

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Flucloxacilline CF, poeder voor oplossing voor injectie 125 mg, 250 mg, 500 mg en 1 g	RVG 57442	
flucloxacillin sodium equivalent to 125 mg, 250 mg, 500 mg and 1 g flucloxacillin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 1 van 11

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flucloxacilline CF, poeder voor oplossing voor injectie 125 mg, 250 mg, 500 mg en 1 g.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Flucloxacilline CF, poeder voor oplossing voor injectie bevat flucloxacillinenatriummonohydraat, overeenkomend met 125 mg, resp. 250 mg, resp. 500 mg, resp. 1 g watervrij flucloxacilline.

De hoeveelheid natrium in de injecties bedraagt 51 mg (2,2 mmol) per 1 g watervrij flucloxacilline. Het product bevat geen hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

Wit tot gebroken wit, kristallijn of amorf poeder met een flauwe, karakteristieke geur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Flucloxacilline CF, poeder voor oplossing voor injectie is voornamelijk aangewezen voor behandeling van ernstige en levensbedreigende infecties veroorzaakt door (mogelijk) penicillinasevormende stafylococci, zoals bij:

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

Bij milde tot matig ernstige infecties verdient orale toediening 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

Flucloxacilline CF, poeder voor oplossing voor injectie kan als intraveneuze of intramusculaire injectie en als infuus worden toegediend.

Voor instructies voor reconstitutie en verdunningsschema zie rubriek 6.6.

– Volwassenen

Bij ernstige infecties: 250 mg - 1 gram om de 4-6 uur in 20-30 minuten per intraveneus infuus.

Eventueel tot 2 gram om de 6 uur in 20-30 minuten per intraveneus infuus.

Er mag nooit meer dan 2 gram in één keer als infuus worden toegediend.

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2023	Authorisation	Disk: JW/011998	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Flucloxacilline CF, poeder voor oplossing voor injectie 125 mg, 250 mg, 500 mg en 1 g	RVG 57442	
flucloxacillin sodium equivalent to 125 mg, 250 mg, 500 mg and 1 g flucloxacillin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 2 van 11

Bij minder ernstige infecties: 250 mg om de 6 uur per intramusculaire of intraveneuze injectie

– Kinderen

Gewoonlijk geeft men kinderen tot 2 jaar een kwart en kinderen van 2-12 jaar de helft van de dagdosis voor volwassenen.

Bij ernstige infecties: tot 100 mg/kg lichaamsgewicht/dag parenteraal (per intraveneuze injectie of per intraveneus infuus).

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

Bij minder ernstige infecties: 25 tot 50 mg/kg/dag verdeeld in 3 tot 4 doseringen per intramusculaire of intraveneuze injectie.

– Intrapleuraal

In voorkomende gevallen kan Flucloxacilline CF 1 maal per etmaal intrapleuraal worden toegediend. Gewoonlijk geeft men volwassenen 500 mg per etmaal, opgelost in 5-10 ml fysiologische zoutoplossing.

– Intra-articulair

In voorkomende gevallen kan Flucloxacilline CF intra-articulair worden toegediend. Gewoonlijk geeft men bij volwassenen 500 mg per etmaal opgelost in 2-4 ml water voor injectie.

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. De aanbevolen dosering bedraagt voor volwassenen 1000 mg elke 8 - 12 uur. 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.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor andere β -lactam antibiotica, zoals penicillinen en cefalosporinen.
- Flucloxacilline CF is niet geschikt voor subconjunctivale of lokale toediening in het oog.
- Flucloxacilline CF is niet geschikt voor intrathecale injectie.
- 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2023	Authorisation	Disk: JW/011998	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Flucloxacilline CF, poeder voor oplossing voor injectie 125 mg, 250 mg, 500 mg en 1 g	RVG 57442	
flucloxacillin sodium equivalent to 125 mg, 250 mg, 500 mg and 1 g flucloxacillin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 3 van 11

Voordat Flucloxacilline CF 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 penicilline-therapie. Deze reacties komen vaker voor bij personen met een overgevoeligheid voor penicillinen in de anamnese. De behandeling met Flucloxacilline CF 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.

Oplossingen van Flucloxacilline CF met lokale anaesthetica (lidocaïne) mogen niet intraveneus worden toegediend (zie rubriek 6.6).

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.

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.

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).

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).

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2023	Authorisation	Disk: JW/011998	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Flucloxacilline CF, poeder voor oplossing voor injectie 125 mg, 250 mg, 500 mg en 1 g	RVG 57442	
flucloxacillin sodium equivalent to 125 mg, 250 mg, 500 mg and 1 g flucloxacillin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 4 van 11

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.

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.

Dit geneesmiddel bevat 51 mg (2,2 mmol) natrium per 1 g watervrij flucloxacilline, overeenkomend met 2,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Net als andere antibiotica, kan flucloxacilline de darmflora aantasten, waardoor de oestrogeen reabsorptie wordt verminderd en de betrouwbaarheid van gecombineerde orale anticonceptiva minder wordt.

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 therapeutisch 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.

Lactatie

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2023	Authorisation	Disk: JW/011998	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Flucloxacilline CF, poeder voor oplossing voor injectie 125 mg, 250 mg, 500 mg en 1 g	RVG 57442	
flucloxacillin sodium equivalent to 125 mg, 250 mg, 500 mg and 1 g flucloxacillin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 5 van 11

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

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	≥ 1/10
vaak	≥ 1/100 en < 1/10
soms	≥ 1/1000 en < 1/100
zelden	≥ 1/10.000 en < 1/1000
zeer zelden	< 1/10.000.

niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

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

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden: Bij patiënten met nierinsufficiëntie kunnen bij hoge intraveneuze doses neurologische afwijkingen, zoals convulsies, optreden.

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: Geringe gastro-intestinale storingen.

Zeer zelden: Pseudomembraneuze colitis.

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2023	Authorisation	Disk: JW/011998	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Flucloxacilline CF, poeder voor oplossing voor injectie 125 mg, 250 mg, 500 mg en 1 g	RVG 57442	
flucloxacillin sodium equivalent to 125 mg, 250 mg, 500 mg and 1 g flucloxacillin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 6 van 11

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.

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 gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (zie rubriek 4.4).

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Zeer zelden: Gewrichtspijn en spierpijn ontwikkelen zich soms > 48 uur na de 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: beta-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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2023	Authorisation	Disk: JW/011998	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Flucloxacilline CF, poeder voor oplossing voor injectie 125 mg, 250 mg, 500 mg en 1 g	RVG 57442	
flucloxacillin sodium equivalent to 125 mg, 250 mg, 500 mg and 1 g flucloxacillin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 7 van 11

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 stafylococceen 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 stafylococceen, 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 bijzondere wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat gebruik van het middel bij op zijn minst sommige typen infecties twijfelachtig is.

Doorgaans gevoelige micro-organismen**

Aerobe 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]

Aerobe Gramnegatieve

Haemophilus influenzae# [1]

Resistente micro-organismen

Aerobe Grampositieve

Methicilline resistente stafylokokken (MRSA en MRSE) [3]

Aerobe Gramnegatieve

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2023	Authorisation	Disk: JW/011998	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Flucloxacilline CF, poeder voor oplossing voor injectie 125 mg, 250 mg, 500 mg en 1 g	RVG 57442	
flucloxacillin sodium equivalent to 125 mg, 250 mg, 500 mg and 1 g flucloxacillin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 8 van 11

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

Na intramusculaire toediening van 500 mg wordt de topconcentratie na ongeveer ½ uur bereikt en bedraagt gemiddeld 16 µg/ml. Na een enkelvoudige dosis van 250 mg van het magnesiumzout van flucloxacilline aan 12 gezonde vrijwilligers, bedroeg de gemiddelde C_{max} van flucloxacilline plus actieve metaboliet 11,1 ± 2 µg/ml.

Distributie

De binding aan serum-eiwit 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 na intraveneuze toediening bedraagt 57,6 (± 10,1) minuten en 77,6 (± 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2023	Authorisation	Disk: JW/011998	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Flucloxacilline CF, poeder voor oplossing voor injectie 125 mg, 250 mg, 500 mg en 1 g	RVG 57442	
flucloxacillin sodium equivalent to 125 mg, 250 mg, 500 mg and 1 g flucloxacillin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 9 van 11

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzondere gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Onaangebroken product: 3 jaar.

Gereconstitueerde oplossingen voor intramusculaire en intraveneuze toediening dienen in principe binnen 30 minuten toegediend te worden. De fysisch-chemische stabiliteit is echter zodanig dat, indien de bereiding (met water voor injectie) onder aseptische condities plaatsvindt, het gereconstitueerde product gedurende 24 uur houdbaar is bij een temperatuur van maximaal 25 °C.

Na toevoegen van Flucloxacilline CF aan infuusvloeistof (zie rubriek 6.6) is de fysisch-chemische stabiliteit zodanig dat het product gedurende 24 uur bij maximaal 25 °C houdbaar is, mits bereiding onder strikt aseptische condities plaatsvindt (in welk geval de gebruiker verantwoordelijk is voor de gehanteerde gebruiksstermijn en -conditie). In alle andere gevallen dient het middel direct na bereiding te worden toegediend.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons met een inhoud van 20 ml van ongekleurd glas type II (Ph.Eur.) voorzien van een rubberen stop met aluminium krimpsluiting.

De injectieflacons zijn verpakt per 1, 5, 10, 25 of 50 stuks in een kartonnen of plastic doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de vloeistof.

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2023	Authorisation	Disk: JW/011998	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Flucloxacilline CF, poeder voor oplossing voor injectie 125 mg, 250 mg, 500 mg en 1 g	RVG 57442	
flucloxacillin sodium equivalent to 125 mg, 250 mg, 500 mg and 1 g flucloxacillin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 10 van 11

Intramusculair

- 1 injectieflacon van 125 mg flucloxacilline + 1 ml water voor injectie = 1,1 ml oplossing met een concentratie van 114 mg/ml flucloxacilline.
- 1 injectieflacon van 250 mg flucloxacilline + 1,5 ml water voor injectie = 1,7 ml oplossing met een concentratie van 147 mg/ml flucloxacilline.
- 1 injectieflacon van 500 mg flucloxacilline + 2,0 ml water voor injectie = 2,4 ml oplossing met een concentratie van 210 mg/ml flucloxacilline.
- 1 injectieflacon van 1 g flucloxacilline + 3,0 ml water voor injectie = 3,7 ml oplossing met een concentratie van 270 mg/ml flucloxacilline.

Zorgvuldig schudden voor gebruik.

De oplossing direct voor gebruik klaarmaken.

Langzaam inspuiten.

Lokale anaesthetica kunnen worden toegevoegd aan intramusculaire injecties.

In plaats van water voor injectie kan ook 1% lidocaïne oplossing iv worden gebruikt.

Intraveneus

- 1 injectieflacon van 125 mg flucloxacilline + 2,5 ml water voor injectie = 2,6 ml oplossing met een concentratie van 48 mg/ml flucloxacilline.
- 1 injectieflacon van 250 mg flucloxacilline + 5,0 ml water voor injectie = 5,2 ml oplossing met een concentratie van 48 mg/ml flucloxacilline.
- 1 injectieflacon van 500 mg flucloxacilline + 10,0 ml water voor injectie = 10,4 ml oplossing met een concentratie van 48 mg/ml flucloxacilline.
- 1 injectieflacon van 1 g flucloxacilline + 20,0 ml water voor injectie = 20,8 ml oplossing met een concentratie van 48 mg/ml flucloxacilline.

Zorgvuldig schudden voor gebruik.

De oplossing direct voor gebruik klaarmaken.

De aldus verkregen oplossingen zijn ongeveer isotoon.

Langzaam inspuiten.

Intraveneus infuus

Flucloxacilline kan worden toegevoegd aan de gewoonlijk toegepaste vloeistoffen voor intraveneus gebruik:

- water voor injectie
- fysiologische zoutoplossing
- fysiologische zoutoplossing + glucose
- glucose 5%
- natriumlactaat 167 mmol/l
- Hartmanns oplossing.

Niet toevoegen aan aminozuren, vetemulsies en bloed.

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

Centrafarm B.V.

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2023	Authorisation	Disk: JW/011998	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Flucloxacilline CF, poeder voor oplossing voor injectie 125 mg, 250 mg, 500 mg en 1 g	RVG 57442	
flucloxacillin sodium equivalent to 125 mg, 250 mg, 500 mg and 1 g flucloxacillin		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 11 van 11

Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 57442

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 1991
Datum van laatste hernieuwing: 16 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 25 mei 2023

Department of Regulatory Affairs	Date: 05-2023	Authorisation	Disk: JW/011998	Rev. 12.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------