



## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**Staphylex® Injektion 250 mg Trockensubstanz**

**Staphylex® Injektion 500 mg Trockensubstanz**

**Staphylex® Injektion 1 g Trockensubstanz**

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

**Staphylex® Infusion 2 g Trockensubstanz**

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

**Staphylex® 250 mg Kapseln**

**Staphylex® 500 mg Kapseln**

Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Staphylex Injektion 250 mg Trockensubstanz*

1 Injektionsflasche enthält in 272 mg Pulver 272 mg Flucloxacillin-Natrium 1 H<sub>2</sub>O, entsprechend 250 mg Flucloxacillin.

*Staphylex Injektion 500 mg Trockensubstanz*

1 Injektionsflasche enthält in 544 mg Pulver 544 mg Flucloxacillin-Natrium 1 H<sub>2</sub>O, entsprechend 500 mg Flucloxacillin.

*Staphylex Injektion 1 g Trockensubstanz*

1 Injektionsflasche enthält in 1,088 g Pulver 1,088 g Flucloxacillin-Natrium 1 H<sub>2</sub>O, entsprechend 1 g Flucloxacillin.

*Staphylex Infusion 2 g Trockensubstanz*

1 Infusionsflasche enthält in 2,176 g Pulver 2,176 g Flucloxacillin-Natrium 1 H<sub>2</sub>O, entsprechend 2 g Flucloxacillin.

*Staphylex 250 mg Kapseln*

1 Hartkapsel enthält 272 mg Flucloxacillin-Natrium 1 H<sub>2</sub>O, entsprechend 250 mg Flucloxacillin.

*Staphylex 500 mg Kapseln*

1 Hartkapsel enthält 544 mg Flucloxacillin-Natrium 1 H<sub>2</sub>O, entsprechend 500 mg Flucloxacillin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

*Staphylex Injektion 250 mg / Staphylex Injektion 500 mg / Staphylex Injektion 1 g*

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung

*Staphylex Infusion 2 g Trockensubstanz*

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

*Staphylex 250 mg Kapseln / Staphylex 500 mg Kapseln*

Hartkapseln

## 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, Panaritien, Paronychien, Brustdrüsenentzündungen),
- Infektionen der Atemwege,
- Infektionen der Knochen und des Knochenmarks.

#### Hinweis:

Die orale Therapie mit Flucloxacillin ist nicht indiziert zur Therapie lebensbedrohlicher Infektionen. Hierfür stehen die besser geeigneten Präparate zur intravenösen Therapie zur Verfügung.

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

Nationale und internationale Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Flucloxacillin zu berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahre

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren erhalten im Allgemeinen bei unkomplizierten bis mäßig schweren Infektionen eine Tagesdosis von 3 g Flucloxacillin, aufgeteilt in drei gleich große Einzeldosen. Bei schweren lebensbedrohlichen Infektionen können 4 g und mehr täglich – in drei bis vier gleich großen Einzeldosen – notwendig sein, wobei die Maximaldosis von 12 g pro Tag nicht überschritten werden sollte. Die *i. m.*-Einzelgabe sollte 2 g nicht überschreiten.

##### Kinder

Kinder im Alter von 10 bis 14 Jahren erhalten im Allgemeinen eine Tagesdosis von 1,5 bis 2 g, im Alter von 6 bis 10 Jahren 0,75 bis 1,5 g Flucloxacillin in drei bis vier gleich großen Einzeldosen. Eine Erhöhung der Tagesdosis auf maximal 100 mg/kg Körpergewicht (KG) ist gegebenenfalls möglich. Die *i. m.*-Einzelgabe sollte 33 mg/kg KG nicht überschreiten.

##### Früh-, Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder

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

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

Die Verabreichung von Kapseln ist für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder unter 6 Jahren nicht indiziert.

#### Hinweis:

Gegenüber Flucloxacillin wurden mögliche Resistenzentwicklungen beschrieben. Dies sollte bei der Dosierung beachtet werden.

#### Dosierungsbeispiele:

*Siehe Tabelle 1 und 2 auf der folgenden Seite.*

#### Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Exkretion von Flucloxacillin vermindert. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 10 ml/min) ist die Dosis dem Schweregrad der Funktionsstörung entsprechend zu vermindern. Die empfohlene Maximaldosis bei Erwachsenen ist 1 g alle 8 - 12 Stunden.

#### Hinweis:

Weder Häm- noch Peritonealdialyse führen zu einer Senkung der Serumspiegel von Flucloxacillin. Infolgedessen muss während der Dialyse keine zusätzliche Flucloxacillindosis gegeben werden.

#### Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist es nicht notwendig, die Dosis zu reduzieren.

#### Art der Anwendung

Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, sollte Flucloxacillin nach ärztlicher Anordnung so früh wie möglich, d. h. möglichst nach dem Auftreten der ersten Symptome verabreicht und regelmäßig eingenommen/appliziert werden.

*Staphylex 250 mg Kapseln / Staphylex 500 mg Kapseln*

Die Kapseln sind mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen, vorzugsweise mit einem Glas Wasser. Zur Verbesserung der Wirkstoffkonzentration im Blut sollten die Kapseln mindestens 1 Stunde vor oder 2 bis 4 Stunden nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

*Staphylex Injektion 250 mg / Staphylex Injektion 500 mg / Staphylex Injektion 1 g / Staphylex Infusion 2 g Trockensubstanz*

Zur intramuskulären oder intravenösen Anwendung.

Tabelle 1: Staphylex 250 mg Kapseln / Staphylex 500 mg Kapseln

Altersstufe	Tagesdosierung		Gesamtmenge Flucloxacillin
	Kapseln 250 mg	Kapseln 500 mg	
Erwachsene und Jugendliche (ab 14 Jahre)		3-mal 2 Kapseln	3 g
Kinder (10 bis 14 Jahre)	3- bis 4-mal 2 Kapseln	3- bis 4-mal 1 Kapsel	1,5 bis 2 g
Kinder (6 bis 10 Jahre)	3-mal 1 bis 2 Kapseln		0,75 bis 1,5 g
Kleinkinder, Säuglinge, Neu- und Frühgeborene	Für diese Altersgruppe stehen besser geeignete Darreichungsformen zur Verfügung.		

Tabelle 2: Staphylex Injektion 250 mg / Staphylex Injektion 500 mg / Staphylex Injektion 1 g / Staphylex Infusion 2 g Trockensubstanz

Altersstufe	Tagesdosierung für Injektionsflasche/Infusionsflasche mit				Gesamtmenge Flucloxacillin
	250 mg	500 mg	1 g	2 g	
Erwachsene und Jugendliche (ab 14 Jahre)		3-mal 2 Injektionsflaschen	3-mal 1 Injektionsflasche	3- bis 4-mal 1 Infusionsflasche*	3 g *(6 bis 8 g =erhöhte Dosierung!)
Kinder (10 bis 14 Jahre)	3- bis 4-mal 2 Injektionsflaschen	3- bis 4-mal 1 Injektionsflasche			1,5 bis 2 g
Kinder (6 bis 10 Jahre)	3-mal 1 bis 2 Injektionsflaschen				0,75 bis 1,5 g
Kleinkinder, Säuglinge, Neu- und Frühgeborene	40 bis 50 mg/kg Körpergewicht täglich, verteilt auf drei Einzelgaben				

Staphylex Injektion/Infusion wird als intramuskuläre oder intravenöse Injektion oder als Kurzinfusion angewandt.

Weitere Informationen, siehe Abschnitt 6.6.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere  $\beta$ -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
- Injektions- bzw. Infusionslösungen mit Flucloxacillin dürfen nicht intraarteriell/intrathekal, ocular 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  $\beta$ -Lactamen zu prüfen. Kreuzallergien zwischen Penicillinen und Cephalosporinen sind hinreichend bekannt.

Schwere und bisweilen 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 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.

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 (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei Früh- oder Neugeborenen sollte Flucloxacillin wegen der Gefahr einer Hyperbilirubinämie mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Studien haben gezeigt, dass nach

parenteraler Gabe hoher Flucloxacillin-Dosen das Bilirubin aus seinen Plasmaproteinbindungen verdrängt wird und somit bei Früh- oder Neugeborenen mit bestehender Hyperbilirubinämie zu einem Kernikterus führen kann.

Bei Früh- oder Neugeborenen sollte ferner darauf geachtet werden, dass durch die noch verminderte renale Ausscheidung hohe Flucloxacillin-Serumkonzentrationen auftreten können.

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

Eine Überwucherung mit unempfindlichen Keimen bzw. Pilzen ist bei Langzeittherapie möglich.

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 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).

#### Staphylex enthält Natrium

Die 1 g Flucloxacillin entsprechende Menge Flucloxacillin-Natrium 1 H<sub>2</sub>O enthält 2,2 mmol (50,6 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Andere Antibiotika

Flucloxacillin sollte möglichst nicht mit bakteriostatisch wirkenden Mitteln kombiniert werden, da hinsichtlich der antibakteriellen Wirkung *in vitro* ein antagonistischer Effekt auftreten kann. Ein synergistischer Effekt kann sich bei der Kombination mit anderen bakteriziden Antibiotika, z. B. Aminoglykosiden, ergeben.

##### Indometacin, Salicylate, Sulfinpyraxon, Probenecid und Phenylbutazon

Die gleichzeitige Gabe von Indometacin, Salicylaten, Sulfinpyraxon, Probenecid und Phenylbutazon führt zu einer Erhöhung der Konzentration und Verlängerung der Verweildauer von Flucloxacillin im Blut. Eine kompetitive Ausscheidungshemmung ist auch durch andere Kombinationspartner wie Piperacillin möglich.

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 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 der Stillzeit darf Flucloxacillin angewendet werden. Beim gestillten Säugling ist die

Möglichkeit einer Beeinflussung der physiologischen Darmflora mit Durchfall oder Sprossspitzbesiedlung zu beachten. An die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte gedacht werden.

##### Fertilität

Tier- oder Humandaten zur Wirkung von Staphylex auf die Fertilität liegen nicht 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. 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 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 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 4.9), angioneurotisches Ödem.

Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe auch „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“).

##### 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)

##### Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Verwirrtheit.

##### Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen\*, Schwindel\*.

Sehr selten: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können nach *i. v.*-Injektion hoher Dosen Flucloxacillin neurologische Störungen mit Krampfanfällen auftreten.

##### 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 Unterhautzellgewebes

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

Sehr selten: Erythema nodosum, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (siehe auch „Erkrankungen des Immunsystems“).

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

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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

Häufig: (Thrombo-)Phlebitis (nach i. v.-Injektion).

Schmerzen nach i. v.-Injektion.

Bei Injektion im Ellenbogenbereich ist daher wegen der besonderen anatomischen Verhältnisse die Venenpunktion und die Injektion nur unter besonderer Vorsicht vorzunehmen.

Sehr selten: Schmerzen und Induration an der Injektionsstelle nach i. m.-Injektion.

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

Eine versehentliche intraarterielle Injektion/Infusion von Staphylex kann zu schwersten Schäden im betroffenen Gewebsbezirk 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 Betalaktam-Antibiotika resistent.

#### Grenzwerte

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<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 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: Februar 2018):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillinsensibel)
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus epidermidis</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> *
<i>Staphylococcus hominis</i> *
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillinresistent)

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

\* Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Metabolismus und Elimination

##### Orale Applikation

Bei Nüchterngabe wird Flucloxacillin besser resorbiert als bei gefülltem Magen. Die nach 1 bis 2 Stunden maximalen Serumspiegel erreichen 10,3 µg/ml bzw. 14,5 µg/ml nach Gabe von 250 bzw. 500 mg Flucloxacillin.



### Parenterale Applikation

Nach intramuskulärer Anwendung von 250 mg/500 mg Flucloxacillin liegen die maximalen Serumspiegel bei 10,5/16,5 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 gewebebegänglich. Die Substanz passiert die Plazentaschranke und wird mit der Muttermilch abgegeben. Die Diffusion in den Liquor ist auch bei entzündlichen Meningen 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.*)

### Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit oral applizierten Flucloxacillins beträgt etwa 50 % der verabreichten Dosis.

### 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 Embryoletalität auf.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Staphylex Injektion 250 mg / Staphylex Injektion 500 mg / Staphylex Injektion 1 g / Staphylex Infusion 2 g Trockensubstanz

Keine.

Staphylex 250 mg Kapseln / Staphylex 500 mg Kapseln

Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(II,III)-oxid,

Eisen(III)-oxid und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172).

### 6.2 Inkompatibilitäten

#### Hinweis:

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

#### Injektions- bzw. Infusionslösungen

Injektions- bzw. 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, Gentamicin, 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

Staphylex 250 mg Kapseln / Staphylex 500 mg Kapseln  
2 Jahre.

Staphylex Injektion 250 mg / Staphylex Injektion 500 mg / Staphylex Injektion 1 g / Staphylex Infusion 2 g Trockensubstanz  
3 Jahre.

#### Nach Zubereitung:

Staphylex Injektions-/Infusionslösungen

Die gebrauchsfertige Zubereitung ist sofort zu verwenden. Restmengen sind zu verwerfen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Staphylex, alle genannten Darreichungsformen

Nicht über 25 °C lagern.

Staphylex Injektion/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

Staphylex Injektion 250 mg / Staphylex Injektion 500 mg / Staphylex Injektion 1 g Trockensubstanz

Sterile Glasflasche (farblos) Typ III (Ph.Eur.).

Originalpackungen mit 10 Durchstechflaschen Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung (N3)

Staphylex Infusion 2 g Trockensubstanz

Sterile Glasflasche (farblos) Typ III (Ph.Eur.).

Originalpackung mit 5 Durchstechflaschen Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (N2)

Staphylex 250 mg Kapseln

Staphylex 250 mg sind längliche Hartgelatine-Kapseln, die ein weißes bis cremefarbenes Pulver enthalten. Die obere Kapselhälfte ist schwarz. Die untere Kapselhälfte ist braun und trägt den Aufdruck „250“.

Originalpackung mit 20 Hartkapseln (N2)

Staphylex 500 mg Kapseln

Staphylex 500 mg sind längliche Hartgelatine-Kapseln, die ein weißes bis cremefarbenes Pulver enthalten. Die obere Kapselhälfte ist schwarz. Die untere Kapselhälfte ist braun und trägt den Aufdruck „500“.

Originalpackung mit 10 Hartkapseln (N1)

Originalpackung mit 20 Hartkapseln (N2)

AP mit 20 Hartkapseln

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Lösungsanweisung für die parenterale Gabe: Siehe Tabelle 3.

- **Intravenöse Injektion/Infusion:** Die intravenöse Injektion/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.
- **Intramuskuläre Injektion:** Zur *i. m.*-Injektion kann als Lösungsmittel auch 1- bis 2%ige Procain- oder 0,5- bis 1%ige Lidocain-Lösung verwendet werden.

Tabelle 3: Lösungsanweisung für die parenterale Gabe

	<i>i. v.</i> -Injektion	<i>i. m.</i> -Injektion
	Wasser für Injektionszwecke (ml)	
250 mg Injektionslösung	5	1,5
500 mg Injektionslösung	5 - 10	2,0
1 g Injektionslösung	20	2,0
2 g Infusionslösung	40	4,0

- *Intrapleurale und intraartikuläre Gabe:* Die 1-mal tägliche Applikation einer 1%igen Zubereitung von Staphylex Injektion in physiologischer Kochsalzlösung reicht im Allgemeinen aus.

Staphylex Injektions- bzw. Infusionslösungen können folgenden Infusionslösungen zugesetzt werden:

- Wasser für Injektionszwecke
- physiologische Kochsalzlösung
- 5%ige Glucoselösung
- 0,18%ige Kochsalzlösung mit 4 % Glucose
- Ringer-Lactat-Lösung nach Hartmann

Zu Unverträglichkeiten, siehe Abschnitte 4.5 und 6.2.

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

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Staphylex Injektion 250 mg Trockensubstanz*

6007769.00.00

*Staphylex Injektion 500 mg Trockensubstanz*

6007746.00.00

*Staphylex Injektion 1 g Trockensubstanz*

6007717.00.00

*Staphylex Infusion 2 g Trockensubstanz*

5792.00.00

*Staphylex 250 mg Kapseln*

6007657.01.00

*Staphylex 500 mg Kapseln*

6007657.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

*Staphylex Injektion 250 mg Trockensubstanz*

Datum der Erteilung der Zulassung:  
04. Mai 1972

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
10. März 2004

*Staphylex Injektion 500 mg Trockensubstanz*

Datum der Erteilung der Zulassung:  
04. Mai 1972

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
10. März 2004

*Staphylex Injektion 1 g Trockensubstanz*

Datum der Erteilung der Zulassung:  
21. März 1973

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
10. März 2004

*Staphylex Infusion 2 g Trockensubstanz*

Datum der Erteilung der Zulassung:  
06. Februar 1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
01. Juni 2006

*Staphylex 250 mg Kapseln*

Datum der Erteilung der Zulassung:  
04. Mai 1972

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
23. Juni 2005

*Staphylex 500 mg Kapseln*

Datum der Erteilung der Zulassung:  
04. Mai 1972

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
23. Juni 2005

## 10. STAND DER INFORMATION

07.2018

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig