

Staphylex® Infusion 2 g Trockensubstanz Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Staphylex® Infusion 2 g Trockensubstanz

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Infusionsflasche enthält in 2,176 g Pulver 2,176 g Flucloxacillin-Natrium 1 H₂O, entsprechend 2 g Flucloxacillin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akute und chronische Infektionen durch Flucloxacillin-empfindliche Penicillinase-bildende Staphylokokken [mit Ausnahme von Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA/MRSE)] wie:

- Infektionen der Haut, Schleimhäute und des Weichteilgewebes (z. B. Furunkel, Abszesse, Pyodermien, Paronchien, Paronychien, Brustdrüsenentzündungen),
- Infektionen der Atemwege,
- Infektionen der Knochen und des Knochenmarks.

Die Wirksamkeit von Flucloxacillin sollte durch den Nachweis der Empfindlichkeit gegenüber Oxacillin nachgewiesen werden.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen 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.

Kinder

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 sollte 33 mg/kg nicht überschreiten.

Frühgeborene, Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder

Wegen der möglichen Induktion eines Kernikterus darf Flucloxacillin Frühgeborenen und Neugeborenen nur nach sorgfältiger 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 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 Staphylex® Infusion 2 g Trockensubstanz

Zur intramuskulären oder intravenösen Anwendung.

Die intravenöse Infusion ist langsam durchzuführen.

Hinweise zur Zubereitung der Lösung siehe Abschnitt 6.6

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere β-Lactam Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Flucloxacillin darf ebenfalls nicht angewendet werden bei Patienten, bei denen unter einer früheren Flucloxacillin-Therapie Leberfunktionsstörungen/Ikterus aufgetreten sind
- Infusionslösungen mit Flucloxacillin dürfen nicht intraarteriell/intrathekal, okular oder subkonjunktival angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn der Therapie mit Flucloxacillin ist sorgsam auf frühere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber β-Lactamen zu prüfen. Kreuzallergien zwischen Penicillinen und Cephalosporinen sind hinreichend bekannt.

Schwere und bisweilen auch letale Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) wurden bei Patienten, die β-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 β-Lactam-Überempfindlichkeit auf. Wenn eine allergische Reaktion auftritt, sollte Flucloxacillin abgesetzt werden und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Schwere anaphylaktoide Reaktionen erfordern möglicherweise eine sofortige Notfall-Behandlung mit Adrenalin. Sauerstoff, Steroid-Infusion und Atemwegssicherung, einschließlich Intubation, können auch erforderlich sein.

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 soll mit Vorsicht bei Patienten mit bestehender Leberfunktionsstörung, bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr und bei Patienten mit einer schwerwiegenden Grunderkrankung angewendet werden.

Bei diesen Patienten können hepatische Ereignisse schwerwiegend sein und in extrem seltenen Fällen wurden Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Besondere Vorsicht ist bei Neugeborenen geboten 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.

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

Eine Überwucherung mit unempfindlichen Organismen ist bei Langzeittherapie möglich.

Staphylex® Infusion 2 g Trockensubstanz Pulver zur Herstellung einer 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 aufrechterhält (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Staphylex enthält Natrium

Die 1 g Flucloxacillin entsprechende Menge Flucloxacillin-Natrium 1 H₂O enthält 50,6 mg entsprechend 2,53 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Probenecid, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Acetylsalicylsäure, Indometacin und Sulfapyrazon verringern die renal-tubuläre Sekretion von Flucloxacillin. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid verzögert die renale Ausscheidung von Flucloxacillin.

Bakteriostatische Wirkstoffe (Chloramphenicol, Erythromycin und Tetracykline) 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

Beobachtungen am Menschen haben bisher keinen Hinweis auf schädliche Wirkungen von Penicillinen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen erkennen lassen. In tierexperimentellen Studien zeigte Flucloxacillin keine reproduktionstoxikologischen Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Flucloxacillin in der Schwangerschaft darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Stillzeit

Flucloxacillin tritt in geringem Maße in die Muttermilch über.

In seltenen Fällen kann es beim Säugling zu Veränderungen in der physiologischen Darmflora und damit zu Durchfall und/oder einer Besiedlung der Schleimhaut mit Pilzen kommen.

Die Möglichkeit einer Sensibilisierung des Säuglings gegenüber Beta-Lactam-Antibiotika muss in Betracht gezogen werden.

Flucloxacillin darf während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine humanen oder tierexperimentellen Daten zur Fertilität vor.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat Flucloxacillin im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Nachteilige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind nicht beobachtet worden. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen kann jedoch gegebenenfalls das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

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), einschließlich Einzelfälle.

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

Wenn nicht anders vermerkt, wurde die Häufigkeit der Nebenwirkungen aus der breiten Anwendung von Flucloxacillin seit Markteinführung vor über 30 Jahren ermittelt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Langfristige oder wiederholte Anwendung von Staphylex kann zu Superinfektionen mit Pilzen oder resistenten Bakterien führen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Neutropenie, Agranulozytose, Granulozytopenie, allergisch bedingte Leukopenie mit Eosinophilie, Anämie, Thrombozytopenie. Diese Erscheinungen sind nach Beendigung der Therapie reversibel. Hämolytische Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: anaphylaktischer Schock (nur in Ausnahmefällen auch bei oraler Anwendung) (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“), angioneurotisches Ödem. Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe auch „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“).

Staphylex® Infusion 2 g Trockensubstanz Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitlosigkeit*

Sehr selten: Elektrolytstörungen: Hyponatriämie.

Erfahrung nach der Markteinführung: sehr seltene Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke, wenn Flucloxacillin zusammen mit Paracetamol angewendet wird, im Allgemeinen bei Vorhandensein von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt: Hypokaliämie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen*, Schwindel*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: leichte gastrointestinale Störungen* (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)

Gelegentlich: Bauchschmerzen*

Sehr selten: pseudomembranöse Kolitis. Beim Auftreten einer pseudomembranösen Kolitis sollte Staphylex abgesetzt und gegebenenfalls eine kausale Therapie (z. B. Metronidazol oder Vancomycin oral) eingeleitet werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatitis und cholestatische Gelbsucht (siehe Abschnitt 4.4), Veränderungen der Leberwerte (diese sind reversibel und klingen nach Beendigung der Therapie ab).

Hepatitis und cholestatische Gelbsucht traten häufiger bei älteren Patienten auf oder bei längerer Anwendung von Staphylex. Sie traten bis zu zwei Monate nach der Behandlung auf. In einigen Fällen war der Verlauf protrahiert und dauerte mehrere Monate. Schwere hepatotoxische Nebenwirkungen können auftreten und unter sehr seltenen Umständen sind Todesfälle berichtet worden, überwiegend bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr und bei Patienten mit schwerwiegender Grunderkrankung.

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes¹

Gelegentlich: Exanthem*, Urtikaria*, Pruritus und Purpura*

Sehr selten: Erythema nodosum, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epider-

male Nekrolyse (siehe auch „Erkrankungen des Immunsystems“)

Nicht bekannt: AGEF - akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (siehe Abschnitt 4.4)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Arthralgie und Myalgie treten manchmal erst später als 48 Stunden nach Therapiebeginn auf.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: interstitielle Nephritis (diese ist reversibel und klingt nach Beendigung der Therapie ab)

Bei einer längeren Behandlung mit hohen Dosen von Staphylex wird eine Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Fieber tritt manchmal erst später als 48 Stunden nach Therapiebeginn auf.

Eine versehentliche intraarterielle Infusion von Staphylex kann zu schwersten Schäden im betroffenen Gewebebezirk führen.

* Die Häufigkeiten der mit * gekennzeichneten Nebenwirkungen wurde aus klinischen Studien abgeleitet, bei denen insgesamt 929 Erwachsene und Kinder mit Flucloxacillin behandelt wurden.

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

Symptome der Intoxikation

Bei sehr hohen Dosen können gastrointestinale Erscheinungen wie Übelkeit und Erbrechen oder eventuell eine Diarrhö sowie zentralnervöse Störungen auftreten. Andere Zeichen einer Überdosierung sind nicht bekannt.

Therapie von Intoxikationen

Es steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung erfolgt durch Absetzen des Medikamentes, eventuell sind eine Magenspülung sowie eine symptomatische Behandlung erforderlich. Flucloxacillin ist nicht dialysierbar. Während der Hämodialyse bleibt die Halbwertszeit praktisch unverändert.

Schockbehandlung

Beim Auftreten von Schockreaktion ist die Medikamentengabe unverzüglich abzusetzen und die erforderlichen

Sofortmaßnahmen wie die Gabe von Adrenalin, Antihistaminika und Glukokortikoiden sind entsprechend den derzeit geltenden Therapierichtlinien durch einen Arzt einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Flucloxacillin ist ein halbsynthetisches, Penicillinase-festes Isoxazolylpenicillin, ATC-Code: J01CF05

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Flucloxacillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Flucloxacillin kann auf folgendem Mechanismus beruhen:

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

Grenzwerte

Definitionen – **S:** sensibel bei Standardexposition; **I:** sensibel bei erhöhter Exposition; **R:** resistent

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 13.0)

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

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die

Staphylex® Infusion 2 g Trockensubstanz Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

PUREN

adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Flucloxacillin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Flucloxacillin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2023):

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

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

[#] Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei ≥ 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Metabolismus und Elimination

Nach intramuskulärer Anwendung von 250 mg/500 mg Flucloxacillin liegen die maximalen Serumspiegel bei 10,5 µg/ml/16,5 µg/ml (30 bzw. 60 Minuten nach Applikation).

Die Spitzenspiegel nach intravenöser Gabe von 500 mg/1 g/2 g Flucloxacillin betragen 44/130/244 µg/ml (nach 10 bzw. 15 Minuten). Flucloxacillin wird zu 4 bis 10 % im Organismus metabolisiert. Die Elimination erfolgt überwiegend renal (35 bis 76 % in unveränderter Form), aber auch über die Galle.

Die Halbwertszeit ist konzentrations- und applikationsabhängig und liegt in der Größenordnung von 45 bis 65 Minuten. Mit einer Verlängerung der Halbwertszeit ist bei stark niereninsuffizienten Patienten sowie bei Früh- und Neugeborenen zu rechnen.

Flucloxacillin ist zu etwa 92 bis 96 % an Plasmaproteine gebunden und gut gewebeängig. Die Substanz passiert die Plazentaschranke und wird mit der Muttermilch abgegeben. Die Diffusion in den Liquor ist auch bei entzündlichen Meninge unzureichend.

Totale Plasma-clearance	122,5 ± 12,5 ml/min
Renale Clearance	88,0 ± 19,6 ml/min
Extrarenale Clearance	34,9 ± 16,7 ml/min
Verteilungsvolumen	8,16 ± 1,30 l
(nach Applikation von 1000 mg Flucloxacillin i. v.)	

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur akuten oralen und chronischen Toxizität war Flucloxacillin gut verträglich.

Es gibt bisher keine Anhaltspunkte für ein mutagenes oder tumorerzeugendes Potenzial.

In Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Mäusen zeigte Flucloxacillin keine teratogenen Effekte. Bei sehr hoher, humantherapeutisch nicht relevanter, oraler Dosierung trat jedoch Embryotoxizität und Embryoleitalität auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Hinweis:

Flucloxacillin-haltige Arzneimittel sollten stets getrennt von anderen Arzneimitteln verabreicht werden.

Infusionslösungen mit Flucloxacillin sollten nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, da die Gefahr von Aktivitätsverlust durch physikalische oder chemische Inkompatibilitäten besteht. Flucloxacillin ist unverträglich mit Colistin-Sulfomethylnatrium, Gentamycin, Kanamycin, Polymyxin-B-sulfat und Streptomycin. Die kombinierte Anwendung mit o. g. Medikamenten sowie mit Blutzubereitungen, eiweiß-, lipid- und aminosäurehaltigen Infusionslösungen muss getrennt erfolgen. Flucloxacillin darf damit weder gemischt noch darin gelöst werden.

Trägerlösungen zur Infusion siehe unter Abschnitt 6.6.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Zubereitung:

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 1 Stunde bei kontrollierter Raumtemperatur von 20 - 25 °C oder für 24 Stunden bei 2 - 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden,

es sei denn, die Methode des Öffnens/Rekonstituierens/Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger sein als die oben angegebenen Zeiten für die chemische und physikalische Stabilität bei der Verwendung. Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Staphylex Infusion sollte sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Sterile Glasflasche (farblos) Typ I (Ph.Eur.). Originalpackung mit 5 Durchstechflaschen Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Originalpackung mit 10 Durchstechflaschen Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

– **Intravenöse Infusion:** Die intravenöse Infusion sollte langsam erfolgen. Venenschäden können weitestgehend durch Anwendung einer blutisotonen Lösung (5%ige Lösung: 1 g Substanz in 20 ml Wasser für Injektionszwecke lösen) vermieden werden; es ist aber auch möglich, hypotone Lösungen zu verabreichen, d. h. entsprechend mehr Wasser für Injektionszwecke zum Auflösen der Trockensubstanz zu verwenden. Zur Infusion sollten Lösungen verwendet werden, die im Konzentrationsbereich von 5 mg/ml bis 40 mg/ml angemessen verdünnt sind. Staphylex Infusionslösungen können folgenden Infusionslösungen zugesetzt werden:

- Wasser für Injektionszwecke
- physiologische Kochsalzlösung
- 5%ige Glucoselösung
- 0,18%ige Kochsalzlösung mit 4 % Glucose

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.

Zu Unverträglichkeiten siehe Abschnitte 4.5 und 6.2.



Staphylex® Infusion 2 g Trockensubstanz Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten nicht länger sein als die oben angegebenen Zeiten für die chemische und physikalische Stabilität bei der Verwendung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2,
Valletta Waterfront,
Floriana FRN 1914
Malta

Mitvertrieb

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

5792.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. Februar 1985

Datum der letzten Verlängerung der
Zulassung: 01. Juni 2006

10. STAND DER INFORMATION

02.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig