

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flucloxacilline 500 mg Focus Care, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 524,5 mg flucloxacillinenatrium, overeenkomend met 500 mg flucloxacilline.

Hulpstof met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 28,79 mg natrium per tablet van 500 mg, overeenkomend met 1,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte capsulevormige filmomhulde tablet (17.20 mm x 8.20 mm) ingeslagen met: FL|500 aan de ene kant en een breuklijn aan de andere kant.

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Flucloxacilline is geïndiceerd voor behandeling van milde tot matig ernstige infecties veroorzaakt door gevoelige Gram-positieve organismen, waaronder β -lactamase-producerende stafylokokken en streptokokken (zie rubriek 5.1), zoals:

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

Bij ernstige en levensbedreigende infecties verdient een parenterale behandeling de voorkeur. Er moet rekening worden gehouden met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële 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 Focus Care, filmomhulde tabletten dienen minstens 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd ingenomen te worden.

De filmomhulde tabletten 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 Focus Care hebben ingenomen.

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 Focus Care 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 Focus Care 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 Focus Care worden stopgezet en is latere toediening gecontra-indiceerd.

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.

Diarrée/pseudomembraneuze colitis wordt veroorzaakt door *Clostridium difficile* en kan optreden tijdens het gebruik van antibiotica. Indien zich pseudomembraneuze colitis ontwikkelt, dient de patiënt nauwlettend in de gaten te worden gehouden. Er bestaat een risico op leverbeschadiging bij gebruik van Flucloxacilline Focus Care. Dit risico is zeldzaam maar neemt waarschijnlijk toe met de leeftijd en bij langere behandeling (zie rubriek 4.8).

Na gelijktijdige toediening van Flucloxacilline Focus Care 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 Focus Care 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).

Zorgvuldigheid is geboden wanneer Flucloxacilline Focus Care 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.

Hypokaliëmie (mogelijk levensbedreigend) kan optreden door het gebruik van Flucloxacilline Focus Care, 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 Focus Care. Aandacht voor dit risico is ook geboden als Flucloxacilline Focus Care wordt toegediend in combinatie met hypokaliëmie-inducerende diuretica of als er andere risicofactoren voor hypokaliëmie bestaan (bv. ondervoeding, niertubulus-stoornissen).

Flucloxacilline Focus Care bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 28,79 mg natrium per tablet, overeenkomend met 1,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Hiermee moet rekening worden gehouden bij de behandeling van patiënten die een zoutarm dieet krijgen voorgeschreven.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij de volgende combinaties met Flucloxacilline Focus Care kan dosisaanpassing nodig zijn: methotrexaat en warfarine.

Er is een ernstig geval beschreven met een ernstige toxische reactie op *methotrexaat*, waarbij de patiënt tegelijkertijd werd behandeld met furosemide en penicilline V; organische zuren die de tubuli kunnen remmen op de secretie van methotrexaat. Een vermoedelijke interactie is ook beschreven na combinatie van methotrexaat en mezlocilline en in een ander geval na combinatie van methotrexaat en amoxicilline.

Er zijn verschillende gevallen gemeld waarbij het effect van *warfarine* werd verminderd na gelijktijdige orale behandeling met flucloxacilline. Het mechanisme hierachter is onduidelijk.

Probenecide vertraagt de uitscheiding van flucloxacilline via de nieren, wat kan leiden tot hogere serumconcentraties van flucloxacilline gedurende een langere periode.

Voorzichtigheid is geboden wanneer flucloxacilline gelijktijdig met paracetamol wordt gebruikt aangezien gelijktijdige inname in verband wordt gebracht met HAGMA (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. Als de gelijktijdige toediening van voriconazol en flucloxacilline 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

Zwangerschap

Uitgebreide klinische gegevens suggereren dat flucloxacilline het risico op aangeboren afwijkingen niet verhoogt.

Borstvoeding

Flucloxacilline wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar het risico op gevolgen voor het kind lijkt onwaarschijnlijk bij therapeutische doseringen. Borstvoeding kan worden gehandhaafd tijdens gebruik van flucloxacilline.

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

Flucloxacilline heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende zijn gastro-intestinale bijwerkingen, die optreden bij ongeveer 5% van de behandelde patiënten.

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 $< 1/10.000$.

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Zelden	<i>Pseudomembraneuze colitis</i>
<i>Bloed-en lymfestelselaandoeningen</i>	Soms	Eosinofilie
	Zelden	Agranulocytose
<i>Immuunstelselaandoeningen</i>	Zelden	Anafylactische reacties
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Onbekend	Hypokaliëmie
	Zeer zelden	HAGMA (high anion gap metabolic acidose)
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Onbekend	Duizeligheid
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Vaak	Misselijkheid, diarree
	Onbekend	Buikpijn, braken, pijn in slokdarm en gerelateerde bijwerkingen ¹

<i>Lever-en galaandoeningen *</i>	Zelden	Leverbeschadiging, meestal cholestatisch-hepatocellulair type
<i>Huid-en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	Exantheem
	Soms	Netelroos
	Zeer zelden	Jeuk
	Onbekend	AGEP – acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (zie rubriek 4.4)

¹ oesofagitis, brandend maagzuur, keelirritatie, orofaryngeale pijn of orale pijn.

* Lever-en galaandoeningen

Er bestaat een risico op leverbeschadiging bij gebruik van flucloxacilline. Dit risico is zeldzaam maar neemt waarschijnlijk toe op oudere leeftijd en bij langere behandeling (zie rubriek 4.4).

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.

Metabolisme en voeding

Postmarketingervaring: zeer zeldzame gevallen van HAGMA (high anion gap metabolic acidose) met gelijktijdig gebruik van flucloxacilline en paracetamol zijn gemeld, meestal in aanwezigheid van risicofactoren (zie rubriek 4.4.).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Toxiciteit: hoge doseringen worden meestal goed verdragen. Acute reacties zijn voornamelijk te wijten aan overgevoeligheid.

Symptomen: toxische reacties; misselijkheid, braken, diarree, verstoorde elektrolytenbalans, bewustzijnsverlies, spierfasciculaties, myoclonus, convulsies, coma, hemolytische reacties, nierfalen, acidose. In uitzonderlijke gevallen kan een anafylactische shock optreden binnen 20-40 minuten.

Behandeling: indien gerechtvaardigd, maagspoeling, houtschool. De behandeling is symptomatisch. In ernstige gevallen, hemoperfusie of hemodialyse.

Behandeling van een anafylactische reactie: Epinefrine (adrenaline) 0,1-0,5 mg langzaam intraveneus, hydrocortison 200 mg intraveneus, eventueel promethazine 25 mg intraveneus, vloeistof, acidose correctie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Flucloxacilline behoort tot de groep van de isoxazolympenicillines, die een hoge activiteit tegen beta-lactamase-producerende stafylokokken hebben met een goede zuurstabiele. Flucloxacilline werkt door de bacteriële celwandsynthese te remmen en het effect is bacteriedodend. Het antibacteriële effect is het beste gecorreleerd aan de tijd dat de antibioticumconcentratie de MIC overschrijdt.

Antibacterial spectrum:

Gevoeligheid	<i>Staphylococcus aureus</i> en coagulase-negatieve stafylokokken inclusief beta-lactamase-producerende stammen Streptokokken en pneumokokken
Resistentie	Meticilline-resistente stafylokokken Enterokokken Gram-negatieve bacteriën <i>Clostridium difficile</i>

Resistentie komt vaak voor (ongeveer 40%) bij coagulase-negatieve stafylokokken als gevolg van meticilline resistentie. Streptokokken en pneumokokken zijn gevoeliger voor benzylpenicilline en penicilline V dan voor flucloxacilline.

Resistentiemechanisme:

Resistentie tegen isoxazolympenicillinen (zogenaamde meticillineresistentie) wordt veroorzaakt door de bacteriën die een veranderd penicillinebindende eiwit produceren. Kruisresistentie treedt op binnen de β -lactamgroep (penicillinen en cefalosporinen). Meticillineresistente stafylokokken hebben doorgaans een lage gevoeligheid voor alle β -lactamantibiotica.

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Flucloxacilline wordt goed geabsorbeerd na orale toediening. Toediening in combinatie met een maaltijd heeft een negatieve invloed op de absorptie. De biologische halfwaardetijd in serum is ongeveer 80-90 minuten en binding aan serumeiwitten bedraagt 94-95%. Van de verschillende isoxazolympenicillines geeft flucloxacilline het hoogste aandeel vrije (niet-eiwitgebonden) penicilline in serum. De eliminatie van flucloxacilline vindt voornamelijk in de nieren plaats via tubulaire secretie en glomerulaire filtratie. Binnen 6 uur wordt ca 50-55% van een orale dosis uitgescheiden in de urine.

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

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose (E460)

Natriumcroscarmellose (E468)

Magnesiumstearaat (E572)

Povidon K-30 (E1201)

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol (E1521)

Paraffine, licht vloeibaar

Ethyl cellulose (E462)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor bewaarcondities na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flucloxacilline 500 mg Focus Care, filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 10 stuks en 20 stuks in een Alu/Alu blister, 10 stuks en 20 stuks in een Alu/LDPE blister en 100 stuks in een HDPE potverpakking met PP dop en een droogmiddel (silicagel).

Niet alle genoemde verpakkingsvormen en 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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Westzijde 416

1506 GM Zaandam

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 130117

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 november 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 5.1: 1 oktober 2025