

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Natrium Fusidat Essential Pharma 500 mg- Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 500 mg Fusidinsäure als Natrium Fusidat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 3,2 mmol (oder 72,6 mg) Gesamt-Natriumgehalt im Lyophilisat + Pufferlösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Pulver: Weisses Pulver

Pufferlösung: Klare, farblose Flüssigkeit, pH-Wert: 7,4 – 7,6

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Infektionen, die durch Fusidinsäure-empfindliche Staphylokokken (siehe Abschnitt 5.1) verursacht werden, wie Knochen- und Gelenkinfektionen, Septikämie, Endokarditis, superinfizierte zystische Fibrose und Haut- und Weichteilgewebeerkrankungen.

Natrium Fusidat wird als i.v. Infusion gegeben, wenn eine orale Therapie unangebracht bzw. die gastrointestinale Absorption nicht gesichert scheint.

Bei schweren Verlaufsformen oder bei länger dauernder Therapie soll Natrium Fusidat allgemein gleichzeitig mit anderen Staphylokokken – Antibiotika gegeben werden, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu vermindern. So kann Natrium Fusidat mit Beta-Laktamase-resistenten Penicillinen und Cephalosporinen, Erythromycin, Aminoglykosiden, Rifampicin, Vancomycin oder Lincomycin unter Erreichung eines additiven oder synergistischen Effekts kombiniert werden.

National und international anerkannte Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Natrium Fusidat zu berücksichtigen.

Natrium Fusidat Essential Pharma 500 mg- Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird angewendet bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen älter als 1 Monat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Höhe der Dosierung von Natrium Fusidat ist abhängig von Alter, Gewicht und Leberfunktion der Patienten sowie von Empfindlichkeit der Erreger und Art der Infektion.

Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht > 50 kg
500 mg Natrium Fusidat (1 Infusion) 3 mal täglich.
Bei Erwachsenen soll eine Gesamtdosis von 2 g/Tag nicht überschritten werden.

Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht < 50 kg
6 – 7 mg / kg KGW 3 mal täglich

Kinder, Kleinkinder und Säuglinge > 1 Monat
6 – 7 mg / kg KGW 3 mal täglich

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

Natrium Fusidat wird in der Leber metabolisiert und hauptsächlich über die Galle ausgeschieden.
Bei Patienten mit bestehender Leberschädigung oder Abnormitäten der Gallenwege ist besondere Vorsicht geboten (periodische Leberfunktionstests).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Dosierung bei Hämodialyse

Natrium Fusidat ist nicht dialysierbar, daher ist keine zusätzliche Dosis erforderlich.

Dosierung bei älteren Patienten

Sofern keine Leberfunktionsstörung vorliegt, werden die üblichen Erwachsenenendosierungen empfohlen.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Verdünt als i.v. Infusion. Natrium Fusidat darf nicht i.a., i.m. oder s.c. gegeben werden.

Die Infusionsdauer soll nicht unter 2 – 4 Stunden liegen.

Anwendungshinweise

500 mg Fusidinsäure, Natriumsalz, werden in 10 ml Pufferlösung gelöst.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Anschließend wird mit einer geeigneten Infusionslösung auf 250 – 500 ml verdünnt.

Die Natrium Fusidat -Infusion soll in eine Vene mit starker Durchblutung oder durch einen Zentralvenenkatheter erfolgen, um das Risiko von Venospasmen oder einer Thrombophlebitis zu vermindern.

Nach Lösen des Pulvers von Natrium Fusidat in Pufferlösung und auffüllen zu 250-500 ml Infusionslösung soll die Lösung sofort verwendet werden.

Wichtige Inkompatibilitäten siehe Abschnitt 6.2.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Behandlung mit Statinen (HMG-CoA Reduktase Hemmer) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fusidinsäure darf nicht zusammen mit Statinen (HMG CoA Reduktase – Hemmer) verabreicht werden. Es gibt Berichte von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten, die diese Kombination erhalten haben (siehe Abschnitte 4.5).

Bei Patienten, bei denen der Einsatz von systemisch verabreichter Fusidinsäure als unerlässlich erachtet wird, muss die Statin-Behandlung für die gesamte Dauer der Fusidinsäure-Behandlung abgesetzt werden.

Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, sofort ärztlichen Rat einzuholen, wenn sie Symptome wie Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit wahrnehmen.

Die Statin-Therapie kann sieben Tage nach Gabe der letzten Dosis Fusidinsäure wieder begonnen werden. In Ausnahmefällen, wenn eine länger dauernde systemische Behandlung mit Fusidinsäure, z.B. für die Behandlung von schweren Infektionen, notwendig ist, kann die gleichzeitige Gabe von Statinen und Fusidinsäure nur von Fall zu Fall und unter strenger, medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit bestehender Leberschädigung ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Die Natrium Fusidat -Pufferlösung darf niemals unverdünnt injiziert werden.

Wegen der möglichen lokalen Gewebsschädigung darf Natrium Fusidat nicht i.m. oder s.c. gegeben werden. Bei i.m. Applikation kann es zu Nekrosen kommen.

Da Natrium Fusidat in der Leber metabolisiert und hauptsächlich über die Galle ausgeschieden wird, werden periodische Leberfunktionstests, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, bei Abnormalitäten der Gallenwege, bei Verabreichung von Natrium Fusidat in hohen Dosen und über einen längeren Zeitraum oder bei Kombination mit Antibiotika, die ebenfalls einen biliären Ausscheidungsweg besitzen, wie Lincomycin und Rifampicin, empfohlen.

Vorsicht ist erforderlich bei Gallenerkrankungen, bei Verschluss der Gallenwege und bei Patienten die mit HIV- Protease-Hemmer behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.5).

Systemisch verabreichtes Natrium Fusidat hemmt kompetitiv die Bindung von Bilirubin an Albumin. Bei systemischer Verabreichung von Natrium Fusidat an Patienten mit Störungen des Bilirubin-Transports und -Metabolismus ist Vorsicht geboten.

Bei Langzeitanwendung kann es zum Überwuchern von nichtempfindlichen Keimen und Pilzen kommen. Beim Auftreten einer solchen Superinfektion muss eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

In Einzelfällen wurde nach systemischer Anwendung von Natrium Fusidat über schwere lebensgefährliche Hautreaktionen wie ein Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS – Syndrom), Toxische Epidermale Nekrolyse (Lyell's Syndrom) und Stevens-Johnsons Syndrom berichtet. Patienten sollten angewiesen werden, auf Hautreaktionen sowie Zeichen und Symptome, die typisch für diese Reaktionen sind und normalerweise in den ersten Wochen der Behandlung auftreten, zu achten. Wenn vermutet wird, dass solche Reaktionen durch die systemische Natrium Fusidat-Therapie verursacht werden, muss die Behandlung mit systemischem Natrium Fusidat beendet werden und sollte zu einem späteren Zeitpunkt auch nicht wieder aufgenommen werden.

Dieses Arzneimittel enthält 3,2 mmol (oder 72,6 mg) Natrium pro rekonstituierter Durchstechflasche, entsprechen 3,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Statine (HMG-CoA Reduktase Hemmer)

Das Risiko von Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann durch die gleichzeitige Gabe von systemisch verabreichter Fusidinsäure und Statinen erhöht werden. Die gleichzeitige Verabreichung dieser Kombination kann eine Erhöhung der Plasmaspiegel beider Substanzen verursachen. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (pharmakodynamisch, pharmakokinetisch oder beides) ist noch nicht geklärt. Es gab Berichte von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten, die diese Kombination erhalten haben. Wenn die Behandlung mit Fusidinsäure als unerlässlich erachtet wird, muss die Gabe von Statinen während der gesamten Dauer der Fusidinsäure-Behandlung unterbrochen werden. Die Therapie mit Statinen kann sieben Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure wieder aufgenommen werden. **Siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4.**

Orale Antikoagulanzen

Bei gleichzeitiger Anwendung von systemisch verabreichtem Natrium Fusidat mit oralen Antikoagulanzen, wie Kumarinderivaten oder Antikoagulanzen mit vergleichbarer Wirkung, kann es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration dieser Wirkstoffe kommen, wodurch sich der antikoagulatorische Effekt dieser Präparate verstärken kann. Um das erforderliche Maß an Antikoagulation beizubehalten, kann eine Dosisanpassung des oralen Antikoagulanz erforderlich sein. Der Mechanismus dieser vermuteten Wechselwirkung ist bislang nicht bekannt.

CYP-3A4

Über den Metabolismus von Natrium Fusidat in der Leber gibt es keine genauen Erkenntnisse. Es liegen jedoch Hinweise vor, die auf eine Wechselwirkung zwischen Natrium Fusidat und CYP-3A4 biotransformierten Arzneimitteln hinweisen. Als Ursache für diese Wechselwirkung wird eine gegenseitige Inhibition des Metabolismus vermutet. Die systemische Anwendung von Natrium Fusidat bei Patienten, die mit CYP-3A4 biotransformierten Arzneimitteln behandelt werden, sollte daher vermieden werden.

Cyclosporin

Die gleichzeitige Gabe von systemisch verabreichtem Natrium Fusidat mit Cyclosporin führt ggf. zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Cyclosporin.

HIV Protease-Hemmer

Die gleichzeitige Gabe von systemisch verabreichter Fusidinsäure und HIV Protease-Hemmern wie Ritonavir und Saquinavir kann erhöhte Plasmakonzentrationen beider Wirkstoffe verursachen, wodurch es zu hepatotoxischen Effekten kommen kann.

Die gleichzeitige Anwendung ist nicht zu empfehlen. (siehe Abschnitt 4.4)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die systemische Verwendung von Natrium Fusidat - Pulver bei Schwangeren vor. Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft vor. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Natrium Fusidat darf systemisch nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Physiko-chemische Daten deuten auf eine Ausscheidung von Fusidinsäure in die Muttermilch hin. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Fusidat verzichtet werden soll/die Behandlung mit Fusidat zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es gibt keine klinische Studie mit Natrium Fusidat - Pulver bezüglich der Fertilität. Präklinische Studien zeigten keine Wirkung von Natriumfusidat auf die Fertilität bei Ratten.

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

Systemisch verabreichtes Natrium Fusidat kann zu Müdigkeit, Asthenie und Benommenheit führen und kann die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Auf der Grundlage der klinischen Studiendaten zu intravenös in hoher Dosierung und begleitend zu anderen Antibiotika bei schwer erkrankten Patienten angewendetem Natriumfusidat wird geschätzt, dass

bei etwa 30 % der Patienten eine Nebenwirkung auftreten könnte. Dieser Wert sinkt, wenn das Produkt über eine zentrale Vene verabreicht wird.

Sehr häufig treten venöse Unverträglichkeiten wie Venenspasmus und Thrombophlebitis auf, wenn das Produkt über eine periphere Vene verabreicht wird, bei der Verabreichung über einen zentralen Zugang dagegen häufig.

Erhöhte Werte für Bilirubin und Leberenzyme sowie klinischer Ikterus gelten als häufig. Diese Nebenwirkungen sind nach dem Absetzen des Arzneimittels gewöhnlich reversibel.

Im Folgenden sind die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse und in jeder Klasse nach abnehmender Häufigkeit geordnet dargestellt. Die angegebenen Häufigkeiten basieren auf den Daten aus den klinischen Studien, unter Verwendung der angegebenen Häufigkeitsklassifikation. Die mit „Nicht bekannt“ gekennzeichneten Wirkungen basieren auf Spontanberichten.

Häufigkeitsklassifikation:

Sehr häufig ($> 1/10$)

Häufig ($> 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($> 1/1.000, < 1/100$)

Selten ($> 1/10.000, < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Panzytopenie, Leukopenie*, Thrombozytopenie, Anämie.

* Beobachtet wurden hämatologische Störungen, die die weiße Zelllinie betreffen (Neutropenie, Granulozytopenie, Agranulozytose), sowie seltenere Störungen, die die anderen beiden Zelllinien betreffen, entweder als Einzelfälle oder damit assoziiert. Sie wurden vor allem in Fällen beobachtet, bei denen die Behandlungsdauer mehr als 15 Tage betrug, und klingen nach dem Absetzen des Arzneimittels wieder ab.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergische Reaktion

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schläfrigkeit, Schwindelgefühl

Gelegentlich: Kopfschmerz

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Hyperbilirubinämie, Ikterus (siehe Abschnitt 4.4), Leberenzyme erhöht (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Hepatorenales Syndrom, Cholestase

Bei auffälligen Leberfunktionswerten, z. B. Hyperbilirubinämie mit oder ohne Ikterus, und erhöhten Werten der Leberenzyme wie alkalische Phosphatase und Transaminasen sollte die Behandlung abgebrochen werden. Die Laborparameter gehen üblicherweise und im Allgemeinen rasch wieder auf Normalwerte zurück.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Ausschlag*, Urtikaria, Pruritus, Akute allgemeine exanthematische Pustulose
Nicht bekannt: Toxische Epidermale Nekrolyse (Lyell's Syndrom)**, Stevens-Johnsons Syndrom**
Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS – Syndrom)**

* „Ausschlag“ umfasst verschiedene Arten von Reaktionen, z. B. erythematösen, makulo-papulösen und pustulösen Ausschlag.

** Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung berichtet. Da diese Reaktionen freiwillig aus einer Population unbekannter Größe berichtet wurden, ist es nicht möglich, deren Häufigkeit abzuschätzen (siehe Abschnitt 4.4).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Rhabdomyolyse (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

Rhabdomyolyse kann tödlich sein. Zeichen und Symptome sind zum Beispiel: Muskelschwäche, Muskelschwellung und Muskelschmerzen, dunkler Urin, Myoglobinurie, erhöhte Serumkreatinkinase, akutes Nierenversagen, Herzrhythmusstörung.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Nierenversagen

Akutes Nierenversagen wurde bei Patienten mit Ikterus beschrieben, vor allem bei Vorliegen anderer Faktoren, die ein Nierenversagen begünstigen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Venöse Unverträglichkeit, Thrombophlebitis

Gelegentlich: Unwohlsein, Müdigkeit, Kraftlosigkeit

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

Trisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Akute Symptome einer Überdosierung beinhalten gastrointestinale Störungen und eine mögliche Beeinflussung der Leberfunktion.

Die Behandlung sollte auf symptomatische und unterstützende Maßnahmen beschränkt werden. Eine Dialyse bringt keinen Vorteil, da der Wirkstoff nicht signifikant dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Antibiotika, Steroid-Antibiotika

ATC Code: J01XC01.

Wirkmechanismus

Natrium Fusidat ist ein Steroid-Antibiotikum, das aus Kulturfiltraten von *Fusidium coccineum* isoliert wird.

Der Wirkungsmechanismus von Natrium Fusidat besteht in einer Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese. Die nachfolgenden degenerativen Veränderungen führen zu einem Zusammenbruch der Zellwandstruktur und damit zum Absterben der Mikroorganismen.

Fusidinsäure weist prinzipiell einen bakteriostatischen Effekt auf, jedoch werden im Serum und in vielen Geweben bei normaler Dosierung bakterizide Konzentrationen erreicht.

Natrium Fusidat weist eine antibakterielle Wirkung gegen eine Reihe grampositiver Erreger auf. Staphylokokken, einschliesslich der Methicillin- und anderen Antibiotika-resistenten Keime, reagieren empfindlich. Natrium Fusidat ist gegen die meisten gram-negativen Bakterien sowie gegen Pilze nicht wirksam. Die ungenügende Wirksamkeit von Fusidinsäure gegenüber gram-negativen Bakterien beruht auf der mangelnden Penetration durch die Zellwand. Angaben über Unterschiede in der Wirkung auf Keime im Ruhe- oder Proliferationsstadium liegen nicht vor.

Natrium Fusidat unterscheidet sich von den Steroidhormonen in der Stellung der Substituenten und der räumlich andersartigen Ringverknüpfung. In Übereinstimmung mit diesen chemischen Fakten haben sorgfältige pharmakologische Untersuchungen gezeigt, dass Fusidinsäure frei von jeglicher endokrinen Wirkung ist.

Resistenzmechanismen

Natrium Fusidat zeigt keine Kreuzresistenz gegen andere in der klinischen Praxis eingesetzte Antibiotika. Resistenz kann entweder

- chromosomal-vermittelt (Änderung des Elongationsfaktors, geänderte Proteinsynthese) oder
- plasmid-vermittelt (reduzierte Membranpermeabilität) sein.

Weiters ist eine Inaktivierung durch Enzyme möglich.

Grenzwerte

Die Testung von Fusidinsäure erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende Grenzwerte für minimale Hemmkonzentration für sensible und resistente Erreger für Fusidinsäure wurden von EUCAST (version 9.0) festgelegt:

Klinische MHK-Grenzwerte für Fusidinsäure nach EUCAST (version 9.0)

Staphylococcus spp.: S ≤ 1 mg/l – R > 1 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 Fusidinsäure 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 Fusidinsäure anzustreben.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus epidermidis

Andere

Clostridium spp.

Propionibact. acnes

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus aureus (Methicillin sensibel)

Staphylococcus aureus (Methicillin resistent)

Nocardia asteroides

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Neisseria spp.

Bacteroides fragilis

Resistente Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Streptococcus pyogenes

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus viridans

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Haemophilus influenzae

Enterobacteriaceae

Pseudomonas spp

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer einzelnen Infusion von 500 mg Fusidinsäure Natriumsalz wird nach 2 Stunden eine C_{max} von ungefähr 50 µg/ ml erreicht. Bei Gabe von Natrium Fusidat 500 mg-Infusionen alle 8 Stunden steigen die Blutspiegel weiter. Es werden Konzentrationen von etwa 120 µg/ml erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Natrium Fusidat beträgt 20 l und die Proteinbindung ca. 95 %. Natrium Fusidat besitzt eine außergewöhnlich gute Fähigkeit zur Gewebepenetration und wird im Organismus weit verteilt. Von klinischer Wichtigkeit ist die Erreichung hoher Konzentrationen nicht nur in mit Blut gut versorgten Bereichen, sondern auch in relativ avaskulärem Gewebe. So wurden Konzentrationen, die die MHK für *Staphylococcus aureus* (0,03 – 0,16 µg/ml) überschritten, in Eiter, Sputum, Weichteilgewebe, Herzgewebe, Knochen, Synovia, Sequester, Verbrennungskrusten, Hirnabszessen und intraokular gemessen.

Biotransformation

Natrium Fusidat wird in der Leber metabolisiert und hauptsächlich über die Galle ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten besitzen nur eine geringe antimikrobielle Aktivität. 2% wird unverändert über die Faeces ausgeschieden.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 10 – 12 Stunden.

Die Elimination erfolgt praktisch vollständig extrarenal. Fusidinsäure ist nicht oder kaum dialysierbar.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Bei Niereninsuffizienz wurde keine pharmakokinetische Veränderung der biliären Exkretion festgestellt. Angaben über das Eliminationsverhalten von Natrium Fusidat bei Leberinsuffizienz liegen nicht vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinischen Daten basierend auf konventionellen Studien zur pharmakologischen Sicherheit, zur chronischen Toxizität, zum genotoxischen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität zeigen keine besonderen Gefahren für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Lösungsmittelstechampulle enthält in 10 ml sterilisierter, wässriger Pufferlösung Dinatriumedetat, Dinatriumhydrogenphosphat, Zitronensäure-Monohydrat, Wasser für Injektionszwecke. Gesamt-Natriumgehalt (Lyophilisat + Puffer): 3,2 mmol.

6.2 Inkompatibilitäten

Natrium Fusidat -haltige Infusionen sind inkompatibel mit Kanamycin, Gentamicin, Vancomycin, Cephaloridin, Carbenicillin, Gesamtblut, Aminosäurelösungen und Kalzium-haltigen Lösungen. Bei einem pH-Wert der Infusionslösung unter 7,5 kann Fusidinsäure ausgefällt werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Rekonstitution:

Nur frisch zubereitete Lösungen verwenden. Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Durchstechflasche mit 1 Lösungsmittel-Durchstechflasche à 10 ml.

Pulver: farblose 10 ml Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem 20 mm grauen Chlorobutyl-Gummistopfen.

Pufferlösung: farblose 10 ml Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem 20 mm grauen Bromobutyl-Gummistopfen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wird die Pufferlösung bei niedriger Temperatur aufbewahrt, kann es zu Ausfällung in Form von schwarzen Punkten kommen. In dem Fall vor der Rekonstitution des Pulvers die Durchstechflasche mit der Pufferlösung schütteln, bis die Lösung klar geworden ist.

Rekonstituierte Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist.

Folgende Infusionslösungen wurden auf Kompatibilität mit Natrium Fusidat -Pulver geprüft, wobei sich die Mischungen als verträglich erwiesen.

Physiologische Kochsalzlösung 0,9%, Glukose 5%, Ringer-Laktatlösung – Kochsalzlösung 0,18% + Glukose 4%, Kaliumchloridlösung 0,3% + Natriumchloridlösung 0,9%.

Falls beim Mischen eine Opaleszenz auftritt, so kann die Ursache in einer Lösung mit zu niedrigem pH-Wert liegen.

Eine Präzipitation von Fusidinsäure kann in Infusionen mit pH-Werten unter 7,5 erfolgen. In diesem Fall muss die Lösung verworfen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Essential Pharma (M) Ltd
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070, Malta

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-19846

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Oktober 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Mai 2017

10. STAND DER INFORMATION

07.2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.