchloride 0,9%,

glucose 5%,

natriumchloride 0,18% met glucose 4%

Voor intraveneuze injectie:

Los 250 mg in 5 ml verdunningsmiddel op.

Los 500 mg in 5 ml verdunningsmiddel op.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Los 1 g in 20 ml verdunningsmiddel op.

Los 2 g in 40 ml verdunningsmiddel op.

Toedienen via langzame intraveneuze injectie.

Voor intraveneuze infusie: FLOXAPEN kan eveneens langzaam worden toegevoegd via infusievloeistoffen of geïnjecteerd worden, op geschikte wijze verdund over het concentratiebereik van 5 mg/ml tot 40 mg/ml met gebruik van de vermelde verdunningsmiddelen in de druppel buis.

Uiterlijk van de oplossing

Heldere, kleurloze of vaal gele, deeltjes vrije oplossing.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Eugia Pharma (Malta) Limited, Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1914 Malta

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

FLOXAPEN 250 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie	BE080543
FLOXAPEN 500 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie	BE080552
FLOXAPEN 1 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie	BE483671
FLOXAPEN 2 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie	BE517777

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning:

FLOXAPEN 250 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie	7 mei 1973
FLOXAPEN 500 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie	7 mei 1973
FLOXAPEN 1 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie	9 december 2015
FLOXAPEN 2 g poeder voor oplossing voor injectie of infusie	13-november-2017

B. Datum van laatste verlenging van de vergunning: 18/09/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 12/2025

Datum van goedkeuring: 03/2026