

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flucloxacillin GSB 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung
Flucloxacillin GSB 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung
Flucloxacillin GSB 4 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Flucloxacillin GSB 1 g
Eine Durchstechflasche enthält 1.000 mg Flucloxacillin (als Flucloxacillin-Natrium).
Eine 1.000 mg Durchstechflasche enthält ca. 2,2 mmol (51 mg) Natrium.

Flucloxacillin GSB 2 g
Eine Durchstechflasche enthält 2.000 mg Flucloxacillin (als Flucloxacillin-Natrium).
Eine 2.000 mg Durchstechflasche enthält ca. 4,4 mmol (102 mg) Natrium.

Flucloxacillin GSB 4 g
Eine Durchstechflasche enthält 4.000 mg Flucloxacillin (als Flucloxacillin-Natrium).
Eine 1.000 mg Durchstechflasche enthält ca. 8,8 mmol (204 mg) Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält keine sonstigen Bestandteile.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung.

Weißes bis weißes bis fast weißes Pulver zur Herstellung einer Injektions- / Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Infektionen, die durch Flucloxacillin-empfindliche Penicillinase-bildende Staphylokokken (Ausnahme: Methicillinresistenz; siehe 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften) verursacht werden, wie

- Infektionen der Haut- und Weichteile, wie Abszesse, Furunkel, Karbunkel, Mastitis, Pyodermien, Paronychien, Panaritien, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, infizierte Ulcera, infizierte Ekzeme, Cellulitis, Schutz bei Hautplastiken
- Stomatitiden, Gingivitiden
- Infektionen der Knochen und Gelenke, wie Osteomyelitis, Arthritis
- Sepsis und septischen Krankheitsbildern
- Akuten und chronischen Infektionen der Atemwege wie infizierte Bronchiektasien, Mukoviszidose, Lungenabszesse, Empyeme, Pneumonie
- Infektionen des Hals-Nasen-Rachenraumes: Otitis externa
- Staphylokokken-Endokarditis
- Staphylokokken-Gastroenteritis

Gegebenenfalls ist, je nach Schwere der Infektion und Keimsituation, die Kombination mit einem anderen bakteriziden Antibiotikum in Erwägung zu ziehen.

National und international anerkannte Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zubereitung der Lösungen:

i.m. Injektion:

Für 1 g Flucloxacillin werden 2 - 3 ml Wasser für Injektionszwecke verwendet. Als Lösungsmittel kann auch eine 1 - 2 %ige Procain- bzw. 0,5 - 1 %ige Lidocain-Lösung verwendet werden.

i.v. Injektion, Kurzinfusion:

Für i.m. Injektionen und Kurzinfusionen wird die Verwendung einer blutisotone Lösung (5 %ige Lösung: 1 g Substanz in 20 ml Wasser für Injektionszwecke) empfohlen.

Die intravenöse Injektion wird langsam über 3 - 4 Minuten gegeben.

Eine Kurzinfusion wird über 20 Minuten verabreicht. Es können folgende Infusionslösungen verwendet werden: physiologische Kochsalzlösung, 5 % Glucose-Lösung, M/6 Na-Lactat-Lösung, Ringer-Lactat-Lösung. Unverträglichkeiten siehe Wechselwirkungen.

Nur klare und frisch zubereitete Lösungen verwenden.

Dosierung

Die Höhe der Dosierung von Flucloxacillin GSB ist abhängig von Alter, Gewicht und Nierenfunktion der Patienten sowie von Empfindlichkeit der Erreger und Art der Infektion.

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre:

Unkomplizierte bis mäßig schwere Infektionen: 3g täglich aufgeteilt in 3 gleich große Einzeldosen
Schwere lebensbedrohliche Infektionen: 4 - 8g täglich aufgeteilt in 3 - 4 gleich große Einzeldosen

Maximale Gesamttagesdosis: 12 g

Kinder ab 2 Jahren:

25 bis 50 mg/kg/24 Stunden i.m. oder i.v. in drei bis vier gleich großen Teildosen.
Bei schweren Infektionen: bis zu 100 mg/kg/24 Stunden in drei bis vier Teildosen.
Die maximale Einzeldosis sollte nicht mehr als 33 mg/kg Körpergewicht betragen.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem klinischen Verlauf.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Niereninsuffizienz wird Flucloxacillin verzögert ausgeschieden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung des Dosisintervalls in Betracht zu ziehen. Die maximale empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt je 1 g alle 8 bis 12 Stunden.

Dosierung bei Hämo- und Peritonealdialyse

Weder Hämo- noch Peritonealdialyse führen zu einer Senkung der Serumspiegel von Flucloxacillin. Infolgedessen muss während der Dialyse keine zusätzliche Flucloxacillindosis gegeben werden.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist es nicht notwendig, die Dosis zu reduzieren, sofern die Nierenfunktion intakt ist.

Dosierung bei älteren Patienten

Sofern keine Nierenfunktionsstörung vorliegt, werden die üblichen Erwachsenendosierungen empfohlen. Es gilt jedoch zu beachten, dass bei älteren Patienten die Leber- und Nierenfunktion eingeschränkt sein kann und der Arzt daher gegebenenfalls die Dosierung entsprechend anpassen muss.

Älteren Menschen sollte Flucloxacillin GSB nicht länger als zwei Wochen verabreicht werden. Bei diesen Patienten steigt bei einer längeren Gabe das Risiko, dass Leberschäden auftreten.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären oder intravenösen Anwendung.

Flucloxacillin GSB wird als intramuskuläre oder intravenöse Injektion oder als Kurzinfusion angewandt.

4.3 Gegenanzeigen

Flucloxacillin darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff.

Flucloxacillin darf nicht bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber β -Lactam-Antibiotika angewendet werden.

Flucloxacillin ist bei Patienten mit früherer Flucloxacillin-assoziiertes Gelbsucht/ hepatischer Dysfunktion kontraindiziert.

Flucloxacillin darf nicht am Auge oder subkonjunktival angewendet werden.

Flucloxacillin darf nicht intraarteriell und intrathekal angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn der Therapie mit Flucloxacillin ist sorgsam auf frühere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber β -Lactamen zu prüfen.

Vorsicht bei Patienten mit allergischer Diathese, Asthma bronchiale, Urticaria und Heuschnupfen.

Schwere und gelegentlich auch letale Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) wurden bei Patienten, die Beta-Lactam-Antibiotika erhielten, berichtet. Obwohl Anaphylaxie häufiger nach parenteraler Therapie auftritt, ist sie auch bei Patienten mit oraler Therapie aufgetreten. Diese Reaktionen treten eher bei Personen mit einer Vorgeschichte mit Beta-Lactam-Überempfindlichkeit auf. Wenn eine allergische Reaktion auftritt, sollte Flucloxacillin abgesetzt werden und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Schwere anaphylaktoide Reaktionen erfordern möglicherweise eine sofortige Notfall-Behandlung mit Adrenalin, Sauerstoff, Steroid-Infusion und Atemwegssicherung, einschließlich Intubation, können auch erforderlich sein.

Flucloxacillin GSB eignet sich nicht zur intrathekalen oder subkonjunktivalen Applikation; nach intraarterieller Anwendung kann es zu schweren Schäden im betroffenen Gewebsbezirk kommen.

Besondere Vorsicht ist bei Neugeborenen erforderlich wegen des Risikos einer Hyperbilirubinämie. Studien haben gezeigt, dass nach hohen parenteral verabreichten Dosen, Flucloxacillin das Bilirubin aus den Plasmaprotein-Bindungsstellen verdrängen kann. Dies kann daher ein Baby mit Gelbsucht für einen

Kernikterus prädisponieren. Außerdem ist wegen möglicher hoher Serumspiegel von Flucloxacillin aufgrund einer erniedrigten renalen Ausscheidung besondere Vorsicht bei Neugeborenen angebracht.

Obwohl die Anwendung von Flucloxacillin GSB bei Patienten mit Pfeiffer'schem Drüsenfieber oder lymphatischer Leukämie nicht kontraindiziert ist, sollte wenn möglich darauf verzichtet werden, da im Vergleich zur übrigen Population bei diesen Personen eine größere Inzidenz von Hautausschlägen aufgezeichnet worden ist.

Procain- bzw. Lidocain-hältige Lösungen, die für die i.m. Applikation zubereitet wurden, dürfen nicht i.v. gegeben werden.

Unter länger dauernder Behandlung (z.B. Osteomyelitis, Endokarditis) sind regelmäßige Leber- und Nierenfunktionstest sowie Blutbildkontrollen angezeigt.

Flucloxacillin sollte bei Patienten mit nachgewiesener Leberfunktionsstörung, Patienten ab einem Alter von 50 Jahren und jenen mit schwerer Grunderkrankung mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten können hepatische Ereignisse schwerwiegend sein und in extrem seltenen Fällen wurden Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Colitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Flucloxacillin sofort abzusetzen und eine entsprechende Therapie einzuleiten (z.B. Vancomycin oral 4 x 250 mg täglich). Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Sehr hohe Serumspiegel von Flucloxacillin können zu zerebraler Krampfneigung führen. Deshalb muss insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten die Dosis dem Schweregrad der Funktionseinschränkung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit Nierenversagen kann es zu neurologischen Störungen mit Konvulsionen kommen.

Eine Überwucherung unempfindlicher Keime bzw. Pilze ist bei Langzeittherapie wie bei anderen Antibiotika möglich.

Dieses Arzneimittel enthält 2,2 mmol (51 mg) Natrium (Flucloxacillin GSB 1 g) bzw. 4,4 mmol (102 mg) Natrium (Flucloxacillin GSB 2 g) bzw. 8,8 mmol (204 mg) Natrium (Flucloxacillin GSB 4 g) Natrium pro Durchstechflasche. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Piperacillin kommt es zu einer verlangsamten Ausscheidung von Flucloxacillin, was zu höheren Serumspiegeln führt.

Probenecid vermindert die renale tubuläre Sekretion von Flucloxacillin. Die gleichzeitige Gabe von Probenecid verzögert daher die renale Ausscheidung und es können höhere und länger anhaltende Flucloxacillin-Serumkonzentrationen resultieren.

Die hergestellte Lösung soll nicht mit Blutzubereitungen, eiweiß- und lipidhaltigen Infusionslösungen oder Aminoglykosiden gemischt werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit einigen Penicillinen sind in seltenen Fällen erhöhte bzw. toxische Methotrexat-Plasmakonzentrationen aufgetreten. Es wird angenommen, dass die betreffenden Penicilline als schwache Säuren mit den Folsäure-Antagonisten um die tubuläre Sekretion konkurrieren. Die dadurch

erhöhten Plasmakonzentrationen können Nierenfunktionsstörungen hervorrufen, die die renale Ausscheidung der Folsäure-Antagonisten weiter beeinträchtigen.

Flucloxacillin GSB sollte nicht mit anderen bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutika wie Tetrazyklinen, Erythromycin oder Chloramphenicol kombiniert werden, da ein antagonistischer Effekt möglich ist.

Ebenso wie andere Antibiotika, kann Flucloxacillin die Darmflora beeinflussen, was zu einer erniedrigten Östrogen-Rückresorption und einer verminderten Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva führen kann. Daher sollten zusätzliche Formen der Kontrazeption während der Behandlung empfohlen werden.

Bei Patienten, die mit Warfarin therapiert werden, sind die INR-Spiegel zu überwachen, da es bei gleichzeitiger Gabe von Flucloxacillin zu subtherapeutischer Antikoagulation kommen kann.

Es besteht die Möglichkeit einer Wechselwirkung von Flucloxacillin und Chinidin, wodurch es zu einem Abfall des Chinidinspiegels kommt.

Flucloxacillin kann den Guthrie-Test beeinflussen, sodass es zu falsch positiven Resultaten kommt. Die Blutprobe für den Test sollte daher vor der Flucloxacillin-Gabe entnommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es haben sich keine Hinweise auf embryotoxische, teratogene oder mutagene Wirkungen im Tierversuch gezeigt. Es gibt nur begrenzte Informationen über die Verwendung von Flucloxacillin in der Schwangerschaft. Flucloxacillin darf während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

Stillzeit

Während der Stillzeit können Spuren von Penicillinen in der Muttermilch nachgewiesen werden. Flucloxacillin kann während der Stillzeit verabreicht werden. Beim gestillten Säugling ist die Möglichkeit einer Beeinflussung der physiologischen Darmflora mit Durchfall oder Sprosspilzbesiedlung zu beachten. An die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte gedacht werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach bisherigen Erfahrungen hat Flucloxacillin im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen kann jedoch ggf. das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zum Lenken von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol (siehe auch Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersysteme und ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

Sehr häufig:	≥1/10
Häufig:	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000

Nicht bekannt: Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Sofern nicht anders angegeben, ist die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse aus mehr als 30 Jahren Post-Marketing Erfahrung abgeleitet.

Organklasse	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Neutropenie (einschließlich Agranulozytose) Thrombozytopenie (reversibel nach Abbruch der Therapie) Eosinophilie hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			anaphylaktischer Schock (bei oraler Anwendung nur im Ausnahmefall; siehe Abschnitt 4.4) Angioödem (Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion ist die Therapie sofort abzubrechen (siehe auch „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“))
Erkrankungen des Nervensystems			neurologische Störungen mit tonisch-klonischen Krampfanfällen (bei Patienten mit Nierenversagen unter i.v. Injektion hoher Dosen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	*geringfügige gastrointestinale Störungen in Form von Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Unterleibsschmerzen, Appetitlosigkeit oder Blähungen		pseudomembranöse Kolitis (die Behandlung mit Flucloxacillin ist dann abzubrechen und eine geeignete Therapie, z.B. mit Vancomycin p.o., einzuleiten)
Leber- und Gallenerkrankungen [#]			Hepatitis und cholestatischer Ikterus (siehe Abschnitt 4.4) [§] veränderte Leberfunktionswerte bei Labortests (reversibel nach Abbruch der Behandlung)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag Urtikaria Purpura	Erythema multiforme Stevens-Johnson-Syndrom toxische epidermale Nekrolyse (siehe auch „Erkrankungen des Immunsystems“)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Arthralgien Myalgien (entwickeln sich manchmal mehr als 48 Stunden nach Beginn der Behandlung)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			interstitielle Nephritis (nach Abbruch der Behandlung reversibel)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Fieber (entwickelt sich manchmal mehr als 48 Stunden nach Beginn der Behandlung) Schmerzen und Induration an der Injektionsstelle (nach intramuskulärer Injektion) Schmerzen und (Thrombo-)Phlebitis (nach intravenöser Applikation)

**Die Inzidenz dieser unerwünschten Ereignisse (UE) wurde aus klinischen Studien abgeleitet, die insgesamt etwa 929 mit Flucloxacillin behandelte erwachsene und pädiatrische Patienten umfassten.*

§ Hepatitis und cholestatischer Ikterus können verzögert bis zu zwei Monate nach Behandlungsende auftreten. In einigen Fällen war der Verlauf langwierig und zog sich über mehrere Monate hin. Hepatische Ereignisse können schwerwiegend sein, sehr selten wurde über Todesfälle berichtet. Die meisten dieser Todesfälle betrafen Patienten ab 50 Jahren und Patienten mit schweren Grunderkrankungen.

*# Es gibt Hinweise, dass das Risiko von Flucloxacillin-induzierter Leberschädigung bei Menschen, die das HLA-B*5701 Allel tragen, erhöht ist. Trotz dieses starken Zusammenhangs entwickelt nur 1 von 500 – 1.000 Trägern eine Leberschädigung. Daher ist die Wahrscheinlichkeit, nach Testung auf das HLA-B*5701 Allel eine Leberschädigung zu entwickeln, sehr niedrig (0,12 %) und ein Routine-Screening für dieses Allel wird nicht empfohlen.*

Eine versehentliche intraarterielle Injektion/Infusion von Flucloxacillin kann zu schwersten Schäden im betroffenen Gewebsbezirk führen. Daher sollte eine Venenpunktion bzw. Injektion im Ellenbogenbereich wegen der besonderen anatomischen Verhältnisse nur nach sorgfältiger Nutzen/Risikoabwägung und unter besonderer Vorsicht erfolgen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Gastrointestinale Effekte wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall können auftreten und sollten symptomatisch behandelt werden.

In sehr hohen Dosen können Penicilline zu cerebralen (epileptischen) Krämpfen führen.

Bei Überdosierung steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung.

Flucloxacillin kann nicht durch Hämö- bzw. Peritonealdialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Flucloxacillin ist ein halbsynthetisches, Betalactamase-resistentes Isoxazolylpenicillin; ATC-Code: J01CF05

Flucloxacillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (Beta-Lactam-Antibiotikum; Isoxazolylpenicillin) mit einem engen Wirkspektrum, das vorwiegend Gram-positive Organismen, einschließlich Beta-Lactamase produzierender Stämme, umfasst.

Wirkmechanismus

Flucloxacillin hemmt eines oder mehrere Enzyme (oft als Penicillin-bindende Proteine, PBP, bezeichnet) bei der Biosynthese des bakteriellen Peptidoglykans, das ein wesentlicher Strukturbestandteil der bakteriellen Zellwand ist. Die Hemmung der Peptidoglykansynthese führt zur Schwächung der Zellwand und nachfolgend über die Lyse zum Zelltod.

Es gibt Hinweise, dass das Risiko von Flucloxacillin-induzierter Leberschädigung bei Menschen, die das HLA-B*5701 Allel tragen, erhöht ist. Trotz dieses starken Zusammenhangs entwickelt nur 1 von 500 –

1.000 Trägern eine Leberschädigung. Daher ist die Wahrscheinlichkeit, nach Testung auf das HLA-B*5701 Allel eine Leberschädigung zu entwickeln, sehr niedrig (0,12 %) und ein Routine-Screening für dieses Allel wird nicht empfohlen.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Zeitdauer, während der die minimale Hemmkonzentration des Erregers überschritten wird ($T > MHC$), wird als entscheidender Faktor für die Wirksamkeit von Flucloxacillin angesehen.

Resistenzmechanismus

Eine Resistenz gegenüber Flucloxacillin kann auf folgendem Mechanismus beruhen:

- Methicillin-resistente Staphylokokken sind aufgrund der Bildung eines zusätzlichen Penicillin-bindenden Proteins (PBP 2a bzw. 2') mit verminderter Affinität gegenüber Flucloxacillin und allen anderen Betalaktam-Antibiotika resistent.

Grenzwerte

Die Testung auf Flucloxacillin-Empfindlichkeit erfolgt mit Hilfe von Cefoxitin oder Oxacillin unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> und <i>S. lugdunensis</i>	-	> 2 mg/l
Koagulase-negative Staphylokokken mit Ausnahme von <i>S. lugdunensis</i>	-	> 0,25 mg/l

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Flucloxacillin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Flucloxacillin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2013):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)

⁺ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

³ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

30 Minuten bzw. 2 Stunden nach einer intravenösen Injektion von 500 mg betragen die mittleren Serumspiegel 38 bzw. 7,5 mcg/ml.

30 Minuten bzw. 3 Stunden nach einer intravenösen Injektion von 1 g betragen die mittleren Serumspiegel 60 bzw. 4mcg/ml.

Bei Verabreichung von 2 g als Kurzinfusion über 20 Minuten betragen die mittleren Serumspiegel 244 bzw. 27,7 mcg/ml nach 15 bzw. 120 Minuten.

Bei intramuskulärer Verabreichung von 500 mg liegen die maximalen Serumspiegel nach einer Stunde bei 16,5 mcg/ml.

Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine beträgt 95 %.

Flucloxacillin diffundiert gut in die Gewebe. Es ist aber nur schwach liquorgängig, wenn die Meningen nicht entzündet sind.

Flucloxacillin ist plazentagängig und tritt in die Muttermilch über.

Biotransformation

Die Halbwertszeit ist konzentrations- und applikationsabhängig und liegt in der Größenordnung von 45 - 65 Minuten.

Elimination

Flucloxacillin wird hauptsächlich durch die Nieren ausgeschieden. Bis 70 % der verabreichten Dosis finden sich als aktive Substanz in hohen Konzentrationen im Urin. Zusätzlich sind ein antibakteriell aktiver Metabolit, 5-Hydroxymethyl-Flucloxacillin (bis zu 10 % der Aktivität können durch diesen Metaboliten beigetragen werden) und inaktive Penicillinsäuren des Penicillins und des Metaboliten (ca. 5 % inaktiv) im Urin vorhanden. Ein kleiner unveränderter Teil des Flucloxacillins wird mit der Galle ausgeschieden. In der Leber werden nur 10 - 30 % zu inaktiven Metaboliten metabolisiert.

Durch gleichzeitige Verabreichung von Probenecid wird die renale Exkretion von Flucloxacillin verlangsamt, was zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel führt.

Kinetik spezieller Patientengruppen:

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Plasmakreatinin 10 - 15 mg %, Inulin-Clearance 4 - 2 ml/min) beträgt die Halbwertszeit ca. 150 - 170 Minuten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von oralem Flucloxacillin wurde bei Mäusen, neugeborenen Ratten, Ratten bzw. Corgi-Hunden untersucht. Die angenäherte LD₅₀ (mg/kg) betrug jeweils 3800, > 5000, 1650 (männliche Tiere)/2110 (weibliche Tiere) bzw. > 2000.

Subakute bzw. chronische Toxizität

Sprague-Dawley-Ratten (n = 25 männliche und weibliche in jeder Dosierungsgruppe) wurden an 7 Tagen in der Woche mit Flucloxacillin 0, 200, 500 oder 2000 mg/kg/Tag über 26 Wochen oral zwangsernährt. Es kamen keine Todesfälle vor, die mit der Flucloxacillin-Behandlung in Verbindung gebracht wurden. Bei Ratten, die 2000 mg/kg/Tag oral erhielten, gab es abgesehen vom Durchfall keine klinischen Anzeichen für eine Reaktion auf die Behandlung. Eine verlangsamte Gewichtszunahme wurde bei männliche Ratten beobachtet, die 2000 mg/kg/Tag erhielten, bei den Dosierungen 200 und 500 mg/kg/Tag zeigten die

männlichen Ratten jedoch eine leicht gesteigerte Gewichtszunahme. Die Blutzuckerwerte waren leicht aber signifikant bei den mit 2000 mg/kg/Tag behandelten männlichen Tieren nach 4 Wochen und bei den weiblichen Tieren nach 25 Wochen erhöht.

In einer kleinen Studie an Beagle-Hunden (n = 6 in jeder Dosierungsgruppe) erhielten diese i.v. 200 oder 500 mg/kg/Tag Flucloxacillin. Bei der Dosierungsgruppe 500 mg/kg/Tag war die Futtermittelaufnahme reduziert und führte zu Gewichtsverlusten. Bei allen mit 500 mg/kg/Tag und einigen der mit 200 mg/kg/Tag behandelten Hunde war die spezifische Urindichte erniedrigt. Die spezifische Urindichte der Kontrollhunde und der mit 200 mg/kg/Tag Flucloxacillin behandelten Hunde war vergleichbar. Plasmaglucoosespiegel waren bei den mit 200 oder 500 mg/kg/Tag behandelten Gruppen nach 3 Wochen erniedrigt, aber im Normbereich.

Reproduktionstoxizität

Flucloxacillin 200 bzw. 500 mg/kg/Tag wurde oral an CD1-Mäusen (n = 21 bzw. 22) vom 8. bis einschließlich dem 17. Tag der Schwangerschaft verabreicht. Bei den mit 500 mg/kg/Tag behandelten Tieren wurden stumpfes Fell, Bauchauftreibung und verlangsamte Gewichtszunahme beobachtet und es starben 4 Tiere. In den mit 200 mg/kg/Tag behandelten Gruppen wurden keine Wirkungen beobachtet. Außerdem zeigten sich in dieser Gruppe keine Wirkungen auf die Wurfparameter. In der Dosierungsgruppe 500 mg/kg/Tag hatten 17 von 117 Föten eine Gaumenspalte gegenüber 1 von 172 in der Dosierungsgruppe 200 mg/kg/Tag und 2 von 208 in der Kontrollgruppe.

In einer weiteren Studie wurde Flucloxacillin oral an ICR-JCL-Mäusen (n = 28) in den Dosierungen 0, 1000, 2000 und 4000 mg/kg/Tag vom 7. bis zum 12. Tag der Schwangerschaft verabreicht. Bei den behandelten Gruppen war die Auftretenshäufigkeit von wesentlichen oder minimalen Anomalien nicht erhöht.

Flucloxacillin 200 bzw. 500 mg/kg/Tag wurde oral an CD-Ratten (n = 21 bzw. 22) vom 6. bis einschließlich dem 15. Tag der Schwangerschaft verabreicht. Es konnten keine Auswirkungen auf die Wurfgröße der lebend geborenen Tiere, das Gewicht der Föten und durchschnittliche Gewicht des Wurfes, Geschlechterverhältnis oder Skelettvarianten festgestellt werden.

Es gab keine Anzeichen für eine Beeinträchtigung der peri- oder postnatalen Entwicklung der Nachkommen von Ratten, die oral 200 bzw. 500 mg/kg/Tag vom 15. Tag der Schwangerschaft bis zur Geburt und weitere 21 Tage nach der Geburt erhielten. Fruchtbarkeit und Fortpflanzungsfähigkeit waren ebenfalls nicht beeinträchtigt.

Mutagenität und Kanzerogenität

Es wurden keine spezifischen Studien zum mutagenen bzw. kanzerogenen Potenzial mit Flucloxacillin durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Flucloxacillin darf nicht mit Blutprodukten oder anderen aminosäurehaltigen oder proteinhaltigen Flüssigkeiten (z.B. Proteinhydrolysaten) oder mit intravenösen Lipidemulsionen gelöst oder gemischt werden.

Flucloxacillin ist inkompatibel mit Colistimethat-Natrium, Gentamicin, Streptomycin, Kanamycin, Polymyxin-B-Sulfat und Ringer Lösung. Diese sollten getrennt voneinander verabreicht werden.

Wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit einem Aminoglykosid verordnet wird, dürfen die beiden Antibiotika nicht in der gleichen Spritze, Infusionsbehälter oder Schlauchsystem vermischt werden, da es sonst zu Ausfällungen kommen kann.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnetes Arzneimittel: 3 Jahre

Rekonstituierte Lösung:

Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke, NaCl 0,9 %, Glucose 5 %:

Vom mikrobiologischen Standpunkt betrachtet sollte die Lösung sofort verbraucht werden. Wenn sie nicht sofort verbraucht wird, liegen die Dauer der Aufbewahrung und die Lagerungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2° - 8°C nicht überschreiten.

Die Rekonstitution der Injektionslösung bzw. die Zubereitung der Infusionslösung müssen unter geeigneten aseptischen Bedingungen erfolgen, wenn eine solche verlängerte Aufbewahrungsdauer erforderlich ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nur zum Einmalgebrauch. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Ungeöffnetes Arzneimittel:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Rekonstituierte Lösung:

Siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus durchsichtigem, farblosem Typ-I-Glas, 50 ml, 32 mm, verschlossen mit einem 20-mm-Stopfen aus Brombutylkautschuk und einem Versiegelungsring aus Aluminium mit Flip-off-Deckel. Die Durchstechflaschen sind in einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:

Packungen mit je 1, 5, 10, 25 (5x5), 50 (5x10) oder 100 (10x10) Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Flucloxacillin kann mit folgenden Infusionslösungen gemischt werden:

- Wasser für Injektionszwecke
- NaCl 0,9 %
- Glucose 5 %

Lösungsanweisung für die parenterale Gabe

	i.v.- Injektion	i.m.- Injektion
	Wasser für Injektionszwecke (ml)	
1 g Durchstechflasche	20	2,0
2 g Durchstechflasche	40	4,0
4 g Durchstechflasche	80	--

Intramuskulär:

Zur i. m. Injektion kann als Lösungsmittel auch 1-2 %-ige Procain- oder 0,5-1 %-ige Lidocain-Lösung verwendet werden.

Intravenös:

Langsam intravenös injizieren. Flucloxacillin kann auch langsam zu einer Infusionsflüssigkeit zugegeben bzw. nach geeigneter Verdünnung in den Infusionsschlauch injiziert werden. Venenschäden können weitestgehend durch Anwendung einer blutisotonen Lösung (mit Blut verglichen gleiche Anzahl gelöster Teilchen) vermieden werden, es ist aber auch möglich, hypotone Lösungen (mit Blut verglichen geringere Anzahl gelöster Teilchen) zu verabreichen, d. h. entsprechend mehr Wasser für Injektionszwecke zum Auflösen der Trockensubstanz zu verwenden.

Für die Herstellung einer blutisotonen Lösung (5 %-ige Lösung) werden 1 g, 2g bzw. 4 g Substanz in 20 ml, 40 ml bzw. 80 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst.

Intrapleural und intraartikulär:

Die 1x tägliche Applikation einer 1 %-igen Zubereitung von Flucloxacillin GSB in physiologischer Kochsalzlösung reicht im Allgemeinen aus.

Aussehen der Lösung

Klare, farblose oder blassgelbe, partikelfreie Lösung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GSB Pharma GmbH
Lerchengasse 22/4
1080 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Z.Nr.: 1g: 136104
2g: 136105
4g: 136106

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Mai 2015

10. STAND DER INFORMATION

03/2015

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.