ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flucloxacillin Kabi 250 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Flucloxacillin Kabi 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Flucloxacillin Kabi 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Flucloxacillin Kabi 2000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 10 ml Durchstechflasche enthält 250 mg Flucloxacillin (als Flucloxacillin-Natrium).
Jede 10 ml Durchstechflasche enthält 500 mg Flucloxacillin (als Flucloxacillin-Natrium).
Jede 20 ml Durchstechflasche enthält 1000 mg Flucloxacillin (als Flucloxacillin-Natrium).
Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 2000 mg Flucloxacillin (als Flucloxacillin-Natrium).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Flucloxacillin Kabi 250 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Jede 250 mg-Durchstechflasche enthält ca. 0,55 mmol Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält ca. 12,75 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,6375 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Flucloxacillin Kabi 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Jede 500 mg-Durchstechflasche enthält ca. 1,1 mmol Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält ca. 25,5 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,275 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Flucloxacillin Kabi 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Jede 1000 mg-Durchstechflasche enthält ca. 2,2 mmol Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält ca. 51 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,55 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Flucloxacillin Kabi 2000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Jede 2000 mg-Durchstechflasche enthält ca. 4,4 mmol Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält ca. 102 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 5,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Feines, weißes bzw. beinahe weißes, hygroskopisches, kristallines, steriles Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Flucloxacillin Kabi ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen, die durch Betalactamase-produzierende Staphylokokken oder andere empfindliche Gram-positive Organismen, wie Streptokokken, verursacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1):

- Infektionen der Haut oder des Weichgewebes, wie Abszesse, Zellulitis, infizierte Verbrennungen, Impetigo
- Infektionen der oberen Atemwege, wie Pharyngitis, Tonsillitis, Sinusitis
- Infektionen der unteren Atemwege, wie Pneumonie, Bronchopneumonie, Lungenabszess
- Infektionen der Knochen und Gelenke, wie Osteomyelitis und Arthritis
- Endokarditis
- Prophylaxe in der kardiovaskulären Chirurgie (Klappenprothesen, Arterienprothese) und in der orthopädischen Chirurgie (Arthroplastik, Osteosynthese, Arthrotomie)

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist abhängig vom Alter, Gewicht und der Nierenfunktion des Patienten sowie von Schweregrad und Art der Infektion.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die tägliche Gesamtdosis von 1 g bis 4 g wird in drei bis vier Teildosen i.v. oder i.m. injiziert.

Bei schweren Infektionen: Bis zu 8 g täglich in Form von vier Infusionen (über 20 bis 30 min). Eine einzelne Bolusinjektion oder -infusion darf 2 g nicht überschreiten.

Die maximale Tagesdosis darf 12 g nicht überschreiten.

In der chirurgischen Prophylaxe: 2 g i.v. (Bolus oder Infusion) nach Einleitung der Anästhesie, alle 6 Stunden zu wiederholen; bei vaskulären oder orthopädischen Eingriffen für 24 Stunden, bei herzchirurgischen oder koronarchirurgischen Eingriffen für 48 Stunden.

Methicillin-empfindliche *Staphylococcus aureus* Endokarditis: 2 g Flucloxacillin alle 6 Stunden, bei Patienten die > 85 kg wiegen auf 2 g alle 4 Stunden erhöhen.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 12 Jahren

Bei leichten bis mittelschweren Infektionen: 25 bis 50 mg/kg/24 Stunden i.m. oder i.v. in 3 bis 4 gleich großen Teildosen.

Bei schweren Infektionen: bis zu 100 mg/kg/24 Stunden in 3 bis 4 Teildosen. Eine einzelne Bolusinjektion oder Infusion darf 33 mg/kg nicht überschreiten.

Methicillin-empfindliche *Staphylococcus aureus* Endokarditis: 200 mg/kg/24h Flucloxacillin in 3 bis 4 Teildosen.

Frühgeborene, Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder

Wegen der möglichen Induktion eines Kerniktarus darf Flucloxacillin Frühgeborenen und Neugeborenen nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Frühgeborene und Neugeborene sowie Säuglinge werden generell mit 25 mg bis 50 mg/kg/24 Stunden, aufgeteilt in 3 bis 4 gleiche Teildosen, behandelt. Die tägliche Dosis kann auf maximal 100 mg/kg/24 Stunden erhöht werden.

Eingeschränkte 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 (bei anurischen Patienten beträgt die maximale Dosis 1 g alle 12 Stunden).

Flucloxacillin Kabi wird durch Dialyse nicht in relevantem Ausmaß ausgewaschen. Entsprechend brauchen während oder nach einer Dialysebehandlung auch keine zusätzlichen Dosen verabreicht zu werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisreduktion erforderlich.

Intrapleural und intraartikulär

Die übliche Dosis beträgt 250 mg bis 500 mg einmal täglich.

Art der Anwendung

Eine parenterale Therapie ist angezeigt, wenn die orale Therapie nicht durchführbar ist oder als ungeeignet erachtet wird, wie im Fall von schwerwiegendem Durchfall oder Erbrechen und, insbesondere bei dringender Behandlung schwerer Infektionen.

Art der Anwendung für Flucloxacillin Kabi 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung und Flucloxacillin Kabi 2000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: intravenös, intramuskulär

Art der Anwendung für Flucloxacillin Kabi 250 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung und Flucloxacillin Kabi 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: intramuskulär, intravenös, intrapleural und intraartikulär

Die intravenöse Injektion/Infusion ist langsam durchzuführen.

Hinweise zur Zubereitung der Lösung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine) dürfen nicht mit Flucloxacillin behandelt werden.
- Bei Patienten, die im Zusammenhang mit einer früheren Flucloxacillin-Behandlung Ikterus und/oder Leberfunktionsstörungen entwickelt haben, ist Flucloxacillin kontraindiziert.
- Flucloxacillin ist nicht angezeigt zur Anwendung am Auge oder subkonjunktivalen Anwendung.
- Flucloxacillin ist nicht angezeigt zur intrathekalen Injektion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn der Therapie mit Flucloxacillin muss der Patient eingehend nach früheren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Beta-Lactame befragt werden. Kreuzallergien zwischen Penicillinen und Cephalosporinen sind gut zu dokumentieren.

Schwerwiegende und gelegentlich letal verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) wurden bei Patienten beobachtet, die Beta-Lactam-Antibiotika erhalten hatten. Anaphylaktische Reaktionen kommen insbesondere nach parenteraler Gabe, jedoch auch unter oraler Therapie vor. Sie treten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit bei Personen mit anamnestisch bekannter Beta-Lactam Überempfindlichkeit auf. Falls es zu einer allergischen Reaktion kommt, ist die Zufuhr von Flucloxacillin sofort zu unterbrechen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Bei schweren anaphylaktoiden Reaktionen kann eine sofortige Notfallbehandlung mit Adrenalin notwendig sein. Auch Sauerstoff, i.v. Steroide und die Sicherung der Atemwege (unter Umständen Intubation) können erforderlich werden.

Das Auftreten eines fieberhaften, generalisierten Erythems, das mit Pustelbildung verbunden ist, bei der Einleitung der Therapie kann ein Symptom eines akuten generalisierten pustulösen Exanthems (AGEP) sein (siehe Abschnitt 4.8). Wird ein AGEP diagnostiziert, ist Flucloxacillin abzusetzen und jede weitere Verabreichung von Flucloxacillin ist kontraindiziert.

Flucloxacillin ist bei Patienten mit Zeichen einer Leberfunktionsstörung, Patienten ab 50 Jahren und Patienten mit schweren Grunderkrankungen mit Vorsicht anzuwenden. Bei diesen Patienten können schwerwiegende hepatische Ereignisse auftreten und in extrem seltenen Fällen wurden Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Flucloxacillin-Lösungen die mit Lokalanästhetika (Lidocain) hergestellt wurden, dürfen nicht intravenös verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Bei Niereninsuffizienz ist die Dosis anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Besondere Vorsicht ist bei Neugeborenen unerlässlich wegen der Gefahr einer Hyperbilirubinämie. Studien haben gezeigt, dass Flucloxacillin bei hoher Dosierung und parenteraler Gabe Bilirubin aus seiner Plasmaproteinbindung verdrängen und somit bei ikterischen Neugeborenen einen Kernikterus begünstigen kann. Außerdem ist darauf zu achten, dass es bei Neugeborenen aufgrund der langsameren renalen Ausscheidung zu hohen Flucloxacillin-Serumspiegeln kommen kann.

Bei länger dauernder Behandlung (z. B. bei Osteomyelitis, Endokarditis) wird eine regelmäßige Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion empfohlen.

Bei der Anwendung von Antibiotika kann eine pseudomembranöse Kolitis auftreten. Beim Auftreten einer pseudomembranösen Kolitis ist die Behandlung mit Flucloxacillin abzubrechen und eine geeignete Therapie, wie z.B. mit Vancomycin oral, ist einzuleiten.

Eine Überwucherung unempfindlicher Organismen ist bei Langzeittherapie gelegentlich möglich.

Vorsicht ist geboten, wenn Flucloxacillin zusammen mit Paracetamol angewendet wird, da ein erhöhtes Risiko für eine metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) besteht. Patienten mit erhöhtem Risiko für eine metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke sind insbesondere jene mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Sepsis oder Mangelernährung, vor allem, wenn Tageshöchst Dosen von Paracetamol angewendet werden.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Flucloxacillin und Paracetamol wird eine engmaschige Überwachung empfohlen, um das Auftreten von Ungleichgewichten des Säure-Basen-Haushaltes, als HAGMA bezeichnet, festzustellen.

Es sollte auch ein Urintest im Hinblick auf 5-Oxoprolin erfolgen.

Wenn Flucloxacillin nach Absetzen von Paracetamol weiter angewendet wird, ist es ratsam sicherzustellen, dass keine Zeichen von HAGMA vorliegen, da die Möglichkeit besteht, dass Flucloxacillin das Krankheitsbild von HAGMA aufrechterhält (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Vorsicht ist angeraten in Hinblick auf arzneimittelinduzierte Leberschädigung bei Menschen mit HLA-B*5701 Haplotyp; tatsächlich treten diese Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten gerade vermehrt auf, diese könnten ebenfalls einem erhöhten Risiko gegenüber einer Flucloxacillin-Exposition ausgesetzt sein (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Verwendung von Flucloxacillin, besonders in hohen Dosierungen, kann eine (potenziell lebensbedrohliche) Hypokaliämie auftreten. Eine durch Flucloxacillin hervorgerufene Hypokaliämie kann gegen eine Kaliumsupplementierung resistent sein. Während der Behandlung mit höheren Dosierungen von Flucloxacillin werden regelmäßige Messungen des Kaliumspiegels empfohlen. Dieses Risiko sollte ebenfalls beachtet werden, wenn Flucloxacillin mit Hypokaliämie-induzierenden Diuretika kombiniert wird oder wenn weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hypokaliämie (z.B. Mangelernährung, Dysfunktion der Nierenkanälchen) vorhanden sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Probenecid, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Acetylsalicylsäure, Indometacin und Sulfinpyrazon verringern die renal-tubuläre Sekretion von Flucloxacillin.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Probenecid verläuft die renale Ausscheidung von Flucloxacillin verzögert.

Bakteriostatische Wirkstoffe (Chloramphenicol, Erythromycin und Tetrazykline) können die bakterizide Wirkung von Flucloxacillin behindern.

Methotrexat; mit Flucloxacillin kann es zu einer verringerten Ausscheidung kommen (erhöhtes Risiko für Toxizität).

Vorsicht ist geboten, wenn Flucloxacillin zusammen mit Paracetamol angewendet wird, da die gleichzeitige Einnahme mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Flucloxacillin kann das Ergebnis des Guthrie-Tests (falsch positiv) beeinflussen. Blutproben sind daher vor der Anwendung von Flucloxacillin zu entnehmen.

Penicilline können zu falsch positiven Ergebnissen beim direkten Antiglobulin Test (Coombs), falsch erhöhten Glucosewerten im Urin mit dem Kupfer-Sulfat Test und falsch erhöhte Proteinwerten im Urin führen, enzymatische Glucose-Tests (z.B. Clinistix) und Bromophenol Blue-Tests (z.B. Multistix oder Albustix) sind jedoch nicht betroffen.

Es wurde berichtet, dass Flucloxacillin (CYP450-Induktor) die Plasmakonzentrationen von Voriconazol signifikant senkt. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Flucloxacillin und Voriconazol nicht vermieden werden kann, ist auf einen potenziellen Verlust der Voriconazol-Wirksamkeit zu achten (z. B. durch therapeutisches Drug Monitoring); eine Erhöhung der Voriconazol-Dosis kann erforderlich sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Flucloxacillin in der Schwangerschaft beim Menschen liegen nur begrenzt Informationen vor.

Tierstudien mit Flucloxacillin ließen keine teratogenen Wirkungen erkennen. Flucloxacillin darf in der

Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn die potenziellen Vorteile die mit der Therapie verbundenen Risiken überwiegen.

Stillzeit

Während der Stillzeit kann Flucloxacillin angewendet werden. Es können Spuren von Penicillinen in der Muttermilch nachgewiesen werden, wodurch es zu Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. arzneimittelbedingter Ausschlag) oder zu akuten Veränderungen in der Darmflora mit daraus resultierendem Diarrhö beim Säugling kommen kann.

Fertilität

Es gibt keine Daten zur Fertilität beim Menschen. Verfügbare Daten aus Tierversuchen weisen auf kein identifizierbares Risiko.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)

Häufig: ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich: ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Selten: ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Sehr selten: ($< 1/10.000$)

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

Sofern nicht anders angegeben, stammen die Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen aus Berichten aus mehr als 30 Jahren seit der Markteinführung.

Systemorgan- klasse	Häufigkeit					
	<i>Sehr häufig</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht bekannt</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Neutropenie (einschließlich Agranulozytose) ¹ , Thrombocytopenie ¹ , Eosinophilie, haemolytische Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktischer Schock (bei oraler Anwendung nur im Ausnahmefall) (siehe Abschnitt 4.4), Angioödem ²	
Stoffwechsel- und					metabolische Azidose mit	Hypokaliämie

Systemorgan- klasse	Häufigkeit					
	<i>Sehr häufig</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht bekannt</i>
Ernährungs- störungen					vergrößerter Anionenlücke ⁹	
Erkrankungen des Nervensystems					Bei Patienten mit Nierenversagen können nach i.v. Injektion hoher Dosen neurologische Störungen mit Krämpfen auftreten.	
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts		Gering- fügige gastro- intestinale Störungen ³			Pseudomembran- öse Kolitis ⁴	
Leber- und Gallen- erkrankungen					Hepatitis, cholestatischer Ikterus (siehe Abschnitt 4.4) ⁵ , Veränderte Leberfunktions- werte bei Labortests ⁶	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes			Ausschlag, Urticaria, Purpura ³		Erythema multiforme, Stevens-Johnson - Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse	akute gen- eralisierte exanthem -atische Pustulose (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen					Arthralgie ⁷ , Myalgie ⁷	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Interstitielle Nephritis ⁸	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort					Manchmal entwickelt sich Fieber mehr als 48 Stunden nach Beginn der Behandlung	Phlebitis

¹ Diese Nebenwirkungen sind nach Beendigung der Behandlung reversibel.

²Beim Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion ist die Behandlung abzubrechen.

³ Die Inzidenz dieser unerwünschten Ereignisse (UE) wurde aus klinischen Studien abgeleitet, die insgesamt etwa 929 mit Flucloxacillin behandelte erwachsene und pädiatrische Patienten umfassten.

⁴ Beim Auftreten einer pseudomembranösen Kolitis ist die Behandlung mit Flucloxacillin abzubrechen und eine geeignete Therapie (z.B. Vancomycin oral) ist einzuleiten.

⁵ Hepatitis und cholestatischer Ikterus können verzögert bis zu 2 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 > 50 Jahren und Patienten mit schweren Grunderkrankungen. Es gibt Hinweise, dass das Risiko einer Flucloxacillin-induzierten 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 einem positiven Ergebnis beim HLA-B*5701-Allel-Test eine Leberschädigung zu entwickeln, sehr niedrig (0,12 %); ein Routine-Screening für dieses Allel wird deshalb nicht empfohlen.

⁶Nach Beendigung der Behandlung reversibel.

⁷Entwickelt sich manchmal mehr als 48 Stunden nach Beginn der Behandlung.

⁸ Dies ist nach Beendigung der Behandlung reversibel.

⁹ Erfahrung nach der Markteinführung: Sehr seltene Fälle einer metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke, bei gleichzeitiger Anwendung von Flucloxacillin und Paracetamol, besonders bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

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 Wirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall können auftreten, welche zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt führen können und symptomatisch zu behandeln sind.

Bei neurologischen Störungen mit Krämpfen ist die symptomatische Behandlung notwendig (Rehydratation und Diazepam).

Flucloxacillin wird durch Hämodialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Lactamase-resistente Penicilline, 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.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Resistenzmechanismus

Resistenz gegen Isoxazolympenicilline (sog. Methicillinresistenz) ist eine Eigenschaft von Bakterien, die ein verändertes Penicillin-bindendes Protein bilden. Eine Kreuzresistenz kann innerhalb der Beta-Lactam-Gruppe mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen auftreten. Methicillin-resistente Staphylokokken sind auch gegen andere Beta-Lactam-Antibiotika generell wenig empfindlich.

Antimikrobielle Wirkung

Flucloxacillin ist gegen β -Lactamase-positive und -negative Stämme von *Staphylococcus aureus* sowie andere aerobe Gram-positive Kokken mit Ausnahme von *Enterococcus faecalis* wirksam. Gram-negative Stäbchen oder Anaerobier jedoch mittelgradig bis vollständig resistent. Enterobakterien sowie Methicillinresistente Staphylokokken sind vollständig resistent gegen Flucloxacillin.

Grenzwerte

EUCAST Grenzwerte, V10.0 gültig seit 01.01.2020 wie folgt:

Mikroorganismen	MHK (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	Anmerkung ¹⁾
<i>Streptococcus</i> spp.(Gruppen A, C und G)	Anmerkung ²⁾

¹⁾ Die meisten Staphylokokken sind Penicillinase-Produzenten und einige sind Methicillin-resistent. Beide Mechanismen machen sie resistent gegen Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin und Ticarcillin. Staphylokokken, die für Benzylpenicillin und Cefoxitin anfällig sind, können für alle Penicilline als anfällig gemeldet werden. Staphylokokken, die gegenüber Benzylpenicillin resistent, aber gegenüber Cefoxitin empfindlich sind, sind empfindlich gegenüber β -Laktamase-Inhibitorkombinationen, die Isoxazolympenicilline (Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin) und Nafcillin. Bei oral verabreichten Wirkstoffen ist darauf zu achten, dass eine ausreichende Exposition am Ort der Infektion erreicht wird. Staphylokokken, die gegen Cefoxitin resistent sind, sind gegen alle Penicilline resistent.

²⁾ Die Empfindlichkeit der Streptokokkengruppen A, B, C und G gegenüber Penicillinen wird aus der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit abgeleitet, mit Ausnahme von Phenoxymethylpenicillin und Isoxazolympenicillinen für die Streptokokkengruppe B.

Risiko einer Leberschädigung

Es gibt Hinweise darauf, dass das Risiko einer Flucloxacillin-induzierten Leberschädigung bei Personen mit dem HLA-B*5701-Allel erhöht ist. Trotz dieser starken Assoziation wird nur 1 von 500-1.000 Trägern eine Leberschädigung entwickeln. Folglich ist der positive Vorhersagewert der Untersuchung des HLA-B*5701-Allels auf eine Leberschädigung sehr gering (0,12 %), und ein Routinescreening auf dieses Allel wird nicht empfohlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intramuskulärer Verabreichung von 500 mg Flucloxacillin werden maximale Plasmakonzentrationen von 16 µg/ml nach 30 Minuten erreicht.

Nach einer 20-minütigen Infusion von 2 g Flucloxacillin werden Plasmakonzentrationen von ca. 244 µg/ml ± 34,7 µg/ml nach 15 Minuten nach Beginn der Infusion erreicht.

Maximale Plasmakonzentrationen sind abhängig von Infusionsdauer und -rate.

Verteilung

Proteinbindung: Die Serumproteinbindung liegt bei 95 %. Flucloxacillin diffundiert in die meisten Gewebe leicht.

Passage der Blut-Hirn-Schranke: Bei Probanden ohne meningeale Entzündung diffundiert Flucloxacillin nur zu einem geringen Anteil in den Liquor.

Übergang in die Muttermilch: Flucloxacillin wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden.

Biotransformation

Bei gesunden Probanden werden ca. 10 % der Flucloxacillin-Dosis zu Penicilloinsäure metabolisiert. Die Eliminationshalbwertszeit liegt in der Größenordnung von 53 Minuten.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Nieren. 65 % einer oral verabreichten Dosis werden innerhalb von 8 Stunden in der unveränderten, aktiven Form im Urin wiedergefunden. Ein kleiner Teil der Dosis wird über die Galle ausgeschieden. Bei hochgradig niereninsuffizienten Patienten verläuft die Ausscheidung von Flucloxacillin verlangsamt.

Neugeborene und Säuglinge

Die Clearance von Flucloxacillin ist bei Neugeborenen wesentlich geringer als bei Erwachsenen. Bei Neugeborenen wurde eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von etwa viereinhalb Stunden gemessen. Bei Verabreichung von Flucloxacillin an Neugeborene ist daher besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Bei jüngeren Säuglingen (< 6 Monate) werden unter der gleichen Dosis höhere Flucloxacillin-Plasmakonzentrationen erreicht als bei älteren Kindern.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz steigt die Eliminationshalbwertszeit von Flucloxacillin bis auf Werte von 135–173 Minuten. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist eine Modifikation der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Lebererkrankungen haben vermutlich keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Flucloxacillin, da das Antibiotikum vorwiegend auf renalem Weg ausgeschieden wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Über die bereits in den anderen Abschnitten der Fachinformation aufgeführten Angaben hinaus gibt es keine für den verordnenden Arzt relevanten präklinischen Daten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

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

Wenn Flucloxacillin gleichzeitig mit einem Aminoglykosid verordnet wird, dürfen die beiden Antibiotika nicht in der gleichen Spritze oder dem gleichen 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

Haltbarkeit des ungeöffneten Arzneimittels:

2 Jahre

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen:

Das Arzneimittel muss nach dem ersten Öffnen sofort verwendet werden.

Haltbarkeit nach Rekonstitution:

Das Arzneimittel muss nach Rekonstitution sofort verwendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten oder weiter verdünnten Produktes wurde für 2 Stunden bei 20 °C – 25 °C und für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nachgewiesen.

Vom mikrobiologischen Standpunkt betrachtet ist die Lösung sofort zu verbrauchen. Wenn sie nicht sofort verbraucht wird, liegen die Dauer der Aufbewahrung und die Lagerungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollen normalerweise die oben zur chemischen und physikalischen Haltbarkeit angeführten Zeiten nicht überschreiten.

Rekonstitution von Flucloxacillin Kabi Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung, siehe Abschnitt 6.6.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nur zum Einmalgebrauch. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen des Produkts nach Öffnen/Rekonstitution, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flucloxacillin Kabi 250 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung und

Flucloxacillin Kabi 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

10 ml Durchstechflasche aus Glas (Typ II), verschlossen mit Halobutyl-Stopfen und gelben (250 mg) bzw. grünen (500 mg) Flip-off-Verschlusskappen aus Aluminium/Plastik.

Flucloxacillin Kabi 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

20 ml Durchstechflasche aus Glas (Typ II), verschlossen mit Halobutyl-Stopfen und blauen Flip-off-Verschlusskappen aus Aluminium/Plastik.

Flucloxacillin Kabi 2000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

50 ml Durchstechflasche aus Glas (Typ II), verschlossen mit Halobutyl-Stopfen und roten Flip-off-Verschlusskappen aus Aluminium/Plastik.

Packungsgrößen:

250 mg und 500 mg: 10 ml Durchstechflaschen in Packungen zu je 10 oder 50 Stück

1000 mg: 20 ml Durchstechflaschen in Packungen zu je 10 oder 50 Stück

2000 mg: 50 ml Durchstechflaschen in Packungen zu je 10 oder 50 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sofort nach dem Öffnen zu verwenden. Nur verwenden, wenn das Behältnis unbeschädigt ist. Nur zum Einmalgebrauch. Nicht verwenden, wenn die Durchstechflasche beschädigt oder zerbrochen ist.

Flucloxacillin Kabi 250 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung und Flucloxacillin Kabi 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung können zur Rekonstitution mit folgenden Infusionslösungen gemischt werden:

- Wasser für Injektionszwecke
- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)
- Glucose 50 mg/ml (5 %)
- Lidocainhydrochlorid 5 mg/ml (0,5 %)

Flucloxacillin Kabi 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung und Flucloxacillin Kabi 2000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung können zur Rekonstitution mit folgenden Infusionslösungen gemischt werden:

- Wasser für Injektionszwecke
- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)
- Glucose 50 mg/ml (5 %)
- Lidocainhydrochlorid 5 mg/ml (0,5 %)
- Lidocainhydrochlorid 10 mg/ml (1,0 %)

Anweisung zur Rekonstitution

Art der Verabreichung	Stärke [mg]	Infusionslösung	Hinzuzufügendes Volumen [ml]	Ungefähr verfügbares Volumen pro Flasche (ml)	Ungefähre Flucloxacillin Konzentration pro Flasche (mg/ml)
Intramuskulär	250	Wasser für Injektionszwecke	1,5	1,6	155
		Natriumchlorid 0,9 %	1,5	1,7	145
		Lidocainhydrochlorid 0,5 %			
	500	Wasser für Injektionszwecke	2	2,2	225
		Natriumchlorid 0,9 %	2	2,3	215
		Lidocainhydrochlorid 0,5 %			
	1000	Wasser für Injektionszwecke	3	3,6	280
		Natriumchlorid 0,9 %			
		Lidocainhydrochlorid 0,5 %	3	3,7	270
		Lidocainhydrochlorid 1,0 %			
	2000	Wasser für Injektionszwecke	4	5,2	385
		Natriumchlorid 0,9 %	4	5,3	375
Lidocainhydrochlorid 0,5 %		4	5,4	370	
Lidocainhydrochlorid 1,0 %		4	5,2	385	

Art der Verabreichung	Stärke [mg]	Infusionslösung	Hinzuzufügendes Volumen [ml]	Ungefähr verfügbares Volumen pro Flasche (ml)	Ungefähre Flucloxacillin Konzentration pro Flasche (mg/ml)
Intra-venös	250	Wasser für Injektionszwecke	5	5,1	50
		Natriumchlorid 0,9 %			
		Glucose 5 %			
	500	Wasser für Injektionszwecke	10	10,3	50
		Natriumchlorid 0,9 %			
		Glucose 5 %			
	1000	Wasser für Injektionszwecke	20	21	45
		Natriumchlorid 0,9 %	20	20,5	50
		Glucose 5 %			
	2000	Wasser für Injektionszwecke	40	41	50
		Natriumchlorid 0,9 %			
		Glucose 5 %			
Intra-pleural	250	Wasser für Injektionszwecke	5	5,1	50
		Natriumchlorid 0,9 %			
		Wasser für Injektionszwecke			
	Natriumchlorid 0,9 %				
	500	Wasser für Injektionszwecke	5	5,4	95
		Natriumchlorid 0,9 %			
Wasser für Injektionszwecke		10			
Natriumchlorid 0,9 %					
Intra-artikulär	250	Wasser für Injektionszwecke	5	5,1	50
		Natriumchlorid 0,9 %			
	500	Wasser für Injektionszwecke	5	5,4	95
		Natriumchlorid 0,9 %			

Flucloxacillin Kabi 250 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung und Flucloxacillin Kabi 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

Die rekonstituierte Lösung kann verdünnt werden mit:

- Wasser für Injektionszwecke
- Natriumchlorid 9 mg/mL (0,9 %)
- Glucose 50 mg/mL (5 %)

Flucloxacillin Kabi 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung und Flucloxacillin Kabi 2000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:

Die rekonstituierte Lösung kann verdünnt werden mit:

- Wasser für Injektionszwecke
- Natriumchlorid 9 mg/mL (0,9 %)
- Glucose 50 mg/mL (5 %)
- Lidocainhydrochlorid 5 mg/mL (0,5 %)

Die Kompatibilität von Flucloxacillin mit anderen Lösungen, die nicht in Abschnitt 6.2 angeführt sind, ist nicht bekannt.

Die rekonstituierte Lösung ist visuell zu überprüfen und darf bei Auftreten von Opaleszenz, sichtbaren Partikeln oder Präzipitaten nicht verwendet werden.

Sollten nach Rekonstitution Präzipitate auftreten, ist die Lösung gut zu schütteln.

Nicht verwendete antibiotische Restlösung sowie alle Materialien, die zur Verabreichung verwendet wurden, sind in Übereinstimmung mit den lokalen Richtlinien zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Flucloxacillin Kabi 250 mg: Z.Nr.: 140515
Flucloxacillin Kabi 500 mg Z.Nr.: 140516
Flucloxacillin Kabi 1000 mg Z.Nr.:140517
Flucloxacillin Kabi 2000 mg: Z.Nr.: 140518

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. April 2021

10. STAND DER INFORMATION

05/2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.