

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Flukloksacilin Altamedics 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
Flukloksacilin Altamedics 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Flukloksacilin Altamedics 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
Ena viala vsebuje 1 g flukloksacilina, kar ustreza 1,088 g natrijevega flukloksacilinata monohidrata.  
Ena viala vsebuje 2,2 mmol (ali 50,6 mg) natrija.

Flukloksacilin Altamedics 2 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
Ena viala vsebuje 2 g flukloksacilina, kar ustreza 2,176 g natrijevega flukloksacilinata monohidrata.  
Ena viala vsebuje 4,4 mmol (ali 101,2 mg) natrija.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
bel do skoraj bel, higroskopičen, kristaliničen prašek

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Flukloksacilin Altamedics je indicirano za zdravljenje akutnih in kroničnih okužb povzročenih s stafilokoki, občutljivimi na flukloksacilin, ki izločajo penicilazo (z izjemo stafilokokov, ki so rezistentni na meticilin – MRSA/MRSE), npr:

- okužbe kože, sluznic, mehkih tkiv (npr. turi, abscesi, piodermije, panariciji, paronihije, vnetja mlečnih žlez)
- okužbe dihal
- okužbe kosti in kostnega mozga

Učinkovitost flukloksacilina je smiselno dokazati na podlagi antibiograma na oksacilin.

Pri uporabi zdravila Flukloksacilin Altamedics je treba upoštevati uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Flukloksacilin Altamedics je namenjeno samo za uporabo v bolnišnicah.

#### Odmerjanje

##### *Odrasli in mladostniki nad 14. letom starosti*

Odrasli in mladostniki nad 14. letom starosti prejemajo na splošno pri blagih do zmerno težkih okužbah dnevni odmerek 3 g flukloksacilina, razdeljen na 3 enake odmerke. Pri hudih, za življenje nevarnih okužbah lahko prejmejo 4 g in več dnevno, razdeljeno na 3–4 enake odmerke, pri čemer pa ne smemo prekoračiti največjega odmerka 12 g na dan. Pri i.m. aplikaciji naj enkratni odmerek ne presega 2 g.

### Otroci

Priporočeni dnevni odmerek pri otrocih, starih od 10 do 14 let, je 1,5–2 g flukloksacilina na dan v treh do štirih enakih odmerkih. Priporočeni dnevni odmerek pri otrocih, starih od 6 do 10 let, je 0,75–1,5 g flukloksacilina na dan v treh do štirih enakih odmerkih. Po potrebi se lahko dnevni odmerek poveča na največ 100 mg/kg telesne mase. Pri intramuskularni aplikaciji enkratni odmerek ne sme preseči 33 mg/kg telesne mase.

### Nedonošenčki, novorojenčki, dojenčki in majhni otroci

Flukloksacilin se nedonošenčkom in novorojenčkom lahko predpiše le v primerih, kadar možna korist upraviči tveganje, saj obstaja tveganje za razvoj ikterusa možganskih jeter (glejte poglavje 4.4).

Priporočeni dnevni odmerek flukloksacilina pri nedonošenčkih, novorojenčkih, dojenčkih in majhnih otrocih je 40–50 mg/kg telesne mase na dan v treh do štirih enakih odmerkih. Po potrebi se lahko dnevni odmerek poveča na največ 100 mg/kg telesne mase.

### Opozorilo:

Opisani so primeri možne odpornosti na flukloksacilin. To je treba upoštevati pri odmerjanju.

### Primeri odmerjanja:

Starost	Dnevni odmerek za viale z:		Celokupni dnevni odmerek flukloksacilina
	1 g	2 g	
Odrasli in mladostniki (nad 14. letom starosti)	3 x 1 viala 3–4 x 2 viali*	3–4 x 1 viala*	3 g *(6–8 g =povečano odmerjanje!)
Otroci (10 do 14 let)	1,5–2 g flukloksacilina na dan v 3–4 enakih odmerkih		1,5 g–2 g
Otroci (6 do 10 let)	0,75–1,5 g flukloksacilina na dan v 3–4 enakih enakih odmerkih		0,75 g–1,5 g
Nedonošenčki, novorojenčki, dojenčki in majhni otroci	40 do 50 mg/kg telesne mase na dan v 3–4 enakih odmerkih		

### Ledvična okvara:

Okvara ledvic zmanjša izločanje flukloksacilina. Pri resno oslABLjeni ledvični funkciji (glomerularna filtracija < 10 ml/min), je potrebno odmerke ustrezno zmanjšati, ter jih prilagoditi stopnji prizadetosti. Največji priporočeni odmerek za odrasle je 1 g vsakih 8 - 12 ur.

### Dializni bolniki

Niti hemodializa niti peritonealna dializa ne vodita k zmanjšanju ravni flukloksacilina v serumu. Zato ni potrebna aplikacija dodatnega odmerka flukloksacilina med dializo.

### Jetrna okvara

Pri oslABLjeni jetrni funkciji ni potrebno zmanjšanje odmerka.

### Način uporabe

Zdravilo Flukloksacilin Altamedics je namenjeno za intravensko, intramuskularno, intraartikularno in intrapleuralno uporabo.

Da bi zagotovili najboljši uspeh zdravljenja, je potrebno pričeti zdravljenje s flukloksacilinom po zdravnikovem navodilu v najkrajšem možnem času, t.j. po pojavu prvih simptomov, v rednih presledkih.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, ostale betalaktamske antibiotike (npr. peniciline, cefalosporine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Flukloksacilina se prav tako ne sme uporabiti pri bolnikih, pri katerih je ob zdravljenju s flukloksacilinom v preteklosti, prišlo do motenj jetrnih funkcij/ikterusa.

Raztopine za injiciranje/infundiranje, ki vsebujejo flukloksacilin ne smete aplicirati intraarterijsko/intratekalno, okularno ali subkonjunktivalno.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pojav vročinskega generaliziranega eritema, povezanega s pustulo, na začetku zdravljenja je lahko simptom akutne generalizirane eksantematozne pustuloze (AGEP) (glejte poglavje 4.8). V primeru diagnoze AGEP je treba prenehati z jemanjem flukloksacilina in tudi vsaka nadaljnja uporaba flukloksacilina je kontraindicirana.

Pred začetkom zdravljenja s flukloksacilinom je potrebno pridobiti temeljito anamnezo v smislu preobčutljivostnih reakcij na betalaktamske antibiotike. Navzkrižne alergijske reakcije med penicilini in cefalosporini so pogoste.

Poročali so o resnih, včasih celo smrtnih preobčutljivostnih reakcijah (anafilaksija) pri bolnikih, ki so prejeli betalaktamske antibiotike. Čeprav je anafilaksija pogostejša pri parenteralnem zdravljenju, se je pojavila tudi pri bolnikih s peroralnim zdravljenjem. Te reakcije se pogosteje pojavljajo pri posameznikih z anamnezo preobčutljivosti na betalaktame. Če se pojavi alergična reakcija, je treba zdravljenje s flukloksacilinom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Pri hudih preobčutljivostnih reakcijah je lahko potrebno takojšnje urgentno zdravljenje z adrenalinom. Lahko so potrebni tudi kisik, intravenski steroidi in sprostitev dihalnih poti, vključno z intubacijo.

Flukloksacilin je treba pri bolnikih z dokazano okvaro jeter, pri bolnikih starih 50 let ali več in pri bolnikih z resno osnovno boleznijo, uporabljati previdno. V zelo redkih primerih so poročali o resnih hepatotoksičnih neželenih učinkih zdravila in celo o smrti, predusem pri bolnikih starejših od 50 let in pri bolnikih z resno osnovno boleznijo (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z ledvično okvaro je potrebna prilagoditev odmerkov (glejte poglavje 4.2).

Pri nedonošenčkih in novorojenčkih, je zaradi tveganja za hiperbilirubinemijo, potrebna previdna uporaba flukloksacilina. Študije so pokazale, da lahko parenteralno dajanje flukloksacilina v visokih odmerkih, izpodrine bilirubin iz njegovih vezavnih mest na plazemskih proteinih, kar lahko povzroči kernikterus pri nedonošenčkih in novorojenčkih, ki imajo zlatenico. Poleg tega je potrebna posebna previdnost pri nedonošenčkih in novorojenčkih, saj obstaja možnost visokih serumskih ravni flukloksacilina zaradi zmanjšane izločanja preko ledvic.

V primeru dolgotrajnega zdravljenja (kot je npr. osteomielitis ali endokarditis) je treba redno spremljati delovanje jeter in ledvic in kontrolirati krvno sliko.

Pri dolgotrajnem zdravljenju lahko pride do razraščanja odpornih bakterij ali gliv.

Pri sočasnem dajanju flukloksacilina in paracetamola se zaradi povečanega tveganja za presnovno acidozo s povečano anionsko vrzeljo (HAGMA, *high anion gap metabolic acidosis*) priporoča previdnost. Bolniki z velikim tveganjem za HAGMA so zlasti tisti s hudo okvaro ledvic, sepsa ali nedohranjenostjo, še posebej pri uporabi največjega dnevnega odmerka paracetamola.

Po sočasnem dajanju flukloksacilina in paracetamola se priporoča natančno spremljanje, da se ugotovi pojav kislino-bazičnih motenj, tj. HAGMA, vključno z iskanjem 5-oksoprolina v urinu.

Če se zdravljenje s flukloksacilinom nadaljuje po prenehanju zdravljenja s paracetamolom, se je priporočljivo prepričati, da ni znakov HAGMA, saj obstaja možnost, da flukloksacilin ohranja klinično sliko HAGMA (glejte poglavje 4.5).

Pri uporabi flukloksacilina, še zlasti v visokih odmerkih, se lahko pojavi hipokaliemija (morebitno življenjsko nevarno stanje). Hipokaliemija, ki jo povzroči flukloksacilin, je lahko odporna proti nadomeščanju kalija. Med zdravljenjem z visokimi odmerki flukloksacilina se priporoča redno merjenje ravni kalija. Na ta tveganja je treba biti pozoren tudi pri kombinaciji flukloksacilina in diuretikov, ki povzročajo hipokaliemijo, ali ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja za razvoj hipokaliemije (npr. slaba prehranjenost, okvara ledvičnih tubulov).

#### **Zdravilo Flukloksacilin Altamedics vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 50,6 mg natrija na 1 g, kar je enako 2.5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO.

Največji dnevni odmerek tega zdravila ustreza 30 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO.

Flukloksacilin Altamedics je zdravilo z visoko vsebnostjo natrija. To je treba še posebno upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z majhnim vnosom soli.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Drugi antibiotiki

Flukloksacilin, če je le mogoče ne kombinirajte z antibiotiki, saj glede na njihovo antibakterijsko delovanje *in vitro*, lahko nastopi antagonistični učinek. Sinergistični učinek lahko nastopi pri kombinaciji flukloksacilina z drugimi baktericidnimi antibiotiki npr. aminoglikozidi.

### Indometacin, salicilati, sulfinpirazon, probenecid in fenilbutazon

Sočasna uporaba flukloksacilina z indometacinom, salicilatom, sulfinpirazonom, probenecidom in fenilbutazonom povzroči povečanje koncentracije in podaljšanje razpolovnega časa flukloksacilina v krvi. Zmanjšano izločanje je možno tudi pri kombinaciji flukloksacilina z drugimi zdravili kot npr. s piperacilinom.

### Paracetamol

Pri sočasni uporabi flukloksacilina in paracetamola je potrebna previdnost, saj je sočasno jemanje, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja, povezano s presnovno acidozo s povečano anionsko vrzeljo. (glejte poglavje 4.4)

### Vorikonazol

Poročali so, da flukloksacilin (induktor CYP450) znatno zmanjša koncentracije vorikonazola v plazmi. Če se sočasnemu dajanju flukloksacilina v kombinaciji z vorikonazolom ni mogoče izogniti, je treba spremljati morebitno izgubo učinkovitosti vorikonazola (npr. s terapevtskim spremljanjem koncentracij); morda bo treba povečati odmerek vorikonazola.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Po obstoječih podatkih pri človeku do danes ni znanih škodljivih učinkov penicilinov za nosečnost ali zdravje plodu/novorojenčka. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte tudi poglavje 5.3). Flukloksacilin se pri nosečnicah sme uporabljati le če možna korist upraviči tveganje za plod.

### Dojenje

Flukloksacilin se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Zdravilo Flukloksacilin Altamedics se lahko uporablja med dojenjem. Pri dojenčkih obstaja možnost vpliva na fiziološko črevesno floro in pojav driske, ter glivičnih okužb. Upoštevajte tudi možnost senzibilizacije.

### Plodnost

Podatki o vplivu flukloksacilina na plodnost pri ljudeh ali živalih niso na voljo.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Glede na obstoječe izkušnje flukloksacilin na splošno ne vpliva na sposobnost koncentracije in reakcijske sposobnosti. Ob pojavu neželenih učinkov, pa lahko pride do zmanjšanja reakcijskih sposobnosti in vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. To še posebej velja v primeru sočasne uporabe z alkoholom.

## **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki so navedeni glede na organske sisteme in pogostnost (vsi poročani neželeni učinki).

Navedba pogostnosti:

Zelo pogosti:  $\geq 1/10$

Pogosti:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Občasni:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$

Redki:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$

Zelo redki:  $< 1/10\ 000$

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Če ni drugače navedeno, je pogostnost neželenih učinkov pridobljena iz poročil uporabe po prihodu zdravil z učinkovino flukloksacilin na trg.

### Infekcijske in parazitske bolezni

Neznana: superinfekcije z rezistentnimi bakterijami in glivicami se lahko pojavijo pri dolgotrajni in ponavljajoči uporabi zdravila.

### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki: nevtropenija, agranulocitoza, granulocitopenija, alergijsko pogojena levkopenija z eozinofilijo, anemija, trombocitopenija. Ti učinki so reverzibilni po prekinitev zdravljenja.

Hemolitična anemija.

### Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: anafilaktični šok (predvsem po parenteralni uporabi, vendar so ga opazili tudi pri peroralni uporabi) (glejte poglavje 4.9), angionevrotski edem. Ob pojavu preobčutljivostne reakcije je treba zdravljenje prekiniti.

### Presnovne in prehranske motnje

Občasni: izguba apetita.\*

Zelo redki: motnje v ravnovesju elektrolitov (hipernatriemija).

Izkušnje z zdravilom po začetku trženja: zelo redki primeri presnovne acidoze s povečano anionsko vrzeljo, če se flukloksacilin uporablja sočasno s paracetamolom, običajno v prisotnosti dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4).

Neznana pogostnost: hipokaliemija

### Psihiatrične motnje

Zelo redki: zmedenost.

### Bolezni živčevja

Občasni: glavobol\*, vrtoglavica\*.

Zelo redki: pri bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo lahko po aplikaciji i.v. injekcije visokih odmerkov flukloksacilina pride do nevroloških motenj s konvulzijami.

### Bolezni prebavil

Pogosti: manjše prebavne motnje\* (npr. navzea, bruhanje, driska).

Občasni: bolečine v trebuhu\*

Zelo redki: psevdomembranski enterokolitis. V primeru pojava psevdomembranskega enterokolitisa je potrebno zdravljenje s flukloksacilinom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (npr. metronidazol ali peroralno zdravljenje z vankomicinom).

### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: hepatitis in holestatska zlatenica (glej poglavje 4.4), spremembe v izvidih delovanja jeter (te so reverzibilne in izginejo po prekinitvi zdravljenja).

Hepatitis in holestatska zlatenica sta bolj pogosti pri starejših bolnikih in pri dolgotrajnem zdravljenju s flukloksacilinom. Hepatitis in zlatenica, pogojena z uporabo flukloksacilina, lahko nastopita tudi 2 meseca po prenehanju uporabe. Možen je večmesečni potek. V zelo redkih primerih lahko pride do pojava resnih hepatotoksičnih neželenih učinkov, poročali so tudi o smrti, predvsem pri bolnikih starejših od 50 let in pri bolnikih z resno osnovno boleznijo.

Obstajajo dokazi, da je tveganje za s flukloksacilinom povzročeno poškodbo jeter povečano pri osebah, ki so nosilci HLA-B\*5701 gena. Kljub močni povezavi pride do poškodbe jeter pri le 1 od 500-1000 nosilcev. Posledično je pozitivna napovedna vrednost pri testiranju HLA-B\*5701 gena za jetno poškodbo zelo nizka (0,12%) in se zato rutinsko testiranje za prisotnost tega gena ne priporoča.

### Bolezni kože in podkožja

Občasni: eksantem\*, urtikarija\*, pruritus in purpura\*.

Zelo redki: nodozni eritem, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.

Neznana pogostnost: AGEP – akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (glejte poglavje 4.4).

### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo redki: artralgija in mialgija, ki se včasih pojavita več kot 48 ur po začetku zdravljenja.

### Bolezni sečil

Zelo redki: intersticijski nefritis (reverzibilen, ko je zdravljenje prekinjeno). V primeru dolgotrajnega zdravljenja z visokimi odmerki flukloksacilina je priporočljivo spremljanje ledvične funkcije.

### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: bolečina in (trombo)flebitis pri intravenski aplikaciji.

Previdnost je potrebna pri injiciranju v predel komolca zaradi posebne anatomije vboda v veno.

Zelo redki: bolečina in otrdlina na mestu injiciranja pri intramuskularni aplikaciji.

Zelo redki: vročina, ki se včasih pojavi več kot 48 ur po začetku zdravljenja.

Pri nenamernem injiciranju/infundiranju zdravila Flukloksacilin Altamedics v arterijo lahko pride do zelo hudih poškodb tkiva na mestu aplikacije.

*\* Pogostnost teh neželenih učinkov je pridobljena iz kliničnih študij, ki vključujejo skupno približno 929 odraslih in pediatričnih bolnikov, ki so prejeli flukloksacilin.*

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Simptomi zastrupitve

Pri zelo velikih odmerkih lahko nastopijo gastrointestinalni simptomi, npr. navzea, bruhanje ali driska, ter motnje centralnega živčnega sistema. Drugi znaki prevelikega odmerjanja niso znani.

### Zdravljenje zastrupitve

Za zdravljenje prevelikega odmerjanja ni specifičnega antidota. Potrebna je ukinitiv zdravljenja z zdravilom Flukloksacilin Altamedics, morebitno izpiranje želodca, in simptomatsko zdravljenje. Flukloksacilin se ne dializira. Tekom hemodialize je razpolovni čas praktično nespremenjen.

### Zdravljenje šoka

Pri pojavu šoka je nujna takojšnja ukinitiv zdravila Flukloksacilin Altamedics in izvedba ustreznih nujnih ukrepov npr. aplikacija adrenalina, antihistaminika, glukokortikoidov, pod nadzorom zdravnika v skladu z najnovejšimi veljavnimi kliničnimi smernicami.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, betalaktamski antibiotiki, penicilini, antistafilokokni penicilini (za laktamaze beta odporni penicilini), oznaka ATC: J01CF05

### Mehanizem delovanja

Flukloksacilin je baktericidno delujoč izoksazolni penicilin odporen na penicilaze. Deluje na celično steno bakterij: flukloksacilin z vezavo na transpeptidaze zavira prečno vezavo v strukturi celičnih sten bakterij. Iz tega izhajajoča nestabilnost, vodi preko lize v celično smrt.

### Mehanizmi odpornosti

Odpornost na flukloksacilin lahko izhaja iz naslednjega mehanizma:

Na meticilin odporni stafilokoki proizvajajo dodaten penicilin vezavni protein (penicilin binding protein, PBP 2a, 2'), ki ima zmanjšano afiniteto za flukloksacilin in za vse druge beta-laktamske antibiotike.

### Mejne vrednosti

Testiranje občutljivosti na flukloksacilin se izvaja z uporabo oksacilina in standardne serije razredčitev. Opredeljene so bile naslednje minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) občutljivih in odpornih sevov:

Mejne vrednosti EUCAST (Evropski komite za določanje antimikrobne občutljivosti)

Vrsta	Občutljiva	Rezistentna
<i>Staphylococcus aureus in</i>	-	> 2 mg/l

<i>S. lugdunensis</i>		
<b>Stafilokoki, negativni na koagulazo razen <i>S. lugdunensis</i></b>	-	> 0,25 mg/l

#### Tveganje za poškodbo jeter

Obstajajo dokazi, da je tveganje za s flukloksacilinom povzročeno poškodbo jeter povečano pri osebah, ki so nosilci HLA-B\*5701 gena. Kljub močni povezavi pride do poškodbe jeter pri le 1 od 500-1000 nosilcev. Posledično je pozitivna napovedna vrednost pri testiranju HLA-B\*5701 gena za jetrno poškodbo zelo nizka (0,12%) in se zato rutinsko testiranje za prisotnost tega gena ne priporoča.

#### Spekter delovanja flukloksacilina

Razširjenost na meticilin odpornih sevov (angl. methicilin resistant *Staphylococcus aureus* MRSA) je časovno in krajevno različna. V Sloveniji je bil v letu 2013 odstotek MRSA med invazivnimi sevi manj kot 10%. Prevalenca pridobljene odpornosti v Nemčiji na podlagi podatkov spremljanja odpornosti (5 letni nacionalni projekti in študije do januarja 2016):

<b>Običajno občutljive vrste</b>
<b><i>Gram pozitivni aerobni mikroorganizmi</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv na meticilin)
<b>Vrste pri katerih lahko predstavlja pridobljena odpornost problem</b>
<b><i>Gram pozitivni aerobni mikroorganizmi</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>3</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>+</sup>
<b>Naravno odporne vrste</b>
<b><i>Gram pozitivni aerobni mikroorganizmi</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (odporen na meticilin)

<sup>+</sup> V vsaj enem območju v Nemčiji je odpornost več kot 50%.

<sup>3</sup> Na ambulantnem področju je stopnja odpornosti <10%.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Po intramuskularni aplikaciji 250 mg/500 mg flukloksacilina znaša maksimalna serumska koncentracija 10,5/16,5 µg/ml (30 oz. 60 minut po aplikaciji).

Maksimalne koncentracije po intravenski aplikaciji 500 mg/1 g /2 g flukloksacilina znašajo 44/130/244 µg/ml (po 10 in 15 minutah).

#### Porazdelitev

Flukloksacilin se veže na plazemske proteine v 92 - 96 % in dobro prehaja v tkiva. Učinkovina prehaja skozi placento in se izloča v materino mleko. Difuzija v likvor je tudi pri vnetih možganskih ovojnicah nezadovoljiva.

Popoln plazemski očistek: 122,5 +/- 12,5 ml/min

Ledvični očistek: 88,0 +/- 19,6 ml/min

Ekstraedvični očistek: 34,9 +/- 16,7 ml/min



Volumen porazdelitve: 8,16 +/- 1,30 l  
(po aplikaciji 1000 mg flukloksacilina i. v.)

#### Biotransformacija

4 – 10 % flukloksacilina se presnovi v telesu.

#### Izločanje

Izločanje poteka pretežno skozi ledvica (35 - 76 % v nespremenjeni obliki), vendar tudi preko žolča. Razpolovni čas je odvisen od koncentracije in načina aplikacije in znaša od 45 - 65 minut. Razpolovni čas je podaljšan pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco ter pri nedonošenčkih in novorojenčkih.

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Čas nad minimalno inhibitorno koncentracijo ( $T > MIC$ ) velja za glavno merilo učinkovitosti flukloksacilina.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Na osnovi študij toksičnosti po enkratnem peroralnem odmerjanju in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so ugotovili dobro prenašanje flukloksacilina.

Ni dokazov o mutagenem ali kancerogenem potencialu.

V študijah o embriotoksičnosti na podganah in miših niso ugotovili teratogenih učinkov flukloksacilina. Pri zelo velikih peroralnih odmerkih, ki za ljudi niso terapevtsko pomembni, je prišlo do embriotoksičnosti in odmiranja zarodkov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jih ni.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

#### Opozorilo

Zdravila, ki vsebujejo flukloksacilin, bi morali vedno aplicirati ločeno od drugih zdravil. Ringerjeva raztopina ni kompatibilna z zdravilom Flukloksacilin Altamedics.

Raztopine flukloksacilina za injiciranje/infundiranje se ne sme mešati z drugimi zdravili, saj bi lahko prišlo do zmanjšanja aktivnosti zaradi fizikalnih ali kemičnih inkompatibilnosti. Flukloksacilin je nekompatibilen s kolistin sulfometilnatrijem, gentamicinom, kanamicinom, polimiksin B-sulfatom in streptomycinom. Pri sočasni uporabi zdravil, ki vsebujejo eno teh učinkovin, kot tudi infuzijske raztopine, ki vsebujejo krvne pripravke, beljakovine, lipide in aminokislino, je potrebno ta zdravila aplicirati ločeno od flukloksacilina. Flukloksacilina se s temi zdravili ne sme mešati, niti raztapljati.

#### Kompatibilnost z drugimi infuzijskimi raztopinami

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

#### Kompatibilnost z drugimi antibiotiki/kemoterapevtiki

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila Flukloksacilin Altamedics ne smemo mešati z drugimi antibiotiki/kemoterapevtiki. Zato bi morali zdravilo Flukloksacilin Altamedics načeloma aplicirati ločeno od drugih antibiotikov/kemoterapevtikov.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

#### Rok uporabnosti po rekonstituciji

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino uporabiti takoj. Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, ste za rok uporabnosti in pogoje shranjevanje odgovorni sami.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

#### Pred rekonstitucijo

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila

#### Po rekonstituciji

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prašek je pakiran v vialo iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom iz klorobutila tipa I in aluminijasto zaporko s »flip-off« sistemom.

Škatle po 10 (1 x 10) vial praška za raztopino za injiciranje/infundiranje.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Priprava raztopin za parenteralno uporabo:

	i.v. injekcija	i.m. injekcija
	Voda za injekcije (ml)	
1 g viala	20	2,0
2 g viala	40	4,0

#### Opozorilo

- Z mikrobiološkega stališča je potrebno pripravljeno odmerje zdravila uporabiti takoj (glejte poglavje 6.3). V kolikor se pripravljena raztopina ne uporabi takoj, je uporabnik sam odgovoren za čas in pogoje shranjevanja.

- *Intravenska injekcija/infuzija:* Intravenska injekcija/infuzija naj poteka počasi. Poškodbam ven se lahko v veliki meri izognemo z uporabo izotonične raztopine (5 % raztopina: 1 g učinkovine raztopimo v 20 ml vode za injekcije ali 2 g učinkovine v 40 ml vode za injekcije). Možna je tudi uporaba hipotoničnih raztopin, t.j. uporaba večje količine vode za injekcije, da se prašek raztopi.

- *Intramuskularna injekcija:* Pri pripravi intramuskularne injekcije lahko za topilo uporabimo tudi 1–2 % raztopino prokaina ali 0,5–1 % raztopino lidokaina.

- *Intravenska in intraartikularna uporaba:* Običajno zadostuje en odmerek 1 % raztopine zdravila Flukloksacilin Altamedics v fiziološki raztopini na dan.

Raztopine za injiciranje/infundiranje, ki vsebujejo flukloksacilin, lahko dodate naslednjim infuzijskim raztopinam:

- voda za injekcije
- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje
- 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze

Zdravilo Flukloksacilin Altamedics ima po redčenju videz bistre raztopine.

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Altamedics d.o.o.  
Ameriška ulica 2  
1000 Ljubljana  
Slovenija

**8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/11/01387/001-002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 12. 1. 2011  
Datum zadnjega podaljšanja: 9. 2. 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

21. 8. 2023