

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flucloxacilline Mylan 250 mg, capsules
Flucloxacilline Mylan 500 mg, capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Flucloxacilline Mylan 250 mg, capsules:

Elke capsule bevat flucloxacillinenatrium-monohydraat, overeenkomend met 250 mg flucloxacilline.

Flucloxacilline Mylan 500 mg, capsules:

Elke capsule bevat flucloxacillinenatrium-monohydraat, overeenkomend met 500 mg flucloxacilline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules.

Flucloxacilline Mylan 250 mg, capsules:

Harde gelatine capsules (grootte 2) met een bruine basis en een grijze dop, voorzien van de opdruk 'FN 250' en 'G' en gevuld met wit korrelig poeder.

Flucloxacilline Mylan 500 mg, capsules:

Harde gelatine capsules (grootte 2) met een bruine basis en een grijze dop, voorzien van de opdruk 'FN 500' en 'G' en gevuld met wit korrelig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Flucloxacilline Mylan is voornamelijk aangewezen voor behandeling van milde tot matig ernstige infecties veroorzaakt door (mogelijk) penicillinasevormende stafylococcen, zoals bij:

- hogere luchtweginfecties, zoals faryngitis, tonsillitis, sinusitis;
- lagere luchtweginfecties, zoals pneumonie, bronchopneumonie, pulmonaal abces;
- infecties van de huid en weke delen, zoals impetigo, abcessen.

Bij ernstige en levensbedreigende infecties verdient een parenterale behandeling de voorkeur.

Men dient rekening te houden met de officiële plaatselijke richtlijnen, bijvoorbeeld nationale aanbevelingen betreffende het juiste gebruik en voorschrijven van anti-microbiële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke frequentie is 3 maal daags (om de 8 uur).

Volwassenen:

Niet ernstige tot matig-ernstige infecties: gedurende 5 tot 10 dagen 3 maal per dag 500 mg (om de 8 uur) op een lege maag innemen. Bij ernstige infecties kunnen de doses worden verdubbeld.

Kinderen van 2 tot 12 jaar:

Meestal 5 tot 10 dagen 3 maal per dag (= 24 uur) 250 mg of 50 mg/kg lichaamsgewicht per dag (= 24 uur), verdeeld over 3 tot 4 doses.

Dosering bij ernstige infecties (volwassenen en kinderen)

Bij ernstige infecties kan de dosis worden verdubbeld.

Dosering bij gestoorde nierfunctie en dialyse

Bij patiënten met een 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.

Ook voor kinderen jonger dan 12 jaar dient een verlaging van de dosis of een verlenging van het doseringsinterval te worden overwogen (zie ook rubriek 4.4).

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

Wijze van toediening

De absorptie van flucloxacilline wordt beïnvloed door het tegelijk innemen van voedsel.

Flucloxacilline Mylan 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 Flucloxacilline Mylan hebben ingenomen.

De capsules niet openen en niet op kauwen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere β -lactam antibiotica, zoals penicillinen en cefalosporinen, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Flucloxacilline mag niet gebruikt worden door patiënten met een door flucloxacilline geïnduceerde geelzucht of leverfunctiestoornis in de anamnese.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat Flucloxacilline Mylan wordt toegediend, dient zorgvuldig te worden nagegaan of de patiënt overgevoelig is voor penicillinen of cefalosporinen. Er kan kruisallergie en kruisresistentie met andere β -lactam antibiotica, zoals cefalosporinen, optreden.

Ernstige en incidenteel dodelijke gevallen van overgevoeligheid (anafylactische reacties) zijn gemeld bij patiënten op penicillinetherapie. Deze reacties komen vaker voor bij personen met een overgevoeligheid voor penicillinen in de anamnese. De behandeling met Flucloxacilline Mylan moet onmiddellijk worden gestaakt en worden vervangen door een passende andere therapie. Ernstige anafylactische reacties vereisen een onmiddellijke behandeling met epinefrine. Ook zuurstof, intraveneus toegediende steroïden en behandeling van respiratoire insufficiëntie, inclusief intubatie, kunnen aangewezen 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.

Aanpassing van de dosering kan worden overwogen 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 bij een geelgekleurde baby zou kunnen leiden tot een kernicterus. Bovendien is speciale aandacht vereist bij pasgeborenen en kinderen jonger dan 6 maanden vanwege de mogelijkheid van het optreden van hoge serumconcentraties van flucloxacilline als gevolg van een vertraagde renale klaring.

Gedurende langdurige therapie wordt aanbevolen de lever- en nierfunctie regelmatig te controleren.

Langdurige toediening kan in sommige gevallen leiden tot overgroei met niet-gevoelige bacteriën.

Pseudomembraneuze colitis kan optreden tijdens het gebruik van antibiotica. Indien zich pseudomembraneuze colitis ontwikkelt, dient de flucloxacillinebehandeling gestaakt te worden en een geschikte therapie, zoals orale toediening van vancomycine, te worden gestart.

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

Flucloxacilline Mylan mag niet gelijktijdig worden toegediend met bacteriostatische middelen zoals tetracyclinen, macroliden en chlooramfenicol. Gelijktijdig gebruik met aminoglycosiden is mogelijk (synergistische werking).

Een aantal middelen kan de tubulaire secretie van penicillinen remmen (probenecide, fenylbutazon, oxyfenbutazon en in mindere mate acetylsalicylzuur, indometacine en sulfinpyrazon), waardoor de halfwaardetijd van flucloxacilline wordt verlengd en de plasmaspiegel wordt verhoogd. Van de combinatie met probenecide wordt therapeutisch gebruik gemaakt.

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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In het algemeen worden penicillines beschouwd als veilig tijdens de zwangerschap. Er is geen gepubliceerde informatie beschikbaar over het gebruik van flucloxacilline bij de mens tijdens de zwangerschap. Dierexperimentele studies met flucloxacilline hebben geen teratogeen effect aangetoond. Terughoudendheid moet worden betracht bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Flucloxacilline wordt in geringe mate met de moedermelk uitgescheiden. Borstvoeding kan worden gehandhaafd tijdens gebruik van Flucloxacilline Mylan.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. Een nadelig effect is echter niet waarschijnlijk.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequenties zijn gebruikt voor de aanduiding van bijwerkingen: zeer vaak $\geq 1/10$, vaak $\geq 1/100$ en $< 1/10$, soms $\geq 1/1000$ en $< 1/100$, zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1000$, zeer zelden $< 1/10.000$.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: geringe gastro-intestinale storingen.

Zeer zelden: pseudomembraneuze colitis.

Niet bekend: pijnlijk gevoel in de slokdarm en gerelateerde klachten*

* ontsteking van de slokdarm, brandend gevoel in de slokdarm, keelirritatie, keelpijn of mondpijn

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: uitslag, urticaria en purpura.

Zeer zelden: erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, en toxische epidermale necrolyse (zie ook Immuunsysteemaandoeningen).

Niet bekend: AGEP – acute generaliseerde exanthemateuze pustulose (zie rubriek 4.4)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: neutropenie (inclusief agranulocytose) en trombocytopenie. Deze zijn reversibel indien de behandeling wordt gestaakt. Eosinofilie. Hemolytische anemie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Anafylactische shock (uitzonderlijk bij orale toepassing) (zie ook rubriek 4.4) en angioneurotisch oedeem.

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

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: Hepatitis en cholestatische icterus (zie ook rubriek 4.4). Veranderingen in leverfunctie-laboratoriumtestresultaten (reversibel indien behandeling wordt gestaakt).

Hepatitis en cholestatische icterus kunnen 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 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.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Zeer zelden: Gewrichtspijn en spierpijn ontwikkelen zich soms > 48 uur na begin van de behandeling.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: Interstitiële nefritis.

Dit is reversibel indien de behandeling wordt gestaakt.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Overdosering kan leiden tot gastro-intestinale symptomen (misselijkheid, braken, diarree) en een verstoring van de vocht- en elektrolytenbalans. De behandeling dient symptomatisch plaats te vinden met op peil houden van de vocht- en elektrolytenbalans. Na orale overdosering de patiënt laten drinken (water, limonade) en zo mogelijk laten braken. Vervolgens water (of limonade) met geactiveerde kool en met eventueel een osmotisch werkend laxans toedienen. Flucloxacilline kan niet door hemodialyse verwijderd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: β -lactamase gevoelige penicillines,
ATC-code: J01C F05

Werkingsmechanisme

Flucloxacilline is een smalspectrum isoxazolylpenicilline van de β -lactamgroep van antibiotica.

Het heeft een bactericide effect op veel Gram-positieve organismen, waaronder streptokokken en β -lactamase producerende stafylokokken.

Het voornaamste werkingsmechanisme van flucloxacilline is het remmen van het uiteindelijke crosslinken van peptidoglycanen in de celwand. Dit proces verslapt de celwand en leidt uiteindelijk tot lysis en celdood.

Resistentiemechanismen

Resistentie tegen penicillinen kan voortkomen uit de productie van β -lactamase-enzymen die het geneesmiddel inactiveren of uit het bezitten van veranderde penicillinebindende eiwitten.

Flucloxacilline is resistent tegen β -lactamase van stafylokokken en is even actief tegen β -lactamase producerende als niet- β -lactamase producerende stammen. Flucloxacilline heeft een verminderde activiteit tegen organismen met veranderde penicillinebindende eiwitten.

Kruisresistentie

Flucloxacilline heeft een vergelijkbaar resistentiepatroon met andere penicillinen die bestand zijn tegen β -lactamase van stafylococci, bijvoorbeeld andere isoxazol-penicillinen (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline), methicilline en nafcilline.

Flucloxacilline vertoont geen kruisresistentie met andere klassen van antibacteriële middelen.

Breekpunten

De volgende breekpunten worden gehanteerd bij het onderscheid tussen gevoelige en resistente micro-organismen. CRG-breekpunten voor flucloxacilline: $S \leq 4$ mg/l en $R > 4$ mg/l.

De prevalentie van resistentie kan geografisch en in de tijd verschillen voor de geselecteerde micro-organismen en lokale informatie omtrent resistentie is wenselijk, in het bijzonder wanneer ernstige infecties worden behandeld. Indien nodig dient advies van een deskundige te worden ingeroepen, in het bijzonder wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat gebruik van het middel bij op zijn minst sommige typen infecties twijfelachtig is.

<i>Doorgaans gevoelige micro-organismen**</i>
Aërobe Grampositieve
Staphylococcus aureus (MSSA)*# [1], [4,5]
Staphylococcus epidermidis [2]
β -haemolytische streptokokken Groep A# [3]
β -haemolytische streptokokken Groep B# [3]
Streptococcus agalactiae# [1]
Streptococcus pneumoniae# [1][*4]
Streptococcus pyogenes# [1]
Aërobe Gramnegatieve
Haemophilus influenzae# [1]
Resistente micro-organismen
Aërobe Grampositieve
Methicilline resistente stafylokokken (MRSA en MRSE) [3]
Aërobe Gramnegatieve

Pseudomonas aeruginosa [3]
Serratia maltophilia [3]
Enterobacter cloacae [3]
Enterococcus faecialis [3]
Enterococcus faecium [3]
Escherichia coli [3]
Klebsiella pneumoniae [3]
Proteus mirabilis [3]

Gevoeligheidstesten zijn uitgevoerd conform de DIN micro-verdunningsmethode (DIN 58940)

* Klinische effectiviteit is aangetoond voor gevoelige isolaten in goedgekeurde klinische indicaties

** De gegevens in de gevoeligheidstabel zijn gebaseerd op Duitse resistentiedata. Deze gegevens zouden licht kunnen afwijken van de Nederlandse situatie.

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 wordt na orale toediening op de lege maag voor ca. 55 % geabsorbeerd. De absorptie van flucloxacilline wordt significant beïnvloed door het tegelijkertijd innemen van voedsel. Gemiddelde concentratie in het serum van flucloxacilline na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 500 mg van het natriumzout van flucloxacilline aan gezonde vrijwilligers bedraagt:

	Dosis (mg)	Toestand	Aantal	Gemiddelde concentratie (µg/ml)					
				½ uur	1 uur	2 uur	3 uur	4 uur	6 uur
flucloxacilline	500	nuchter	53	13,9	14,5	6,7	4,4	2,2	
flucloxacilline	500	niet nuchter	12	<1,0	3,2	7,9	-	3,6	>1,0

Serumspiegels van isoxazolylpenicillinen na orale toediening zijn onderhevig aan grote interindividuele variatie. De topconcentratie wordt gemiddeld 1 uur na orale toediening bereikt.

Distributie

De binding aan serumeiwit bedraagt ca. 95 %, bepaald met de ultrafiltratietechniek. Het schijnbare distributievolume bedraagt ca. 17 liter.

Biotransformatie

Van een oraal toegediende dosis wordt ongeveer 10% omgezet in de actieve metaboliet 5-hydroxymethylflucloxacilline. Tevens wordt ongeveer 5% als inactieve metabolieten in de urine uitgescheiden. De voornaamste inactieve metaboliet is het penicilloïnezuur van flucloxacilline, verder wordt het corresponderende 5-hydroxymethylpenicilloïnezuur gevormd.

Eliminatie

In een tijdsbestek van 8 uur na orale toediening wordt circa 55% (35-76%) van de toegediende dosis als onveranderd flucloxacilline in de urine uitgescheiden. De metaboliet 5-hydroxymethylflucloxacilline draagt ongeveer 10% bij aan de in de urine uitgescheiden antibacteriële activiteit. De biologische halfwaardetijd

van flucloxacilline bedraagt 77,6 ($\pm 15,0$) minuten na orale toediening. De renale klaring van flucloxacilline bedraagt 88-155 ml/min en de extrarenale klaring 35-50 ml/min. De halfwaardetijd bij patiënten zonder enige nierfunctie bedraagt ongeveer 3 uur.

Andere farmacokinetische informatie

De uitscheiding van flucloxacilline via de moedermelk is zeer gering. De serumconcentratie bij de foetus bedraagt 1/2 tot 1/4 van de concentratie in het bloed van de moeder.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzondere gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsulekern:

Magnesiumstearaat

Capsule omhulsel samenstelling:

Zwart ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Geel ijzeroxide (E172)

Titaniumdioxide (E171)

Gelatine

Zwarte inkt (Colorcon S-1-17823):

Shellac

Zwart ijzeroxide (E172)

Propyleenglycol (E1520)

Ammoniumhydroxide (E527)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Al/PVC blisters: 38 maanden.

Polypropylene flacons: 36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/PVC doordrukstrips verpakt per 16, 20, 100 en 500 capsules.

Witte polypropylene pot met polyethyleen dop en polyethyleen vulmiddel verpakt per 20, 100 en 500 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Mylan B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

Flucloxacilline Mylan 250 mg, capsules: RVG 10927
Flucloxacilline Mylan 500 mg, capsules: RVG 10928

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 oktober 1987
Datum van laatste verlening van de vergunning: 8 oktober 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 30 juni 2023