

# SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 250 mg flucloxacilline (als flucloxacillinenatriummonohydraat).  
Elke injectieflacon bevat 500 mg flucloxacilline (als flucloxacillinenatriummonohydraat).  
Elke injectieflacon bevat 1000 mg flucloxacilline (als flucloxacillinenatriummonohydraat).  
Elke injectieflacon bevat 2000 mg flucloxacilline (als flucloxacillinenatriummonohydraat).

### Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon van 250 mg bevat 0,55 mmol (13 mg) natrium.  
Elke injectieflacon van 500 mg bevat 1,1 mmol (25 mg) natrium.  
Elke injectieflacon van 1000 mg bevat 2,2 mmol (51 mg) natrium.  
Elke injectieflacon van 2000 mg bevat 4,4 mmol (101 mg) natrium.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.  
Wit tot gebroken wit poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Flucloxacilline Ibisqus is aangewezen voor de behandeling van de volgende infecties veroorzaakt door resistente organismen, met name *Staphylococcus aureus* (zie rubriek 4.2 en 5.1):

- Infecties van de huid en weke delen, zoals abcessen, cellulitis
- Luchtweginfecties, zoals pulmonaal abces, pneumonie, bronchopneumonie
- Infecties van botten en gewrichten, zoals artritis, osteomyelitis
- Endocarditis

Flucloxacilline Ibisqus is ook aangewezen voor profylaxe bij cardiovasculaire chirurgie (klepprotheses, slagaderprotheses) en bij orthopedische chirurgie (artroplastiek, osteosynthese en artrotomie) vanwege de dominante pathogene potentie van stafylokokken tijdens chirurgische ingrepen.

Men dient rekening te houden met de officiële plaatselijke richtlijnen betreffende 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 het type infectie.

#### Volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder

SmPC\_Flucloxacillin injection\_NL\_

Standaard dosis: totale dagelijkse dosering van 1 g – 4 g, toegediend verdeeld over drie tot vier doses, per intraveneuze of intramusculaire injectie.

In geval van ernstige infecties: tot 8 g per dag in de vorm van vier infusies (gedurende 20 tot 30 min). De maximumdosis van 12 g per dag mag niet worden overschreden.

Meticillineresistente *Staphylococcus aureus*. Endocarditis: 2 g flucloxacilline om de 6 uur, verhoogd naar 2 g om de 4 uur bij patiënten met een gewicht >85 kg.

Bij chirurgische profylaxe: 2 g intraveneus (bolusinjectie of infuus) na inductie van anesthesie, om de 6 uur te herhalen gedurende 24 uur in gevallen van vasculaire en orthopedische chirurgie, en gedurende 48 uur in gevallen van cardio- of coronaire chirurgie.

Een enkele bolusinjectie of infusie mag niet meer dan 2 g bedragen.

*Kinderen*

#### Kinderen jonger dan 12 jaar

Standaarddosering voor milde tot matige infecties: 25 tot 50 mg/kg/24 uur, toegediend in drie tot vier gelijkmatig verdeelde doses per intramusculaire of intraveneuze injectie.

Bij ernstige infecties: maximaal 100 mg/kg/24 uur verdeeld over drie tot vier doses.

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

Meticillineresistente *Staphylococcus aureus*. Endocarditis: 200 mg/kg/24 uur verdeeld over drie tot vier doses.

#### Prematuren, neonaten, zuigelingen en peuters

Flucloxacilline dient uitsluitend aan prematuur geboren kinderen en neonaten te worden toegediend na een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen vanwege de mogelijke activering van kernicterus (zie ook rubriek 4.4).

Neonaten, prematuren en baby's krijgen doorgaans dagelijks 25 tot 50 mg/kg lichaamsgewicht toegediend, verdeeld in drie tot vier gelijke doses. Een verhoging van de dagelijkse dosis naar maximaal 100 mg/kg lichaamsgewicht kan mogelijk zijn.

#### 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 aanbevolen maximumdosering bedraagt voor volwassenen 1 g elke 8 tot 12 uur (bij anurische patiënten is de maximumdosering 1 g elke 12 uur). Omdat flucloxacilline niet significant wordt verwijderd door dialyse, is een aanpassing van de dosering tijdens of na dialyse niet noodzakelijk.

#### Leverfunctiestoornis

Dosisvermindering bij patiënten met verminderde leverfunctie is niet nodig.

### **Wijze van toediening**

Het poeder voor oplossing voor injectie/infusie kan worden toegediend als intramusculaire injectie en intraveneuze injectie of infusie.

Raadpleeg rubriek 6.6 voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel vóór toediening.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof. Flucloxacilline Ibisqus dient niet te worden toegediend aan patiënten met overgevoeligheid voor  $\beta$ -lactamantibiotica, zoals penicillinen (en cefalosporinen in de anamnese).

Flucloxacilline mag niet gebruikt worden door patiënten met een door flucloxacilline geïnduceerde geelzucht of leverfunctiestoornis in de anamnese. Flucloxacilline is niet geschikt voor toediening in het oog of subconjunctivale toediening.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat flucloxacilline wordt toegediend, dient zorgvuldig te worden nagegaan of de patiënt overgevoelig is voor  $\beta$ -lactamgeneesmiddelen. Het optreden van kruisgevoeligheid tussen penicillinen en cefalosporinen is goed gedocumenteerd.

Ernstige en incidenteel dodelijke gevallen van overgevoeligheid (anafylactische reacties) zijn gemeld bij patiënten behandeld met  $\beta$ -lactamantibiotica. Hoewel anafylaxie vaker optreedt na parenterale therapie, is het ook voorgekomen bij patiënten bij wie orale therapie werd toegepast. Deze reacties komen vaker voor bij personen met een overgevoeligheid voor  $\beta$ -lactam in de anamnese. Als er een allergische reactie optreedt, dient de behandeling met flucloxacilline onmiddellijk te worden gestaakt en te worden vervangen door een passende andere therapie. Ernstige anafylactische reacties vereisen mogelijk een onmiddellijke behandeling met adrenaline. Ook zuurstof, intraveneus toegediende steroïden en behandeling van de luchtwegen, 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.

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).

Flucloxacilline dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een leverfunctiestoornis, patiënten  $\geq 50$  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).

Extra voorzichtigheid wordt aangeraden met betrekking tot door drugsgebruik 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 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 bij een geelgekleurde baby zou kunnen leiden tot een kernicterus. 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 (zoals bij osteomyelitis of endocarditis) wordt aanbevolen de lever- en nierfunctie regelmatig te controleren.

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

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).

#### Belangrijke informatie over hulpstof

Flucloxacilline Ibisqus 250 mg

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen'natriumvrij' is.

Flucloxacilline Ibisqus 500 mg

Dit geneesmiddel bevat 25 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,25% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Bij patiënten met een natriumbepert dieet dient men rekening te houden met het natriumgehalte.

Flucloxacilline Ibisqus 1000 mg

Dit geneesmiddel bevat 51 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 2,55% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Bij patiënten met een natriumbepert dieet dient men rekening te houden met het natriumgehalte.

Flucloxacilline Ibisqus 2000 mg

Dit geneesmiddel bevat 101 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 5,05% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Bij patiënten met een natriumbepert dieet dient men rekening te houden met het natriumgehalte.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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.

**Probenecide** remt de renale tubulaire secretie van flucloxacilline. Gelijktijdige toediening van probenecide vertraagt de renale excretie van flucloxacilline.

**Bacteriostatische geneesmiddelen** (chlooramfenicol, erytromycinen, sulfonamiden en tetracyclinen) kunnen de bactericide werking van flucloxacilline verstoren.

Methotrexaat kan een verminderde excretie veroorzaken bij flucloxacilline (verhoogd risico van toxiciteit).

Flucloxacilline kan de uitslag van de **Guthrie-test** beïnvloeden (onterecht positief). Vóór de toediening van flucloxacilline dienen bloedmonsters te worden afgenomen.

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 casusrapporten die een gewijzigde (meestal verlaagde) INR (International Normalised Ratio) beschrijven bij patiënten die gelijktijdig warfarine en flucloxacilline kregen. Daarom wordt aanbevolen om uit voorzorg de protrombinetijd of INR te controleren bij patiënten die regelmatig warfarine gebruiken aan het begin, tijdens en na stopzetting van de behandeling met flucloxacilline.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Gegevens over een beperkt aantal zwangerschappen waarbij sprake was van blootstelling duiden niet op schadelijke effecten van flucloxacilline op zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op zwangerschap, ontwikkeling van de embryo/foetus, geboorte of postnatale ontwikkeling.

Wees terughoudend bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

### Borstvoeding

Flucloxacilline wordt in geringe mate in de moedermelk uitgescheiden. In zeldzame gevallen kan dit leiden tot diarree en/of schimmelkolonisatie van de mucosa bij de baby. Er dient rekening te worden gehouden met sensitiviteit van de baby voor  $\beta$ -lactamgeneesmiddelen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot vruchtbaarheid.

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

Niet van toepassing.

## 4.8 Bijwerkingen

De genoemde bijwerkingen zijn geclassificeerd op basis van frequentie en systeem/orgaanklasse:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

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

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

zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1000$ )

zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tenzij anderszins wordt aangegeven, is de frequentie van de bijwerkingen afgeleid van meer dan 30 jaar aan post-marketingrapporten.

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Zeer zelden	Neutropenie (inclusief agranulocytose) en trombocytopenie. Deze zijn reversibel indien de behandeling wordt gestaakt. Eosinofilie, hemolytische anemie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Zeer zelden	Anafylactische shock (uitzonderlijk bij orale toepassing) (zie rubriek 4.4), angioneurotisch oedeem. Als er een overgevoeligheidsreactie optreedt, dient de behandeling te worden gestaakt. (Zie ook <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i> )
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Zeer zelden	Bij patiënten met nierinsufficiëntie kunnen bij hoge intraveneuze doses neurologische afwijkingen, zoals convulsies, optreden
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	*Vaak	Geringe gastro-intestinale storingen

	Zeer zelden	Pseudomembraneuze colitis. Als zich pseudomembraneuze colitis ontwikkelt, dient behandeling met flucloxacilline gestaakt te worden en dient geschikte therapie, zoals orale vancomycine, in gang te worden gezet
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Zeer zelden	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
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Zeer zelden	Hepatitis en cholestatische icterus (zie 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 $\geq 50$ 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 de positieve voorspellende waarde van het testen van het HLA-B*5701-allel leverschade zeer laag (0,12%) en wordt routineonderzoek van dit allel niet aanbevolen
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	*Soms	Uitslag, urticaria en purpura
	Zeer zelden	Erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, en toxische epidermale necrolyse (zie ook <i>Immuunsysteemaandoeningen</i> )
	Niet bekend	AGEP – acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (zie rubriek 4.4)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Zeer zelden	Gewrichtspijn en spierpijn ontwikkelen zich soms > 48 uur na de begin van de

		behandeling
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Zeer zelden	Interstitiële nefritis. Dit is reversibel indien de behandeling wordt gestaakt
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Zeer zelden	Koorts ontwikkelt zich soms > 48 uur na begin van de behandeling

*\*De incidentie van deze bijwerkingen is afgeleid van klinische studies onder ongeveer 929 volwassen en pediatrische patiënten 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Er kunnen gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken, diarree optreden. De behandeling dient symptomatisch plaats te vinden.

Flucloxacilline kan niet door hemodialyse verwijderd worden.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik;  $\beta$ -lactamaseresistente penicillinen, ATC-code: J01CF05.

Flucloxacilline is een semisynthetische penicilline ( $\beta$ -lactamantibioticum; isoxazolympenicilline) met een smal spectrum van activiteit met name op grampositieve organismen, waaronder  $\beta$ -lactamaseproducerende stammen.

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 de positieve voorspellende waarde van het testen van het HLA-B\*5701-allel leverschade zeer laag (0,12%) en wordt routineonderzoek van dit allel niet aanbevolen.

#### Werkingsmechanisme

Flucloxacilline remt een of meer enzymen (vaak penicillinebindende eiwitten, PBP's genoemd) in het biosynthetisch traject van bacteriële peptidoglycan, wat een integraal structureel onderdeel van de bacteriële celwand is. Remming van peptidoglycansynthese verslapt de celwand en leidt normaliter uiteindelijk tot lysis en celdood.

#### Resistentiemechanisme

Resistentie tegen isoxazolympenicillinen (zogenaamde meticillineresistentie) wordt veroorzaakt door de bacteriën die een veranderd penicillinebindende eiwit produceren. Er kan sprake zijn van kruisresistentie in de  $\beta$ -lactamgroep met andere penicillinen en cefalosporinen. Meticillineresistente stafylokokken hebben doorgaans een lage gevoeligheid voor alle  $\beta$ -lactamantibiotica.

#### Antimicrobiële werking

Flucloxacilline is actief tegen zowel  $\beta$ -lactamaseproducerende als niet- $\beta$ -lactamaseproducerende

stammen van *Staphylococcus aureus* en andere aerobe grampositieve kokken, met uitzondering van *Enterococcus faecalis*. Grampositieve anaeroben zijn doorgaans gevoelig (minimale remmende concentraties - MIC 0,25-2 mg/l) maar gramnegatieve bacillen of anaeroben zijn matig tot volledig resistent. Enterobacteriën zijn volledig resistent tegen flucloxacillinen, evenals meticillineresistente stafylokokken.

Stammen van de volgende organismen zijn doorgaans gevoelig voor de bactericide werking van flucloxacilline *in vitro*.

De minimale remmende concentraties (MIC) van flucloxacilline zijn als volgt:

Micro-organismen	MIC (mg/l)	
	S ≤ S ≤	R >
<i>Staphylococcus spp.</i>	Noot <sup>1,2</sup>	Noot <sup>1,2</sup>
<i>Streptococcus</i> (Groepen A, C en G)	Noot <sup>3</sup>	Noot <sup>3</sup>
† <sup>1</sup> 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. <sup>2</sup> De meeste coagulase-negatieve stafylokokken zijn penicillinaseproducenten en sommige zijn resistent tegen methicilline. Beide mechanismen maken ze resistent tegen benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, ampicilline, amoxicilline, piperacilline en ticarcilline. Geen enkele momenteel beschikbare methode kan op betrouwbare wijze de penicillinaseproductie detecteren in coagulase-negatieve stafylokokken, maar methicillineresistentie kan worden gedetecteerd met cefoxitine zoals beschreven. <sup>3</sup> 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.		

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De piekconcentraties van flucloxacilline in serum na ongeveer 1 uur zijn als volgt:

- na 500 mg via intramusculaire injectie: ongeveer 16,5 mg/l.

### Distributie

Eiwitbinding: de binding aan serumeiwit bedraagt 95%. Flucloxacilline verdeelt zich goed in de meeste weefsels. Door kruisen van het hersenvlies: flucloxacilline verdeelt zich slechts in geringe mate in het hersenvocht van patiënten bij wie de hersenvliezen niet ontstoken zijn.

Door kruisen naar de moedermelk: flucloxacilline wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk.

### Biotransformatie

Bij normale patiënten wordt ongeveer 10% van de toegediende flucloxacilline omgezet in penicilloïnezuur. De halfwaardetijd voor de eliminatie van flucloxacilline bedraagt ongeveer 53 minuten.

### Eliminatie

Uitscheiding vindt hoofdzakelijk via de nier plaats. In een tijdsbestek van 8 uur na orale toediening



wordt 65% van de oraal toegediende dosis in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden. Een kleine hoeveelheid wordt in de gal uitgescheiden. De uitscheiding van flucloxacilline wordt vertraagd in geval van nierfalen.

#### Neonaten en baby's

De klaring van flucloxacilline is aanzienlijk langzamer bij neonaten dan bij volwassenen en voor neonaten is een gemiddelde halfwaardetijd voor eliminatie van 4,5 uur gemeld. Wees extra zorgvuldig bij de toediening van flucloxacilline aan neonaten (zie rubriek 4.4).

Jongere baby's (<6 maanden) bereiken bij toediening van dezelfde dosis hogere plasmaconcentraties van flucloxacilline dan oudere kinderen.

#### Patiënten met een nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis stijgt de halfwaardetijd voor eliminatie van flucloxacilline naar waarden tussen 135 en 173 minuten. Aangepaste dosering is nodig als er sprake is van een ernstige nierfunctiestoornis, met een creatinineklaring < 10 ml/min (zie rubriek 4.2).

#### Patiënten met een leverfunctiestoornis

Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat leverziekte invloed heeft op de farmacokinetische eigenschappen van flucloxacilline, aangezien het antibioticum hoofdzakelijk via de nieren wordt geklaard.

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De tijd boven de minimale remmende concentratie ( $T > MIC$ ) wordt beschouwd als de meest bepalende factor voor de werkzaamheid van flucloxacilline.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen preklinische gegevens die relevant zijn voor de voorschrijvend arts en niet al zijn opgenomen in andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Flucloxacilline mag niet gemengd worden met bloedproducten of andere eiwithoudende vloeistoffen, zoals eiwithydrolysaten, of met intraveneuze vetemulsies.

Als flucloxacilline gelijktijdig met een aminoglycoside wordt voorgeschreven, mogen de twee antibiotica niet in dezelfde injectiespuit, container voor intraveneuze vloeistof of toedieningsset gemengd worden, anders kan er neerslag ontstaan.

De ringeroplossing is niet verenigbaar met Flucloxacilline Ibisqus voor injectie/infusie.

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

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

**Gereconstitueerde/verdunde oplossing:** Chemische en fysieke stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor een periode van 1 uur bij 25°C en voor een periode van 24 uur bij 2-8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van openen/reconstitutie/verdunding het risico van microbiële besmetting uitsluit. Als het product niet

onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartermijnen en -condities voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dienen deze niet langer te zijn dan de termijnen die hierboven zijn aangegeven voor de chemische en fysieke stabiliteit tijdens gebruik.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Er gelden geen speciale voorzorgsmaatregelen voor het bewaren van dit geneesmiddel.  
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Flucloxacilline Ibisqus 250 mg: transparante, kleurloze, glazen injectieflacons van het type III van 10 ml, 20 mm, afgesloten met een chloorbutylrubberen stop van 20 mm en een aluminium sluitring met een “flip-off”-dop. De injectieflacons worden in een kartonnen doos geplaatst.

Flucloxacilline Ibisqus 500 mg: transparante, kleurloze, glazen injectieflacons van het type III van 10 ml, 20 mm, afgesloten met een chloorbutylrubberen stop van 20 mm en een aluminium sluitring met een “flip-off”-dop. De injectieflacons worden in een kartonnen doos geplaatst.

Flucloxacilline Ibisqus 1 g: transparante, kleurloze, glazen injectieflacons van het type III van 20 ml, 20 mm, afgesloten met een chloorbutylrubberen stop van 20 mm en een aluminium sluitring met een “flip-off”-dop. De injectieflacons worden in een kartonnen doos geplaatst.

Flucloxacilline Ibisqus 2 g: transparante, kleurloze, glazen injectieflacons van het type I van 50 ml, 32 mm, afgesloten met een chloorbutylrubberen stop van 20 mm en een aluminium sluitring met een “flip-off”-dop. De injectieflacons worden in een kartonnen doos geplaatst.

**Verpakkingsgrootten:** verpakkingen van 1, 5, 10, 20 en 50 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Flucloxacilline kan worden toegevoegd aan de volgende infuusvloeistoffen:

- Water voor injecties
- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie
- Dextrose 50 mg/ml (5%), oplossing voor injectie
- Natriumchloride 1,8 mg/ml (0,18%) met glucose 40 mg/ml (4%), oplossing voor injectie

##### Intramusculair gebruik

1,5 ml water voor injecties toevoegen aan 250 mg inhoud van injectieflacon.

2,0 ml water voor injecties toevoegen aan 500 mg inhoud van injectieflacon.

3,0 ml water voor injecties toevoegen aan 1000 mg inhoud van injectieflacon.

4,0 ml water voor injecties toevoegen aan 2000 mg inhoud van injectieflacon.

##### Intraveneus gebruik

250 mg flucloxacilline oplossen in 5 ml water voor injecties.

500 mg flucloxacilline oplossen in 10 ml water voor injecties.

1000 mg flucloxacilline oplossen in 20 ml water voor injecties.

2000 mg flucloxacilline oplossen in 40 ml water voor injecties.

Toedienen via trage intraveneuze injectie. Flucloxacilline kan ook langzaam worden toegevoegd aan infusievloeistoffen of, na geschikte verdunning, in het druppelinfuus worden geïnjecteerd over een periode van drie tot vier minuten.

##### **Reconstitutievolumes voor flucloxacilline**

Na reconstitutie met water voor injectie, zoals hierboven aangegeven, kunnen de injectieflacons ook nog worden toegevoegd aan 50, 100, 125, 200, 250 en 500 ml van de verenigbare infusievloeistoffen.

Het poedervolume leidt tot volumeverdunning, zoals aangegeven in onderstaande tabel.

<b>Sterkte</b>	<b>Reconstitutie met water voor injectie</b>	<b>Verkregen volume aan water voor injectie</b>	<b>Vervangingswaarde</b>
Flucloxacilline 250 mg	5,0 ml	5,2 ml	0,2 ml
Flucloxacilline 500 mg	10,0 ml	10,3 ml	0,3 ml
Flucloxacilline 1000 mg	20,0 ml	20,6 ml	0,6 ml
Flucloxacilline 2000 mg	40,0 ml	41,2 ml	1,2 ml

De uiteindelijke concentraties van de gereconstitueerde oplossing worden dus op basis hiervan uitgerekend.

<b>Toegevoegd volume</b>	50 ml	100 ml	125 ml	200 ml	250 ml	500 ml
	<b>Concentratie (mg/ml)</b>					
Flucloxacilline 250 mg	4,5	2,4	1,9	1,2	1,0	0,5
Flucloxacilline 500 mg	8,3	4,5	3,7	2,4	1,9	1,0
Flucloxacilline 1000 mg	14,2	8,3	6,9	4,5	3,7	1,9
Flucloxacilline 2000 mg	21,9	14,2	12,0	8,3	6,9	3,7

#### Uiterlijk van de oplossing

Heldere kleurloze of lichtgele oplossing zonder partikels.

Na reconstitutie/verdunning dient het geneesmiddel aan een visuele inspectie te worden onderworpen alvorens te worden gebruikt. Uitsluitend heldere oplossingen die nagenoeg vrij zijn van partikels mogen worden gebruikt.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eventuele ongebruikte inhoud dient te worden afgevoerd.

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

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

IBIGEN S.r.l.  
Via Fossignano 2  
04011 Aprilia (LT) - Italië  
[info@ibigen.it](mailto:info@ibigen.it)

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

250 mg: RVG 117242  
500 mg: RVG 117244  
1000 mg: RVG 117245  
2000 mg: RVG 117247

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 januari 2017

Datum van laatste verlenging: 8 juni 2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 19 juni 2023.