

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FLOXAPEN 500 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De capsules bevatten 544.0 mg flucloxacillinenatrium monohydraat, equivalent aan 500 mg flucloxacilline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde zwart/bruine gelatine capsules, afmeting 0+, met opdruk "500", die een wit(te) tot gebroken wit(te) poeder of massa bevatten.

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 isoxazolympenicillines 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 via orale toediening. De dosis van 1 g moet over 4 giften verdeeld worden.

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 orale toediening.

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

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.

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 oraal toegediend.

FLOXAPEN harde capsules dienen minstens 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd ingenomen te worden.

De capsules moet worden ingenomen met een groot glas water (250 ml) om het risico op een pijnlijk gevoel in de slokdarm te verkleinen (zie rubriek 4.8).

Patiënten mogen niet meteen gaan liggen nadat ze FLOXAPEN hebben ingenomen.

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. Ondanks dat anafylactische reacties vaker voorkomt na

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

parenterale therapie, is het opgetreden bij patiënten met orale 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 exanthemateuze 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.

Dit geneesmiddel bevat 25 mg (1,1 mmol) natrium per capsule met 500 mg, overeenkomend met 1,25 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

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-oxoproline 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 therapeutisch drug monitoring, TDM). De dosis voriconazol moet mogelijk worden verhoogd.

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.

4.8. Bijwerkingen

De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van bijwerkingen: zeer vaak (> 1/10), vaak (≥

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 pediatrische 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 Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou.

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.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 (hydratatie 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

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

Resistentiemechanisme

Resistentie tegen isoxazolylpenicillinen (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.

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 β -lactamase-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-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-8 *5701 allel leverschade zeer laag is (0,12%) en routineonderzoek van dit allel wordt niet aanbevolen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Na orale 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
250 – orale toediening (nuchtere patiënten)	6,9	8,8	5,0	2,2	<1,0
500 – orale toediening (nuchtere patiënten)	13,9	14,5	6,7	4,4	2,2

De totale geabsorbeerde hoeveelheid bij orale toediening is 50 tot 55% van de toegediende dosis, hoewel een grote variabiliteit in absorptie werd waargenomen in diverse onderzoeken.

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. In een tijdsbestek van 8 uur na orale toediening wordt 65 % van de toegediende dosis als een onveranderde actieve vorm in de urine uitgescheiden. 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

Magnesiumstearaat – gelatine – titaandioxide (E171) – rood ijzeroxide (E172) – geel ijzeroxide (E172) – zwart ijzeroxide (E172) - gezuiverd water.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 16 of 32 capsules en ziekenhuisverpakking met 100 capsules verpakt in PVC/PE/PVdC-Aluminium folie blisterverpakkingen in een drievoudig gelamineerd zakje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet van toepassing

7. HOUDER VANDE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan
5 box 8, 1090 Brussel

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

FLOXAPEN 500 mg capsules, hard

BE080464

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning:
FLOXAPEN 500 mg harde capsules

29 juni 1972

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 11/2023.
Datum van goedkeuring: 12/2023.