1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Staphycid 500 mg, capsules, hard.
Staphycid 250 mg/5 ml, poeder voor stroop.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

STAPHYCID 500 mg, capsules, hard:
Natriumflucloxacillinemonohydraat equivalent met 500 mg watervrij flucloxacilline/capsule, hard. Hulpstof met bekend effect:
Dit geneesmiddel bevat natrium.
STAPHYCID 250 mg /5 ml, poeder voor stroop:
Magnesiumflucloxacillineoctahydraat 295,8 mg (equivalent met 250 mg watervrij flucloxacilline) per 5 ml stroop.
Hulpstof met bekend effect:
Dit geneesmiddel bevat sacharose (suiker).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, hard
Poeder voor stroop

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

STAPHYCID is aangewezen voor de behandeling van infecties die door gevoelige stafylokokken veroorzaakt worden, zoals:

- infecties van de huid (furunculose, anthrax, abces, impetigo), van de weke en subcutane weefsels (flegmonen, cellulitis, lymfangitis)
- infecties van traumata, chirurgische wonden, en van brandwonden
- infecties van de beenderen (artritis, osteitis, osteomyelitis, spondylodiscitis)
- infecties van het uitwendig oor (otitis externa)
- infecties van de lagere ademhalingswegen (longabces, pneumonie, bronchopneumonie, pleuritis).

STAPHYCID is geschikt voor de behandeling van infecties veroorzaakt door streptococcus A ß-haemolyticus, zoals angina en erysipelas, en bij geïnfecteerde brandwonden; desalniettemin gaat voor deze behandeling de voorkeur uit naar penicilline (G of V).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering.
De dosering moet aangepast worden per afzonderlijk geval.

Volwassenen.
Gebruikelijke dosis: 1 tot 3 g per dag, over 3 of 4 toedieningen te verdelen.

Pediatrische patiënten
In geval van impetigo, cellulitis (ontsteking van het bindweefsel) en erysipelas, bedraagt de dosering 25 tot 50 mg/kg/dag, over 3 of 4 toedieningen te verdelen.
Grotere dosissen worden voor meer ernstige infecties gebruikt (bv. osteomyelitis).
Doseringen hoger dan 75 mg / kg / dag, of meer dan 2g/dag of meer moeten parenteraal toegediend worden (injectie).

Bejaarden
Er wordt geen doseringsaanpassing aanbevolen alleen gebaseerd op leeftijd (zie rubriek 5.2). Toch moet STAPHYCID met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie hieronder).

Patiënten met nierinsufficiëntie.
Bij nierinsufficiëntie kan de uitscheiding van STAPHYCID vertraagd worden.
Als de creatinineklaring lager ligt dan 10 ml per minuut, wordt een dosis van 1g om de 8 tot 12 uur aangeraden. (Bij anuriepatiënten bedraagt de maximumdosis 1 g om de 12 uur).
De serumconcentraties van STAPHYCID worden noch door hemodialyse noch door peritoneale dialyse verlaagd. Men moet bijgevolg bij dialyse geen bijkomende dosis toedienen.

Behandelingsduur
In het algemeen: 7 dagen
ß-hemolytische streptokokken A infecties vereisen een behandeling gedurende 10 dagen.
Osteomyelitis (discite) vereist een behandeling gedurende 6 weken.

Wijze van toediening

Voor de formuleringen capsules

STAPHYCID harde capsules dienen minstens 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd ingenomen te worden.
De harde capsules moet worden ingenomen met een groot glas water (250 ml) om het risico op een pijnlijk gevoel in de slokdarm te verkleinen (zie rubriek 4.8).
Patiënten mogen niet meteen gaan liggen nadat ze STPAHYCID hebben ingenomen.

Voor de formulering poeder voor orale suspensie

STAPHYCID poeder voor orale suspensie dient minstens 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd ingenomen te worden.
Daarna moet een groot glas water (250 ml) worden gedronken om het risico op een pijnlijk gevoel in de slokdarm te verkleinen (zie rubriek 4.8).
Patiënten mogen niet meteen gaan liggen nadat ze STAPHYCID hebben ingenomen.

STAPHYCID 250 mg/ 5 ml, poeder voor stroop:
Elke fles bevat een poeder voor de bereiding van 80 ml stroop.
Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor bètalactam-antibiotica: deze wordt het vaakst aan de hand van de anamnese opgespoord (gedeeltelijke kruisallergie met de cefalosporines) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Flucloxacilline is tegenaangewezen in geval van voorafgaande geelzucht of een slechte leverwerking hieraan geassocieerd.
- Staphycid is niet aangewezen als preventie van acuut gewrichtsreuma.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Allergie
Een allergie voor bètalactam-antibiotica moet systematisch door een zorgvuldige anamnese voorafgaandelijk opgespoord worden. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met astma- of atopie-antecedenten.
Een kruisallergie met de cefalosporines komt vaak voor (10 tot 15 %).
Bij acute allergische reacties van het type "anafylactische shock" is epinefrine (adrenaline) aan 1 pro 1000 - 0,5 ml I.M. bij volwassenen en 0,01 ml/kg bij kinderen - in associatie met een I.V. glucocorticoïd de meeste aangewezen behandeling.

Bij langdurige toedieningen van hoge doses (osteomyelitis, endocarditis) wordt een controle van de lever- en nierfuncties aanbevolen.

Het voorkomen van pseudo-membraneuze colitis is mogelijk.

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.

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).

Patiënten met nierinsufficiëntie.
Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de posologie aangepast worden (zie rubriek 4.2 Posologie).

Hypokaliëmie

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).

Pediatrische patiënten
Bij pasgeboren kinderen is bijzondere voorzichtigheid geboden omwille van een hyperbilirubinemiegevaar door competitie bij fixatie op serumproteïnen en omwille van de kans op sterk verhoogde serumconcentraties door nierinsufficiëntie.

Bejaarden
Bij bejaarden, wegens het risico van geelzucht, is het aangeraden van één 14 dagen behandeling niet te overschrijden.

De capsules, hard bevatten 2,2 mEq natrium per gram. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.
Het poeder stroop bevat saccharose: patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

Zoals bij alle **andere penicillines** het geval is, is het aangeraden om ook STAPHYCID **niet samen met bacteriostatische geneesmiddelen** te gebruiken.
Een laag risico tot het versterken van het anticoagulerend effect van het type anti-vitamine K anticoagulantia (zoals warfarine, coumarine, ...) werd reeds gemeld.

Zoals andere antibiotica, kan ook flucloxacilline de intestinale flora beïnvloeden, hetgeen kan leiden tot een vermindering van de resorptie van de oestrogenen met als gevolg een daling van de doeltreffendheid van de **gecombineerde orale contraceptiva**. Sommige gevallen van zwangerschap, niet bevestigd door gecontroleerde studies, werden toegeschreven aan de gelijktijdige inname van hormonale contraceptiva en flucloxacilline.

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 therapeutic drug monitoring, TDM). De dosis voriconazol moet mogelijk worden verhoogd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Contraceptie
De inname van flucloxacilline kan invloed hebben op de werking van orale contraceptiva (cf. rubriek 4.5).

Zwangerschap
De beschikbare resultaten omtrent het gebruik van flucloxacilline tijdens de zwangerschap zijn beperkt. Studies op dieren toonden geen teratogeen effect aan. Flucloxacilline zou enkel mogen toegediend worden tijdens de zwangerschap na een grondige evaluatie van de voordelen en de potentiële risico's verbonden aan de behandeling.

Borstvoeding
Sporenhoeveelheden van flucloxacilline worden uitgescheiden in de moedermelk. Met uitzondering tot een risico van sensibilisatie, zijn er geen nadelige effecten op de zuigeling. Flucloxacilline kan toegediend worden tijdens de borstvoedingsperiode.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van het gebruik van flucloxacilline op de vruchtbaarheid.

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

STAPHYCID heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Frequentie
De volgende conventie is voor de classificatie van bijwerkingen gebruikt:
Zeer vaak (≥1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1000, < 1/100), zelden (≥ 1/10 000, < 1/1 000), zeer zelden(< 1/10 000).

Beschrijving
Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Zeer zelden: eosinofilie, hemolytische anemie, agranulocytose, neutropenie en trombopenie.
In al deze gevallen is het stopzetten van de behandeling en het zoeken naar een therapeutisch alternatief noodzakelijk.

Immuunsysteemaandoeningen
Zeer zelden: Quincke oedeem, anafylactische shock (zie rubriek 4.4).
Ze vereisen een onmiddellijke stop van de behandeling met flucloxacilline (zie ook: huidaandoeningen).

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: misselijkheid, braakneigingen, diarree, stomatitis en andere gastro-intestinale irritaties.
Zeer zelden: Pseudomembraneus colitis, dit vereist een onmiddellijke stop van de behandeling.

Lever- en galaandoeningen
Zeer zelden: wijziging van levertesten, ze verdwijnen van zodra de behandeling stopgezet wordt), hepatitis, cholestatische geelzucht (zie rubriek 4.4). Sommige daarvan werden slechts laat bekend, tot 2 maanden na stopzetting van de behandeling. Deze gevallen treden vaker op bij personen ouder dan 55 jaar en na een behandeling van meer dan 2 weken.
In zeldzame gevallen sleepten de hepatische problemen enkele maanden aan.
Ook werden enkele sterfgevallen gesignaleerd, waarbij mogelijk de onderliggende ziekte of de bijkomende inname van andere geneesmiddelen een rol hebben gespeeld.
Er zijn aanwijzingen dat het risico van 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 voor leverschade dan ook zeer laag (0,12%) en routineonderzoek van dit allel wordt niet aanbevolen.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Zelden: rash, urticaria, purpura (zie ook Immuunsysteemaandoeningen).
Frequentie niet bekend: AGEP – acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (zie rubriek 4.4)

Skelet-spierstelsel- en systemische aandoeningen
Zeer zelden: artralgie en myalgie kunnen tot na 48 uur en tot 2-4 weken na de start van de behandeling optreden.

Nier- en urinewegaandoeningen.
Zeer zelden: interstitiële nefritis.
Dit is omkeerbaar na het onderbreken van de behandeling.

Algemene aandoeningen
Zeer zelden: koorts kan optreden soms tot 48 uur na de start van de behandeling.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen (zie rubriek 4.4).
Post marketing ervaring: zeer zeldzame gevallen van hoge anion gap metabole acidose, wanneer flucloxacilline gelijktijdig met paracetamol wordt gebruikt, doorgaans wanneer risicofactoren aanwezig zijn
Niet bekend' (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Hypokaliëmie
- Pijnlijk gevoel in de slokdarm en gerelateerde klachten (ontsteking van de slokdarm, brandend gevoel in de slokdarm, keelirritatie, keelpijn of mondpijn)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en de risico's van het geneesmiddel voortdurend worden opgevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België/Belgique/Belgien
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxembourg/Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail: crpv@chru-nancy.fr
of
Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

4.9 Overdosering

Bij neurologische problemen die met convulsies gepaard gaan, is een symptomatische behandeling nodig (hydratatie en diazepam).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibiotica
ATC-code: J01CF05
STAPHYCID is een smalspectrumantibioticum dat tot de groep van de isoxazolylpenicillines behoort en niet door stafylokokken-bètalactamase aangetast wordt.

Microbiologie.
STAPHYCID werkt op de synthese van de bacteriewand in en heeft daardoor een bactericide werking op de streptokokken, met uitzondering van die streptokokken die tot groep D behoren (Ent. faecalis), op de stafylokokken, met inbegrip van de bètalactamase producerende stammen. Staphycid is niet actief tegen meticilline-resistente stafylokokken.
De minimale inhibitorische concentraties (M.I.C.) van STAPHYCID ten opzichte van de micro-organismen die gewoonlijk gevoelig zijn, worden in onderstaande tabel hernomen:

Micro-organisme	C.M.I.$_{50}$ (mg/l)	C.M.I.$_{90}$ (mg/l)
Sta Staphylococcus aureus (ß-lactamase -)	≤ 1	≤ 1
Staphylococcus aureus (ß-lactamase +)	≤ 1	≤ 1
Streptococcus pneumoniae	< 0,03	0,03
Group A Streptococcus	< 0,03	0,13

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Er zijn aanwijzingen dat het risico van 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 voor leverschade dan ook zeer laag (0,12%) en routineonderzoek van dit allel wordt niet aanbevolen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
STAPHYCID is stabiel in zuur milieu en kan dus oraal toegediend worden.
De piekserumconcentraties van flucloxacilline die worden bereikt na 1 uur bij een orale toediening op een nuchtere maag bedragen

- Poeder voor Stroop 250 mg/5ml: 8,8 mg/l
- Capsules, hard 500 mg: 14,5 mg/l

De totale geabsorbeerde hoeveelheid via orale weg bedraagt 50 tot 55% van de toegediende hoeveelheid.
Bij personen ouder dan 50 jaar blijft de absorptie constant, maar vermindert de eliminatie, terwijl de absolute beschikbaarheid niet verandert.

Distributie.
De proteïnebinding bedraagt 95 %. STAPHYCID dringt in het merendeel van de weefsels goed door.
Vooral in de beenderen worden actieve flucloxacillineconcentraties teruggevonden: 11,6 mg/l (substantia ossis compacta) en 15,6 mg/l (substantia ossis spongiosa) bij een gemiddelde serumwaarde van 8,9 mg/l.

Passage door de hersenbarrière
Bij patiënten van wie de meninges niet ontstoken zijn, dringt slechts een kleine hoeveelheid flucloxacilline in de liquor cerebrospinalis door.

Overdracht in de moedermelk
Flucloxacilline wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden.

Biotransformatie
Bij normale patiënten wordt ongeveer 10 % van de toegediende flucloxacilline in penicilloïnezuur omgezet.
De eliminatiehalfwaardetijd van STAPHYCID bedraagt 53 minuten.

Eliminatie
De eliminatie geschiedt hoofdzakelijk via de nieren. Binnen 8 uur wordt 65,5 % van de toegediende dosis actief en onveranderd in de urine teruggevonden.
Een klein gedeelte van de toegediende dosis wordt via de gal uitgescheiden.
Bij nierinsufficiëntie wordt de uitscheiding van STAPHYCID vertraagd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen aanvullende informatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

STAPHYCID 500 mg, capsules, hard
Magnesiumstearaat, gelatine, titaniumdioxide (E171), zwart ijzerdioxide (E172), rood ijzerdioxide (E172), geel ijzerdioxide (E172)

STAPHYCID 250 mg/5 ml, poeder voor stroop.
Natriumbenzoaat, watervrij natriumsaccharine, watervrij natriumcitraat, watervrij citroenzuur, xanthaangom (derogatie 41/385), sacharose en droge aroma's: synthetisch bloedsinaasappel (derogatie 42/990), synthetisch tutti frutti (derogatie 42/991), synthetisch menthol (derogatie 42/992)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

STAPHYCID 500 mg, capsules, hard:
2 jaar

STAPHYCID 250 mg/5 ml, poeder voor stroop:
Vóór reconstitutie (droog poeder): 2 jaar.
De bereide stroop is in de koelkast (2°C – 8°C) te bewaren en dient binnen de 14 dagen na bereiding gebruikt te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Alle STAPHYCID specialiteiten moeten beneden 25°C worden bewaard.
STAPHYCID capsules, hard dienen bewaard te worden ter bescherming tegen vocht.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

STAPHYCID 500 mg, capsules, hard
STAPHYCID bestaat uit capsules die verpakt zijn per blisterverpakking van 8 eenheden. Het is verkrijgbaar in dozen van 8, 16 of 32 capsules.
Mogelijk worden niet alle voorstellingen op de markt gebracht.

STAPHYCID 250 mg/5 ml, poeder voor stroop is verkrijgbaar in amberflessen (type III) van 125 ml, afgesloten met een schroefdop (polypropyleen), voorzien van een kindveilige sluiting, bevattende een poeder voor de bereiding van 80 ml stroop. Elke verpakking bevat een doseerlepel van 5 ml (met CE-markering), voorzien met graduaties van 1.25 ml en 2.5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor de bereiding van de stroop voegt de apotheker 49 ml gezuiverd water toe.
Na goed schudden, bekomt men 80 ml stroop.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

N.V. Farmaceutische Laboratoria TRENKER
Avenue Thomas Edison 32
BE – 1402 Thines
Tel: + 32 2 374 02 53
Fax: + 32 2 374 68 81
E-mail : info@trenker.be

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

STAPHYCID 500 mg, capsules, hard
BE080604

STAPHYCID 250 mg/5 ml poeder voor stroop.
BE154804

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
STAPHYCID 500 mg, capsules, hard: 01/08/1973
STAPHYCID 250 mg/5 ml, poeder voor stroop: 01/07/1991

Datum van laatste verlenging:
STAPHYCID 500 mg, capsules, hard: 08/12/2009
STAPHYCID 250 mg/5 ml, poeder voor stroop: 08/12/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Juni 2023