

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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 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 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 indiziert zur Behandlung der folgenden Infektionen, die durch Beta-lactamase-produzierende Staphylokokken oder andere empfindliche Gram-positive Organismen, wie Streptokokken, verursacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1):

- Infektionen der Haut und 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

Tägliche Gesamtdosis von 1 g bis 4 g, verabreicht in drei bis vier Teildosen als i. v. oder i. m. Injektion.

Bei schweren Infektionen: Bis zu 8 g pro Tag, verabreicht in 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 Narkose; bei vaskulären oder orthopädischen Eingriffen alle 6 Stunden für 24 Stunden und bei herzchirurgischen oder koronarchirurgischen Eingriffen für 48 Stunden zu wiederholen.

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, verabreicht in 3 bis 4 gleich großen Teildosen als i. m. oder i. v. Injektion.

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/24 h Flucloxacillin in 3 bis 4 Teildosen.

Frühgeborene, Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder

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

Frühgeborene und Neugeborene sowie Säuglinge werden im Allgemeinen 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 Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung von Flucloxacillin verlangsamt. Bei 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 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 signifikant entfernt. Daher brauchen weder während noch am Ende der Dialysebehandlung zusätzliche Dosen verabreicht werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisreduktion erforderlich.

Art der Anwendung

Eine parenterale Therapie ist angezeigt, wenn die orale Therapie nicht durchführbar ist oder als ungeeignet erachtet wird, wie z. B. bei schwerer Diarrhoe oder Erbrechen und, insbesondere bei dringender Behandlung schwerer Infektionen.

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

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
- Flucloxacillin darf Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Beta-Lactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine) nicht verabreicht werden.
- Flucloxacillin ist kontraindiziert bei Patienten mit einem früheren Flucloxacillin-assoziierten Ikterus / Leberfunktionsstörungen.
- Flucloxacillin ist nicht geeignet zur Anwendung am Auge oder zur subkonjunktivalen Anwendung.
- Flucloxacillin ist nicht angezeigt zur intrathekalen Injektion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Schwerwiegende und gelegentlich fatal verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) wurden bei Patienten berichtet, die Beta-Lactam-Antibiotika erhalten hatten. Obwohl Anaphylaxie häufiger nach parenteraler Gabe vorkommt, ist sie auch unter oraler Therapie aufgetreten. Diese Reaktionen treten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit bei Personen mit anamnestisch bekannter Beta-Lactam Überempfindlichkeit auf. Falls es zu einer allergischen Reaktion kommt, ist Flucloxacillin sofort abzusetzen 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 ver-

bunden ist, bei Behandlungsbeginn 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 mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Zeichen einer Leberfunktionsstörung, bei Patienten > 50 Jahren und bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen. Bei diesen Patienten können die hepatischen Ereignisse schwerwiegend sein und in extrem seltenen Fällen wurden Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Flucloxacillin-Lösungen die mit Lokalanästhetika (Lidocain) rekonstituiert 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 nach parenteraler Gabe Bilirubin aus seiner Plasmaproteinbindung verdrängen und somit bei ikterischen Neugeborenen einen Kernikterus begünstigen kann. Außerdem ist bei Neugeborenen besonders darauf zu achten, dass es aufgrund der langsameren renalen Ausscheidung zu hohen Flucloxacillin-Serumspiegeln kommen kann.

Bei länger dauernder Behandlung (z. B. bei Osteomyelitis, Endokarditis) wird eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes und 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.

Bei längerer Anwendung kann es gelegentlich zu einer Überwucherung mit unempfindlichen Organismen kommen.

Vorsicht ist geboten, wenn Flucloxacillin zusammen mit Paracetamol verabreicht wird wegen eines erhöhten Risikos einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA). Insbesondere Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Sepsis oder Mangelernährung haben ein hohes Risiko für HAGMA, vor allem, wenn Tageshöchst Dosen von Paracetamol angewendet werden.

Nach gleichzeitiger Verabreichung von Flucloxacillin und Paracetamol wird eine engmaschige Überwachung empfohlen, um das Auftreten von Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, als HAGMA bezeichnet, festzustellen, einschließlich der Untersuchungen auf 5-Oxoprolin im Urin.

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

Besondere Vorsicht ist geboten im Hinblick auf medikamenteninduzierte Leberschädigung bei Patienten mit HLA-B*5701 Haplotyp; tatsächlich treten diese Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten gerade vermehrt auf, die auch ein erhöhtes Risiko einer Flucloxacillin-Exposition aufweisen (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 Sulfapyridin verringern die renal-tubuläre Sekretion von Flucloxacillin.

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid verzögert die renale Ausscheidung von Flucloxacillin.

Bakteriostatische Wirkstoffe (Chloramphenicol, Erythromycin und Tetracycline) können die bakterizide Wirkung von Flucloxacillin beeinträchtigen.

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 zu falsch erhöhten 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 resultierender Diarrhoe 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.

Siehe Tabelle auf Seite 3

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 eine symptomatische Behandlung erforderlich (Rehydratation und Diazepam).

Flucloxacillin wird durch Hämodialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernt.

Systemorganklasse	Häufigkeit					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Neutropenie (einschließlich Agranulozytose) ¹ , Thrombocytopenie ¹ , Eosinophilie, hämolytische Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktischer Schock (bei oraler Anwendung nur im Ausnahmefall) (siehe Abschnitt 4.4), Angioödem ²	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke ⁹	Hypokaliämie
Erkrankungen des Nervensystems					Bei Patienten mit Nierenversagen können nach i. v. Injektion hoher Dosen neurologische Störungen mit Krämpfen auftreten.	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Geringfügige gastrointestinale Störungen ³			Pseudomembranöse Kolitis ⁴	
Leber- und Gallenerkrankungen					Hepatitis, cholestatischer Ikterus (siehe Abschnitt 4.4) ⁵ , Veränderte Leberfunktionswerte bei Labortests ⁶	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag, Urticaria, Purpura ³		Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse	akute generalisierte exanthematische Pustulose (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					Arthralgie ⁷ , Myalgie ⁷	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Interstitielle Nephritis ⁸	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					Manchmal entwickelt sich Fieber mehr als 48 Stunden nach Beginn der Behandlung	Phlebitis

¹ Diese Nebenwirkungen sind nach Beendigung der Behandlung reversibel.

² Beim 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.

⁶ Nach Beendigung der Behandlung reversibel.

⁷ Entwickelt 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 metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke, bei gleichzeitiger Anwendung von Flucloxacillin und Paracetamol, besonders bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

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, worauf in der Regel Zellyse und Zelltod folgen.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Zeit über der minimalen Hemmkonzentration ($T > \text{MHK}$), wird als entscheidender Faktor für die Wirksamkeit von Flucloxacillin angesehen.

Resistenzmechanismus

Resistenz gegen Isoxazolylpenicilline (sog. Methicillinresistenz) wird dadurch verursacht, dass die Bakterien ein verändertes Penicillin-bindendes Protein bilden. Eine Kreuzresistenz kann innerhalb der Beta-Lactam-Gruppe mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen auftreten. Methicillin-resistente Staphylokokken sind im Allgemeinen auch gegen andere Beta-Lactam-Antibiotika 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*

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

Fresenius Kabi

faecalis wirksam. Gram-negative Stäbchen oder Anaerobier sind mäßig bis vollständig resistent. Enterobakterien sowie Methicillin-resistente 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 empfindlich sind, können für alle Penicilline als empfindlich gemeldet werden. Staphylokokken, die gegenüber Benzylpenicillin resistent, aber gegenüber Cefoxitin empfindlich sind, sind empfindlich gegenüber β -Laktamase-Inhibitorkombinationen, die Isoxazolylpenicilline (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 Streptokokken-gruppen A, B, C und G gegenüber Penicillinen wird aus der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit abgeleitet, mit Ausnahme von Phenoxymethylpenicillin und Isoxazolylpenicillinen für die Streptokokken der Gruppe B.

Risiko einer Leberschädigung

Es gibt Hinweise darauf, dass das Risiko einer Flucloxacillin-induzierten Leberschädigung bei Patienten 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 Routine-screening auf dieses Allel wird nicht empfohlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Maximale Plasmakonzentrationen sind abhängig von Infusionsdauer und -rate.

Verteilung

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

Passage der Blut-Hirn-Schranke: Bei Probanden ohne meningeeale Entzündung dif-

fundiert 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 ausgeschieden. 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 mit 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, 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.

1.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

20 ml bzw. 50 ml Durchstechflasche aus Glas (Typ II), verschlossen mit Halobutyl-Stopfen und blauen (1000 mg) bzw. roten (2000 mg) Flip-off-Verschlusskappen aus Aluminium/Plastik.

Packungsgrößen:

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.

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 %)

Siehe nebenstehende Tabelle

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 Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Flucloxacillin Kabi 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:
2204134.00.00

Flucloxacillin Kabi 2000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung:
2204135.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

05/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Art der Verabreichung	Stärke [mg]	Infusionslösung	Hinzuzufügendes Volumen [ml]	Ungefähr verfügbares Volumen pro Flasche (ml)	Ungefährer Flucloxacillin Konzentration pro Flasche (mg/ml)
Intramuskulär	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
Intravenös	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 %			

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt