

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flucloxacillin Ibisqus 2.000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 2.000 mg Flucloxacillin (als Flucloxacillin-Natrium-Monohydrat)

Jede 2.000 mg Durchstechflasche enthält 4,4 mmol (101 mg) Natrium

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Flucloxacillin Ibisqus ist zur Behandlung der folgenden Infektionen indiziert, die durch empfindliche Organismen, insbesondere *Staphylococcus aureus* verursacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1):

- Infektionen der Haut- und Weichteile: Abszesse, Cellulitis
- Infektionen der Atemwege: Lungenabszesse, Pneumonie, Bronchopneumonie
- Infektionen der Knochen und Gelenke: Arthritis, Osteomyelitis
- Endokarditis

Flucloxacillin Ibisqus ist aufgrund des dominanten pathogenen Potentials von *Staphylococcus aureus* bei derartigen chirurgischen Eingriffen auch für die Prophylaxe in der kardio-vaskulären Chirurgie (Klappenprothesen, Arterienprothesen) und in der orthopädischen Chirurgie (Endoprothetik, Osteosynthese und Arthrotomie) indiziert.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Gesamttagessdosis 1 g bis 3 g, aufgeteilt auf drei bis vier gleiche intravenöse oder intramuskuläre Injektionen.

Bei schweren lebensbedrohlichen Infektionen können 4 g und mehr täglich erforderlich sein, aufgeteilt in drei bis vier gleich große Einzeldosen (über 20 bis 30 Min.). Die maximale Gesamttagessdosis von 12 g pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Methicillin-empfindlicher *Staphylococcus aureus*. Endokarditis: 2 g Flucloxacillin alle 6 Stunden bis zu 2 g alle 4 Stunden bei Patienten mit über 85 kg Körpergewicht. Chirurgische Prophylaxe: 2 g intravenös (Bolus oder Infusion) nach Einleitung der Anästhesie, alle 6 Stunden über einen Zeitraum von 24 Stunden in Fällen von vaskulärer und orthopädischer Chirurgie, und über einen Zeitraum von 48 Stunden in Fällen von Herz- oder Koronarchirurgie.

Eine einzelne Bolusinjektion oder Infusion soll 2 g nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 12 Jahren

Die Dosis beträgt 25 bis 50 mg/24 Stunden, aufgeteilt auf drei bis vier gleiche intravenöse oder intramuskuläre Injektionen. Bei schweren Infektionen: bis zu 100 mg/kg/24 Stunden in drei bis vier Teildosen.

Eine einzelne Bolusinjektion oder Infusion soll 33 mg/kg nicht überschreiten.

Methicillin-empfindlicher *Staphylococcus aureus*. Endokarditis: 200 mg/kg/24 Stunden in drei bis vier Teildosen.

Kinder im Alter von 10 bis 12 Jahren erhalten in der Regel eine tägliche Dosis von 1,5 g bis 2 g und Kinder im Alter von 6 bis 10 Jahren 0,75 g bis 1,5 g, aufgeteilt in drei bis vier gleich große Einzeldosen.

Früh-, Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder

Flucloxacillin sollte bei Früh- und Neugeborenen wegen der möglichen Auslösung eines Kernikters nur nach strenger Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Früh- und Neugeborene sowie Säuglinge und Kleinkinder erhalten im Allgemeinen 40–50 mg/kg Körpergewicht täglich, aufgeteilt in drei gleich große Einzeldosen. Eine Erhöhung der Tagesdosis auf maximal 100 mg/kg Körpergewicht ist ggf. möglich.

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

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisreduktion erforderlich.

Art der Anwendung

Das Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung kann als intramuskuläre oder intravenöse Injektion oder als Infusion verabreicht werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff. [Flucloxacillin] darf nicht bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber β -Lactam-Antibiotika (z.B. Penicillinen, Cephalosporinen) angewendet werden. Flucloxacillin ist bei Patienten mit früherer Flucloxacillin-assoziiert Gelbsucht/hepatischer Dysfunktion kontraindiziert. Eine Anwendung am Auge oder subkonjunktival ist kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn der Therapie mit Flucloxacillin ist sorgsam auf frühere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen- über β -Lactamen zu prüfen. Kreuzreaktionen zwischen Penicillinen und Cephalosporinen sind bekannt. 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 Atemwegs-sicherung, einschließlich Intubation, können auch erforderlich sein.

Das Auftreten eines fieberhaften, generalisierten Erythems mit Pustelbildung zu Therapiebeginn kann ein Symptom eines akuten generalisierten pustulösen Exanthems (AGEP) sein (siehe Abschnitt 4.8). Wird ein AGEP diagnostiziert, sollte Flucloxacillin abgesetzt werden. Jede weitere Verabreichung von Flucloxacillin ist dann kontraindiziert.

Flucloxacillin sollte bei Patienten mit nachgewiesener Leberfunktionsstörung, Patienten $\geq$ 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).

Besondere Vorsicht bezüglich einer Arzneimittel-induzierten Leberschädigung ist bei Patienten mit HLA-B*5701-Haplotyp geboten. Dies wird momentan bei einer wachsenden Anzahl an Patienten mit HIV-Infektion ausgewertet, bei denen auch ein erhöhtes Risiko für eine Exposition gegenüber Flucloxacillin besteht

Bei Nierenfunktionsstörungen muss die Dosis angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

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.

Unter länger dauernder Behandlung (z.B. Osteomyelitis, Endokarditis) sind regelmäßige Leber- und Nierenfunktionstest sowie Blutbildkontrollen angezeigt. Eine Überwucherung unempfindlicher Organismen ist bei Langzeittherapie gelegentlich möglich.

Flucloxacillin Ibisqus 2.000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung



Vorsicht ist geboten, wenn Flucloxacillin zusammen mit Paracetamol verabreicht 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 Verabreichung von Flucloxacillin und Paracetamol wird eine engmaschige Überwachung empfohlen, um das Auftreten von Ungleichgewichten des Säure-Basen-Haushaltes, insbesondere einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke, festzustellen. Es sollte auch ein Urintest im Hinblick auf 5-Oxoprolin erfolgen.

Wenn Flucloxacillin nach Absetzen von Paracetamol weiter eingenommen wird, ist es ratsam sicherzustellen, dass keine Zeichen einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke vorliegen, da die Möglichkeit besteht, dass Flucloxacillin das Krankheitsbild der metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufrecht erhält (siehe Abschnitt 4.5).

Flucloxacillin Ibisqus 2.000 mg
Dieses Arzneimittel enthält 4,4 mmol (101 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Patienten, die eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten dies berücksichtigen

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Probenecid vermindert die renale tubuläre Sekretion von Flucloxacillin. Die gleichzeitige Gabe von Probenecid verzögert die renale Ausscheidung von Flucloxacillin.

Bakteriostatische Arzneimittel (Chloramphenicol, Erythromycine, Sulfonamide und Tetracycline) können die bakterizide Wirkung von Flucloxacillin stören.

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

Flucloxacillin kann den **Guthrie-Test** beeinflussen (falsche positive Resultate). Blutproben sollten daher vor der Flucloxacillin-Gabe entnommen werden.

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)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Beobachtungen an einer begrenzten Anzahl schwangerer Frauen haben bisher keinen Hinweis auf schädliche Wirkungen von Flucloxacillin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen erkennen lassen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung,

Geburt oder postnatale Entwicklung schließen.

Bei der Verordnung des Arzneimittels für schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Flucloxacillin tritt in geringem Maße in die Muttermilch über. In seltenen Fällen kann es dadurch beim Säugling zu Durchfall und/oder einer Besiedelung der Schleimhaut mit Pilzen kommen. Auch die Möglichkeit einer Sensibilisierung des Säuglings gegen Beta-Lactam-Antibiotika ist in Betracht zu ziehen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss auf die Fertilität vor.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der nachfolgenden Nebenwirkungen wird wie folgt definiert:
sehr häufig ($\geq 1/10$);
häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$);
gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$);
selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).
Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

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 Effekte wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall können auftreten und sollten symptomatisch behandelt werden. Flucloxacillin wird nicht durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibakterielle Substanzen zur systemischen Anwendung; Betalactamase-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.

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

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.

Resistenzmechanismus

Resistenz gegen Isoxazolylpenicilline (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-positive Anaerobier sind in der Regel sensibel (MHK 0,25–2 mg/l), Gram-negative Stäbchen oder Anaerobier jedoch mittelgradig bis vollständig resistent. Enterobakterien sowie Methicillin-resistente Staphylokokken sind vollständig resistent gegen Flucloxacillin.

Stämme der folgenden Erreger sind im Allgemeinen empfindlich gegen die bakterizide Wirkung von Flucloxacillin *in vitro*.

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Flucloxacillin sind nachfolgend aufgeführt:

Mikroorganismen	MHK (mg/l)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,1 bis 0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (Beta-Lactamase +)	0,25 bis 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Gruppe A, beta-hämolysierend) [†]	0,1
<i>Streptococcus viridans</i> Gruppe	0,5
<i>Clostridium tetani</i>	0,25
<i>Clostridium welchii</i>	0,25
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,1

[†] Die beta-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A sind weniger empfindlich gegen Isoxazolylpenicilline als gegen Penicillin G oder Penicillin V.

MedDRA Organklassensystem	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Neutropenie (einschließlich Agranulozytose) und Thrombozytopenie. Reversibel nach Abbruch der Therapie. Eosinophilie hämolytische Anämie.
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Anaphylaktischer Schock (bei oraler Anwendung nur im Ausnahmefall; siehe Abschnitt 4.4), angioneurotisches Ödem. Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion ist die Therapie abzubrechen. (Siehe auch <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>).
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr selten	Bei Patienten mit Nierenversagen sind unter i. v. Injektion hoher Dosen neurologische Störungen mit Krampfanfällen möglich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	*Häufig	Geringfügige gastrointestinale Störungen
	Sehr selten	Pseudomembranöse Kolitis. Wenn eine Pseudomembranöse Kolitis auftritt, sollte die Behandlung mit Flucloxacillin abgebrochen und eine geeignete Therapie, z. B. mit Vancomycin p.o., eingeleitet werden
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke, wenn Flucloxacillin zusammen mit Paracetamol angewendet wird, im Allgemeinen bei Vorhandensein von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Hepatitis und cholestatischer Ikterus. (Siehe Abschnitt 4.4). Veränderte Leberfunktionswerte bei Labortests (reversibel nach Abbruch der Behandlung). 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 $\geq$ 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 bis 1.000 Trägern eine Leberschädigung. Daher ist die Wahrscheinlichkeit, nach Testung auf das HLAB*5701 Allel eine Leberschädigung zu entwickeln, sehr niedrig (0,12 %) und ein Routine-Screening für dieses Allel wird nicht empfohlen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	*Gelegentlich	Hautausschlag, Urtikaria und Purpura
	Sehr selten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Siehe auch <i>Erkrankungen des Immunsystems</i>)
	Häufigkeit nicht bekannt	AGEP – akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen	Sehr selten	Arthralgien und Myalgien entwickeln sich manchmal mehr als 48 Stunden nach Beginn der Behandlung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Interstitielle Nephritis Nach Abbruch der Behandlung reversibel
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr selten	Fieber entwickelt sich manchmal mehr als 48 Stunden nach Beginn der Behandlung

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die maximalen Serumspiegel von Flucloxacillin nach einer Stunde liegen:

- Bei intramuskulärer Verabreichung von 500 mg: ungefähr bei 16,5 mg/l.

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 etwa 10 % der Flucloxacillin-Dosis zu Penicilloinsäure metabolisiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Flucloxacillin liegt in der Größenordnung von 53 Min.

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 Kleinkinder

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 Nierenfunktionsstörung

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.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

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.

Flucloxacillin Ibisqus 2.000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung



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.

Ringer-Lösung ist nicht kompatibel mit [Flucloxacillin] für Injektions-/Infusionszwecke

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Rekonstituierte/verdünnte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 1 Stunde bei 25 °C und für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Vom mikrobiologischen Standpunkt betrachtet sollte die Lösung sofort verbraucht werden, sofern nicht die Öffnungs-/Rekonstitutions-/Verdünnungsmethode das Risiko einer mikrobiellen Kontamination ausschließt. Wenn sie nicht sofort verbraucht wird, liegen die Dauer der Aufbewahrung und die Lagerungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten die oben aufgeführten Zeiträume der chemischen und physikalischen Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Lagerungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flucloxacillin Ibisqus 2 g: Durchstechflaschen aus durchsichtigem, farblosem Typ-I-Glas, 50 ml, 32 mm, verschlossen mit 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, 20 und 50 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
- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung

Tabelle 1

Stärke	Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke	Erzieltes Volumen Wasser für Injektionszwecke	Verdrängungswert
Flucloxacillin 2.000 mg	40,0 ml	41,2 ml	1,2 ml

Tabelle 2

Zugegebenes Volumen	50 ml	100 ml	125 ml	200 ml	250 ml	500 ml
	Konzentration (mg/ml)					
Flucloxacillin 2.000 mg	21,9	14,2	12,0	8,3	6,9	3,7

- Dextrose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung
- Natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 %) mit Glucose 40 mg/ml (4 %) Injektionslösung

Intramuskuläre Anwendung

4,0 ml Wasser für Injektionszwecke zu 2.000 mg Inhalt der Durchstechflasche geben

Intravenöse Anwendung

Flucloxacillin 2.000 mg in 40 ml Wasser für Injektionszwecke auflösen

Langsam intravenös injizieren. Flucloxacillin kann auch langsam zu einer Infusionsflüssigkeit zugegeben bzw. nach geeigneter Verdünnung über einen Zeitraum von vier bis fünf Minuten in den Infusionsschlauch injiziert werden.

Flucloxacillin Rekonstitutionsvolumen

Nach der Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke, wie oben aufgeführt, können die Inhalte der Durchstechflaschen mit weiteren 50, 100, 125, 200, 250 und 500 ml der kompatiblen Infusionslösungen gemischt werden.

Das Pulvervolumen führt zu einer Volumenerweiterung gemäß der folgenden Tabelle.

Siehe Tabelle 1 oben

Dementsprechend werden die Endkonzentrationen der rekonstituierten Lösung berechnet.

Siehe Tabelle 2 oben

Aussehen der Lösung

Klare, farblose oder blassgelbe, partikelfreie Lösung.

Nach Rekonstitution/Verdünnung muss das Arzneimittel einer Sichtkontrolle unterzogen werden. Nur klare, praktisch partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden.

Nur zum Einmalgebrauch. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

IBIGEN Srl
Via Fossignano 2
04011 Aprilia (LT)
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

94732.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

29 März 2017

10. STAND DER INFORMATION

20 Dezember 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt