

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flucloxacilline Noridem 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Flucloxacilline Noridem 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Flucloxacilline Noridem 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Flucloxacilline Noridem 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie:
Elke flacon bevat 500 mg flucloxacilline als flucloxacillinenatriummonohydraat.
Flucloxacilline Noridem 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie:
Elke flacon bevat 1000 mg flucloxacilline als flucloxacillinenatriummonohydraat.
Flucloxacilline Noridem 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie:
Elke flacon bevat 2000 mg flucloxacilline als flucloxacillinenatriummonohydraat.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Een wit of bijna wit, kristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Flucloxacilline Noridem is in alle leeftijdsgroepen geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties als gevolg van bètalactamase-producerende stafylokokken en andere gevoelige Gram-positieve organismen zoals streptokokken (zie rubriek 4.2 en 5.1.):

- Infecties van de huid en weke delen, zoals abcessen, cellulitis, geïnfecteerde brandwonden, impetigo
- Infecties van de bovenste luchtwegen, zoals faryngitis, tonsillitis, sinusitis
- Infecties van de onderste luchtwegen, zoals longontsteking, bronchopneumonie, pulmonaal abces
- Bot- en gewrichtsinfecties, zoals osteomyelitis en artritis
- Endocarditis
- Profylaxe bij cardiovasculaire chirurgie (klepprothesen, vaatprothesen) en bij orthopedische chirurgie (artroplastiek, osteosynthese en artrotomie)

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen voor 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 de aard van de infectie.

Volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar

Totale dagelijkse dosering is 1000 tot 4000 mg, verdeeld over drie tot vier doseringen toegediend via intraveneuze of intramusculaire injectie.

Bij ernstige infecties: tot 8000 mg per dag, in vier infusies (gedurende 20 tot 30 minuten). Geen enkele bolusinjectie of infusie mag meer dan 2000 mg bedragen.

De maximale dosis van 12.000 mg per dag mag niet overschreden worden.

Bij chirurgische profylaxe: 2000 mg iv (bolus of infusie) bij het begin van de anesthesie en om de 6 uur herhaald gedurende 24 uur bij orthopedische of vaatchirurgie en gedurende 48 uur bij coronaire of hartchirurgie.

Meticilline-gevoelige *Staphylococcus aureus*. Endocarditis: 2000 mg flucloxacilline om de 6 uur, oplopend tot 2000 mg om de 4 uur bij patiënten met een gewicht van >85 kg.

Pediatrische patiënten

Kindereen onder de 12 jaar

Bij milde tot matige infecties: 25 tot 50 mg/kg/24 uur verdeeld over drie tot vier doseringen toegediend via intraveneuze of intramusculaire injectie.

Bij ernstige infecties: tot 100 mg/kg/24 uur in drie tot vier verdeelde doseringen. Geen enkele bolusinjectie of infusie mag meer dan 33 mg/kg bedragen.

Meticilline-gevoelige *Staphylococcus aureus*. Endocarditis: 200 mg/kg flucloxacilline per 24 uur verdeeld over drie tot vier gelijke doseringen.

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

Vanwege de mogelijke inductie van kernicterus mag flucloxacilline alleen worden gebruikt bij premature baby's en pasgeborenen na een strenge risicobeoordeling (zie rubriek 4.4).

Premature baby's, pasgeborenen, zuigelingen en baby's worden over het algemeen behandeld met 25 mg tot 50 mg/kg/24 uur, verdeeld over drie tot vier gelijke doseringen. De dagelijkse dosis kan worden verhoogd tot maximaal 100 mg/kg/24 uur.

Nierinsufficiëntie

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 1000 mg elke 8 – 12 uur (bij patiënten met anurie bedraagt de maximumdosis 1000 mg om de 12 uur).

Omdat Flucloxacilline Noridem 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.

Intrapleuraal en intra-articulair

De gebruikelijke dosis is 250 mg tot 500 mg eenmaal per dag.

Wijze van toediening

Parenterale therapie is geïndiceerd als de orale weg onuitvoerbaar of ongeschikt wordt geacht, zoals bij ernstige diarree of braken, en in het bijzonder voor de dringende behandeling van een ernstige infectie.

Flucloxacilline Noridem 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie:
Voor intramusculair, intraveneus, intrapleuraal en intra-articulair gebruik.

Flucloxacilline Noridem 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie:
Voor intramusculair en intraveneus gebruik.

Flucloxacilline Noridem 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie:
Voor intramusculair en intraveneus gebruik.

Een intraveneuze injectie/infusie moet langzaam worden uitgevoerd.

Voor instructies over reconstitutie/verdunding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor bètalactamantibiotica (bijv. penicillinen en cefalosporinen).
- Patiënten met een voorgeschiedenis van aan flucloxacilline gerelateerde geelzucht/leverfunctiestoornis.
- Oculaire of subconjunctivale toediening.
- Intrathecale injectie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat flucloxacilline wordt toegediend, dient zorgvuldig te worden nagegaan of de patiënt eerder overgevoeligheidsreacties heeft gehad op bètalactamantibiotica. Kruisgevoeligheid tussen penicillinen en cefalosporinen is goed gedocumenteerd.

Ernstige en incidenteel dodelijke overgevoeligheidsreacties (anafylaxie) zijn gemeld bij patiënten die met bètalactamantibiotica werden behandeld. Hoewel anafylaxie vaker voorkomt na parenterale therapie, is anafylaxie ook opgetreden bij patiënten die een orale therapie kregen. Deze reacties komen vaker voor bij personen met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor bètalactamantibiotica. Als een allergische reactie optreedt, moet de behandeling met flucloxacilline worden gestaakt en worden vervangen door een andere passende therapie. Ernstige anafylactoïde reacties kunnen onmiddellijk een noodbehandeling met adrenaline vereisen. 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 van flucloxacilline gecontra-indiceerd.

Flucloxacilline dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een leverfunctiestoornis, patiënten ≥ 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).

Flucloxacillineoplossingen gereconstitueerd met lokale anesthetica (lidocaïne) mogen niet intraveneus worden toegediend (zie rubriek 6.6).

De dosering moet worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Speciale aandacht is vereist bij pasgeborenen in verband met het risico op hyperbilirubinemie. Uit studies is gebleken dat flucloxacilline, in hoge doses na parenterale toediening, bilirubine van de plasma-eiwitbindingsplaatsen kan verdringen. Daarom zou het bij een baby met geelzucht tot kernicterus kunnen leiden. 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.

Tijdens langdurige behandelingen (bijv. osteomyelitis, endocarditis) wordt aanbevolen het bloedbeeld en de lever- en nierfunctie regelmatig te controleren.

Pseudomembraneuze colitis kan optreden tijdens het gebruik van antibiotica. In geval van pseudomembraneuze colitis moet de behandeling met flucloxacilline worden stopgezet en moet een passende therapie, zoals orale toediening van vancomycine, worden geïnitieerd.

Langdurig gebruik kan af en toe leiden tot overgroei van niet-gevoelige organismen.

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-baseaandoeningen, 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).

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 (zie rubriek 5.1).

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 (bijv. ondervoeding, niertubulusstoornissen).

Natrium

Flucloxacilline Noridem 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie: dit geneesmiddel bevat 25,32 mg natrium per flacon, wat overeenkomt met 1,2% van de door de WHO aanbevolen maximale inname van 2 g natrium per dag voor een volwassene.

Flucloxacilline Noridem 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie: dit geneesmiddel bevat 50,64 mg natrium per flacon, wat overeenkomt met 2,5% van de door de WHO aanbevolen maximale inname van 2 g natrium per dag voor een volwassene.

Flucloxacilline Noridem 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie: dit geneesmiddel bevat 101,23 mg natrium per flacon, wat overeenkomt met 5% van de door de WHO aanbevolen maximale inname van 2 g natrium per dag voor een volwassene.

Flucloxacilline Noridem wordt beschouwd als een geneesmiddel met een hoog natriumgehalte. Hiermee moet rekening worden gehouden als de patiënt een zoutarm dieet volgt.

De maximale dagelijkse dosis van dit product komt overeen met 30,38% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Probenecide, fenylbutazon, oxyfenbutazon, acetylsalicylzuur, indometacine en sulfinpyrazon verminderen de niertubulusuitscheiding van flucloxacilline. De gelijktijdige toediening van probenecide vertraagt de nieruitscheiding van flucloxacilline.

Bacteriostatische geneesmiddelen (chlooramfenicol, erytromycines en tetracyclines) kunnen de bacteriedodende werking van flucloxacilline verstoren.

Methotrexaat: verminderde uitscheiding kan optreden met flucloxacilline (verhoogd risico op toxiciteit).

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).

Flucloxacilline kan de uitkomst van de Guthrie-test beïnvloeden (vals-positief). Bloedmonsters moeten worden genomen vóór de toediening van flucloxacilline.

Penicillines kunnen vals-positieve resultaten opleveren bij de directe antiglobulinetest (Coombs), vals hoge urineglucosewaarden bij de kopersulfaat-test en vals hoge urine-eiwitwaarden, maar de glucose-enzymtest (bijv. Clinistix) en de broomfenolblauwtest (bijv. Multistix of Albustix) worden niet beïnvloed.

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.

In zeldzame gevallen is een gewijzigde (doorgaans verlaagde) International Normalised Ratio (INR) gemeld bij patiënten die warfarine gebruikten na het opstarten van de therapie met flucloxacilline. Daarom wordt als voorzorgsmaatregel aanbevolen om de protrombinetijd of INR te controleren aan het begin, tijdens en na afloop van de behandeling met flucloxacilline.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van flucloxacilline bij zwangere vrouwen.

Dierexperimentele studies met flucloxacilline hebben geen teratogeen effect aangetoond.

Flucloxacilline Noridem dient alleen gebruikt te worden gedurende de zwangerschap als de potentiële voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's verbonden aan de behandeling.

Borstvoeding

Tijdens het geven van borstvoeding kunnen sporen van penicilline worden gedetecteerd in de moedermelk. Flucloxacilline kan worden voortgezet tijdens het geven van borstvoeding. Met uitzondering van het mogelijke risico op overgevoelighedsreacties bij pasgeboren baby's die borstvoeding krijgen of acute veranderingen in hun darmflora, met diarree of candidiase tot gevolg, zijn er geen andere schadelijke effecten voor de baby.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij mensen of dieren.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van bijwerkingen:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Tenzij anders vermeld, is de frequentie van de bijwerkingen afgeleid uit meer dan 30 jaar postmarketingrapporten.

Systeem- /orgaanklasse	Frequentie					
	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zelden	Ze er ze lden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen					Neutropenie (inclusief agranulocytose) ¹ , trombocytopenie ¹ , eosinofilie, hemolytische anemie	
Immuunsysteem- aandoeningen					Anafylactische shock (uitzonderlijk bij orale toediening) (zie rubriek 4.4), angioneurotisch oedeem ²	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen					Metabole acidose met hoge anion gap ⁹	Hypokaliëmie
Zenuwstelsel- aandoeningen					Bij patiënten met nierinsufficiëntie kunnen bij hoge intraveneuze doses neurologische afwijkingen en convulsies optreden	
Maagdarmsstelsel- aandoeningen		Geringe gastro- intestinale verstoringen ³			Pseudo- membraneuze colitis ⁴	
Lever- en galaandoeningen					Hepatitis, cholestatische geelzucht (zie rubriek 4.4) ⁵ ,	

					veranderingen in de laboratoriumtest-resultaten van de leverfunctie ⁶	
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Huid-uitslag, urticaria, purpura ³		Erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					Artralgie ⁷ , myalgie ⁷	
Nier- en urineweg-aandoeningen					Interstitiële nefritis ⁸	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					Koorts ontwikkelt zich soms meer dan 48 uur na het begin van de behandeling	Flebitis

¹ Deze gebeurtenissen zijn omkeerbaar wanneer de behandeling wordt stopgezet.

² Als er een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet de behandeling worden stopgezet.

³ De incidentie van deze bijwerkingen is afgeleid van klinische studies waarbij in totaal ongeveer 929 volwassen en pediatrie patiënten betrokken waren die flucloxacilline gebruikten.

⁴ Als pseudomembraneuze colitis zich ontwikkelt, dient de behandeling met flucloxacilline gestaakt te worden en dient een geschikte therapie gestart te worden, bijv. oraal vancomycine.

⁵ Hepatitis en cholestatische geelzucht kunnen vertraagd optreden tot twee 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 zeer 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 op door flucloxacilline geïnduceerde leverschade hoger is bij personen die het HLA-B*5701-allel dragen. Ondanks dit sterke verband ontwikkelt slechts 1 op de 500-1.000 dragers leverschade. Bijgevolg is de positieve voorspellende waarde van het testen van het HLA-B*5701-allel op leverschade zeer laag (0,12%) en wordt routinescreening voor dit allel niet aanbevolen.

⁶ Omkeerbaar wanneer de behandeling wordt stopgezet.

⁷ Ontwikkelt zich soms meer dan 48 uur na het opstarten van de behandeling.

⁸ Omkeerbaar wanneer de behandeling wordt stopgezet.

⁹ Post-marketingervaring: 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).

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

Er kunnen gastro-intestinale symptomen optreden, zoals misselijkheid, braken en diarree. Deze symptomen kunnen leiden tot vocht- en elektrolytverstoring en moeten symptomatisch worden behandeld.

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

Flucloxacilline kan niet door hemodialyse uit de bloedbaan worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; bèta-lactamaseresistente penicillinen, ATC-code: J01CF05.

Flucloxacilline is een semisynthetische penicilline (bètalactamantibioticum; isoxazolympenicilline) met een smalspectrumactiviteit met name tegen Gram-positieve organismen, waaronder lactamase-producerende stammen.

Werkingsmechanisme

Flucloxacilline remt een of meer enzymen (vaak penicillinebindende proteïnen of PBP's genoemd) in de biosynthese van bacterieel peptidoglycaan, een integrale, structurele component van de bacteriële celwand. Remming van de peptidoglycaansynthese leidt tot verzwakking van de celwand, wat gewoonlijk leidt tot lyse 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 isoxazolympenicillinen (zogenaamde meticilline-resistentie) wordt veroorzaakt doordat de bacteriën een gewijzigde penicillinebindende proteïne produceren. Kruisresistentie kan voorkomen bij de bètalactamgroep met andere penicillinen en cefalosporinen. Meticilline-resistente stafylokokken hebben over het algemeen een lage ontvankelijkheid voor alle bètalactamantibiotica.

Antimicrobiële werking

Flucloxacilline is actief tegen bètalactamase-positieve en -negatieve stammen van *Staphylococcus aureus* en andere aerobe Gram-positieve cocci, met uitzondering van *Enterococcus faecalis*. Gram-negatieve bacillen of anaerobe bacteriën zijn matig tot volledig resistent. Enterobacteriën zijn volledig resistent tegen flucloxacilline net als meticilline-resistente stafylokokken.

Breekpunten

De interpretatiecriteria voor breekpunten bij MIC-gevoeligheidstesten (minimale remmende concentratie) zijn vastgesteld door het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) voor flucloxacilline en zijn hier te vinden:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Risico op leverletsel

Er zijn aanwijzingen dat het risico op door flucloxacilline geïnduceerde leverschade hoger is bij personen die het HLA-B*5701-allel dragen. Ondanks dit sterke verband ontwikkelt slechts 1 op de 500-1000 dragers leverschade. Bijgevolg is de positieve voorspellende waarde van het testen van het HLA-B*5701-allel op leverschade zeer laag (0,12%) en wordt routinescreening voor dit allel niet aanbevolen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intramusculaire toediening van 500 mg flucloxacilline worden de maximale plasmaconcentraties van 16 microgram/ml bereikt na 30 minuten.

Na een 20 minuten durende infusie van 2 g flucloxacilline worden plasmaconcentraties van ongeveer 244 microgram/ml $\pm$ 34,7 microgram/ml bereikt 15 minuten na de start van de infusie. Maximale plasmaconcentraties zijn afhankelijk van de duur en de snelheid van de infusie.

Distributie

Eiwitbinding: de eiwitbinding in het serum bedraagt 95%. Flucloxacilline dringt in het merendeel van de weefsels goed door.

Passage door de bloedhersenbarrière: bij patiënten van wie de meningen niet ontstoken zijn, dringt slechts een kleine hoeveelheid flucloxacilline in het cerebrospinaal vocht 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. 65% van de oraal toegediende dosis wordt in ongewijzigde actieve vorm teruggevonden in de urine binnen 8 uur. Een kleine hoeveelheid van de toegediende dosis wordt uitgescheiden in de gal. De uitscheiding van flucloxacilline is vertraagd in geval van patiënten met nierfalen.

Pediatrische patiënten

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 toediening van flucloxacilline bij zuigelingen (zie rubriek 4.4).

Bij ontvangst van dezelfde dosis bereiken jonge zuigelingen (<6 maanden) hogere plasmaconcentraties van flucloxacilline dan oudere kinderen.

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Het is onwaarschijnlijk dat leverziekte van invloed is op de farmacokinetiek van flucloxacilline omdat de antibiotica in eerste instantie via de nieren wordt 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 de samenvatting van de productkenmerken zijn opgenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Flucloxacilline mag niet gemengd worden met bloedproducten of andere eiwitachtige vloeistoffen (bijv. eiwithydrolysaten) of met intraveneuze vetemulsies.

Als flucloxacilline gelijktijdig wordt voorgeschreven met een aminoglycoside, mogen de twee antibiotica niet gemengd worden in dezelfde injectiespuit, intraveneuze-vloeistofflacon of toedieningsset; er kan neerslag optreden.

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Dit geneesmiddel moet onmiddellijk gebruikt worden na eerste opening.

Na reconstitutie:

Intramusculair gebruik

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond voor:

- 4 uur bij 23-27 °C in kunstlicht bij reconstitutie met water voor injectie en een lidocaïneoplossing van 1% m/v;
- 24 uur bij 2-8 °C beschermd tegen licht bij reconstitutie met water voor injectie en een lidocaïneoplossing van 1% m/v.

Intraveneus gebruik

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond voor:

- 4 uur bij 23-27 °C in kunstlicht bij reconstitutie met water voor injectie en een natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%);
- 24 uur bij 2-8 °C beschermd tegen licht bij reconstitutie met water voor injectie en een natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%).

Intraveneuze infusie

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond voor:

- 2 uur bij 23-27 °C in kunstlicht bij reconstitutie met water voor injectie, een natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%), een glucoseoplossing van 5% m/v of een natriumchlorideoplossing van 1,8 mg/ml (0,18%) voor injectie met een glucoseoplossing van 4% m/v;
- 24 uur bij 2-8 °C beschermd tegen licht bij reconstitutie met water voor injectie, een natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%), een glucoseoplossing van 5% m/v of een natriumchlorideoplossing van 1,8 mg/ml (0,18%) voor injectie met een glucoseoplossing van 4% m/v.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zal het product niet langer bruikbaar zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij reconstitutie/verdunding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Reconstitutie met behulp van de Hartmann-oplossing:

- bij 23-27 °C: onmiddellijk gebruiken
- bij 2-8 °C: 2 uur beschermd tegen licht

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie/verdunding, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flucloxacilline Noridem 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie:

Doorzichtige glazen type III-flacon van 20 ml, afgesloten met rubberen chlorobutyl stop en aluminium dop, met witte plastic flip-offsluiting.

Flucloxacilline Noridem 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie:

Doorzichtige glazen type III-flacon van 20 ml, afgesloten met rubberen chlorobutyl stop en aluminium dop, met rode plastic flip-offsluiting.

Flucloxacilline Noridem 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie:

Doorzichtige glazen type III-flacon van 50 ml, afgesloten met rubberen chlorobutyl stop en aluminium dop, met witte plastic flip-offsluiting.

Verpakkingsgrootten: dozen met 1 flacon of met 10 flacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik alleen niet-beschadigde verpakkingen.

Niet gebruiken indien de flacon beschadigd of gebroken is.

Flucloxacilline Noridem kan aan de volgende oplossingen voor infusie worden toegevoegd:

- Water voor injectie
- Natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie
- Glucoseoplossing van 5% m/v
- Natriumchlorideoplossing van 1,8 mg/ml (0,18%) voor injectie en glucoseoplossing van 4% m/v
- Hartmann-oplossing

Toedieningswijze	Oplosmiddel		Stabiliteit van de oplossing bij kamertemperatuur
	Toe te voegen volume	Type	
Intramusculair gebruik Flucloxacilline Noridem 500 mg Flucloxacilline Noridem 1000 mg Flucloxacilline Noridem 2000 mg	2 ml 3 ml 4 ml	Water voor injectie Lidocaïneoplossing 1% m/v	4 uur in kunstlicht (24 uur in de koelkast)
Intraveneus gebruik in de vorm van een injectie Flucloxacilline Noridem 500 mg Flucloxacilline Noridem 1000 mg Flucloxacilline Noridem	10 ml 20 ml 40 ml	Water voor injectie Natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie	4 uur in kunstlicht (24 uur in de koelkast)

2000 mg			
Intraveneus gebruik in de vorm van een infusie Flucloxacilline Noridem 500 mg Flucloxacilline Noridem 1000 mg Flucloxacilline Noridem 2000 mg	Volume gelijk aan een concentratie van 1% m/v	Water voor injectie Natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie Glucoseoplossing van 5% Natriumchlorideoplossing van 1,8 mg/ml (0,18%) voor injectie en glucoseoplossing van 4% m/v	2 uur in kunstlicht (24 uur in de koelkast)
		Hartmann-oplossing	Gebruik onmiddellijk (2 uur in de koelkast)
Intrapleuraal gebruik Flucloxacilline Noridem 500 mg	5 ml	Water voor injecties Natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie	4 uur in kunstlicht (24 uur in de koelkast)
	10 ml	Water voor injecties Natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie	4 uur in kunstlicht (24 uur in de koelkast)
Intra-articulair gebruik Flucloxacilline Noridem 500 mg	5 ml	Water voor injecties Natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie	4 uur in kunstlicht (24 uur in de koelkast)

Toedienen middels een trage intraveneuze injectie.

Uiterlijke kenmerken van de oplossing

Heldere, kleurloze of lichtgele oplossing zonder deeltjes.

Alleen heldere oplossingen die quasi geen deeltjes bevatten mogen worden gebruikt.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Flucloxacilline Noridem kan ook worden toegevoegd aan infuusvloeistoffen of, indien voldoende verdund, in de infuusslang worden geïnjecteerd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
Nicosia 1065
Cyprus

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

RVG 131005 Flucloxacilline Noridem 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie
RVG 131006 Flucloxacilline Noridem 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie
RVG 131007 Flucloxacilline Noridem 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST