

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Flukloksacilin Kabi 250 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
Flukloksacilin Kabi 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
Flukloksacilin Kabi 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje  
Flukloksacilin Kabi 2000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 10 ml viala vsebuje 250 mg flukloksacilina (v obliki natrijevega flukloksacilinata).  
Ena 10 ml viala vsebuje 500 mg flukloksacilina (v obliki natrijevega flukloksacilinata).  
Ena 20 ml viala vsebuje 1000 mg flukloksacilina (v obliki natrijevega flukloksacilinata).  
Ena 50 ml viala vsebuje 2000 mg flukloksacilina (v obliki natrijevega flukloksacilinata).

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

##### Zdravilo Flukloksacilin Kabi 250 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala z 250 mg praška vsebuje približno 0,55 mmol natrija.

To zdravilo vsebuje približno 12,75 mg natrija na vialo, kar ustreza 0,6375 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

##### Zdravilo Flukloksacilin Kabi 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala s 500 mg praška vsebuje približno 1,1 mmol natrija.

To zdravilo vsebuje približno 25,5 mg natrija na vialo, kar ustreza 1,275 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

##### Zdravilo Flukloksacilin Kabi 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala s 1000 mg praška vsebuje približno 2,2 mmol natrija.

To zdravilo vsebuje približno 51 mg natrija na vialo, kar ustreza 2,55 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

##### Zdravilo Flukloksacilin Kabi 2000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Ena viala z 2000 mg praška vsebuje približno 4,4 mmol natrija.

To zdravilo vsebuje približno 102 mg natrija na vialo, kar ustreza 5,1 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Fin, bel ali skoraj bel, higroskopski, kristaliničen, sterilni prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Flukloksacilin Kabi je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb, ki jih povzročajo streptokoki, ki proizvajajo beta laktamaze, in občutljivi grampozitivni mikroorganizmi, kot so

streptokoki (glejte poglavje 4.2 in 5.1):

- okužbe kože in mehkih tkiv, kot so abscesi, celulitis, okužene opekline, impetigo,
- okužbe zgornjih dihal, kot so faringitis, tonzilitis, sinuzitis,
- okužbe spodnjih dihal, kot so pljučnica, bronhopnevmonija, pljučni absces,
- okužbe kosti in sklepov, kot so osteomielitis in artritis,
- endokarditis,
- profilaksa pri kardiovaskularnih operacijah (vstavev umetne srčne zaklopke, vstavev umetne žilne proteze) in ortopedskih operacijah (artoplastika, osteosinteza in artrotomija).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Odmerjanje je odvisno od bolnikove starosti, telesne mase in delovanja ledvic, pa tudi resnosti in vrste okužbe.

#### Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več

Skupni dnevni odmerek znaša 1 do 4 g. Apliciramo ga v treh ali štiri enakih odmerkih, ki jih injiciramo i.v. ali i.m..

V primeru hudih okužb: do 8 g na dan v 4 infuzijah (ki trajajo 20 do 30 minut). Enkratni odmerek v obliki bolusne injekcije ali infuzije ne sme presegati 2 g.

Največjega odmerka, ki znaša 12 g na dan, se ne sme prekoračiti.

*Pri kirurški profilaksi:* 2 g i.v. (v obliki bolusne injekcije ali z infuzijo) po začetku anestezije, kar ponavljamo vsakih 6 ur, in sicer 24 ur v primeru vaskularne ali ortopedske operacije in 48 ur v primeru operacije srca ali koronarnih arterij.

Na meticilin občutljivi *Staphylococcus aerius*. Endokarditis: 2 g flukloksacilina vsakih 6 ur, kar povečamo na 2 g vsake 4 ure pri bolnikih s telesno maso > 85 kg.

#### *Pediatrična populacija*

##### Otroci, mlajši od 12 let

Pri blagih do zmernih okužbah: 25 do 50 mg/kg/24 ur v treh ali štirih enakih odmerkih, ki jih injiciramo i.m. ali i.v..

V primeru hude okužbe: do 100 mg/kg/24 ur v treh ali štirih enakih odmerkih. Enkratni odmerek v obliki bolusne injekcije ali infuzije ne sme presegati 33 mg/kg.

Na meticilin občutljivi *Staphylococcus aerius*. Endokarditis: 200 mg/kg/24 ur flukloksacilina v treh do štirih enakih odmerkih.

##### Nedonošeni novorojenčki, novorojenčki, dojenčki in majhni otroci

Flukloksacilin lahko pri nedonošenih novorojenčkih in novorojenčkih povzroči kernikterus, zato je treba pred njegovo uporabo natančno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem (glejte poglavje 4.4).

Običajni odmerek pri nedonošenih novorojenčkih, novorojenčkih, kot tudi pri dojenčkih in majhnih otrocih je 25 do 50 mg/kg/24 ur v treh ali štirih enakih odmerkih. Dnevni odmerek lahko povečamo na

največ 100 mg/kg/24 ur.

#### Nenormalno delovanje ledvic

Pri bolnikih z ledvično insuficienco je izločanje flukloksacilina upočasnjeno. Vseeno pa je treba v primeru hude ledvične insuficiencie (očistek kreatinina < 10 ml/min) razmisliti o zmanjšanju odmerka ali podaljšanju intervala med odmerki. Največji priporočeni odmerek pri odraslih je 1 g vsakih 8 do 12 ur (pri bolnikih z anurijo je največji odmerek 1 g vsakih 12 ur).

Zdravilo Flukloksacilin Kabi se ne izloči znatno med dializo, zato dodatni odmerki med dializo ali po njej niso potrebni.

#### Okvara jeter

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter odmerka ni treba zmanjšati.

#### Intrapleuralna in intraartikularna uporaba

Običajni odmerek je 250 mg do 500 mg enkrat na dan.

#### Način uporabe

Parenteralno zdravljenje je indicirano, če peroralno zdravljenje ni mogoče ali ni primerno, na primer v primeru hude driske ali bruhanja, ter še zlasti za nujno zdravljenje hudih okužb.

Poti uporabe zdravila Flukloksacilin Kabi 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje in zdravila Flukloksacilin Kabi 2000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje: intravenska, intramuskularna uporaba.

Poti uporabe zdravila Flukloksacilin Kabi 250 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje in zdravila Flukloksacilin Kabi 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje: intramuskularna, intravenska, intrapleuralna in intraartikularna uporaba.

Intravensko injiciranje/infundiranje mora potekati počasi.

Za navodila glede priprave raztopine glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Flukloksacilina ne smemo dajati bolnikom z anamnezo preobčutljivosti na betalaktamske antibiotike (npr. penicilini, cefalosporini).
- Flukloksacilin je kontraindiciran pri bolnikih, pri katerih je flukloksacilin v preteklosti povzročil zlatenico/moteno delovanje jeter.
- Flukloksacilin ni primeren za okularno ali subkonjunktivalno uporabo.
- Flukloksacilin ni primeren za intratekalno injiciranje.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom zdravljenja s flukloksacilinom je treba natančno poizvedeti, ali je imel bolnik v preteklosti preobčutljivostno reakcijo na betalaktamske antibiotike. Pogosto so poročali o navzkrižni preobčutljivosti med penicilini in cefalosporini.

Poročali so o resnih in občasno smrtnih preobčutljivostnih reakcijah (anafilaksiji) pri bolnikih, ki so prejeli betalaktamske antibiotike. Čeprav se anafilaksija pojavi pogosteje po parenteralnem zdravljenju, se je pojavila tudi pri bolnikih, ki so se zdravili peroralno. Te reakcije se pogosteje pojavljajo pri posameznikih z anamnezo preobčutljivosti na betalaktame. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje s flukloksacilinom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Pri hudih

anafilaktoidnih reakcijah bo morda potrebno takojšnje nujno zdravljenje z adrenalinom. Lahko so potrebni tudi kisik, intravenski steroidi in sprostitev dihalnih poti, vključno z intubacijo.

Pojav vročinskega generaliziranega eritema, povezanega s pustulo, na začetku zdravljenja je lahko simptom akutne generalizirane eksantematozne pustuloze (AGEP - *acute generalised exanthematous pustulosis*) (glejte poglavje 4.8). V primeru ugotovljene AGEP je potrebno zdravljenje s flukloksacilinom prekiniti, kakršno koli nadaljnja uporaba flukloksacilina pa je kontraindicirana.

Flukloksacilin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znaki motenega delovanja jeter, bolnikih, starih 50 let in več, ter bolnikih z resno osnovno boleznijo. Pri teh bolnikih so lahko učinki na jetra resni, v izjemno redkih primerih pa so poročali o smrti (glejte poglavje 4.8).

Raztopin flukloksacilina, ki so bile rekonstituirane z lokalnimi anestetiki (lidokain), ne smemo dajati intravensko (glejte poglavje 6.6).

V primeru okvare ledvic je treba odmerjanje prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Pri uporabi flukloksacilina pri novorojenčkih je nujna posebna previdnost zaradi tveganja za pojav hiperbilirubinemije. Študije so pokazale, da lahko flukloksacilin po paranternalnem dajanju velikih odmerkov izpodrine bilirubin iz vezavnih mest na plazemskih beljakovinah, zaradi česar se lahko pri dojenčkih z zlatenico pojavi predispozicija za kernikterus. Poleg tega je pri novorojenčkih nujna posebna previdnost, ker lahko pride do visokih serumskih koncentracij flukloksacilina zaradi zmanjšane hitrosti izločanja preko ledvic.

Med dolgotrajnim zdravljenjem (npr. osteomielitis, endokarditis) je treba redno kontrolirati krvno sliko ter spremljati delovanja jeter in ledvic.

Med jemanjem antibiotikov se lahko pojavi psevdomembranski kolitis. Če se pojavi psevdomembranski kolitis, je treba zdravljenje s flukloksacilinom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje, kot na primer peroralno zdravljenje z vankomicinom.

Dolgotrajno zdravljenje lahko včasih povzroči razrast neobčutljivih mikroorganizmov.

Pri sočasni uporabi flukloksacilina in paracetamola je potrebna previdnost zaradi povečanega tveganja za pojav presnovne acidoze s povečano anionsko vrzeljo (HAGMA - high anion gap metabolic acidosis). Veliko tveganje za pojav HAGMA obstaja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali sepso ter podhranjenih bolnikih, še zlasti če se uporabljajo največji dnevni odmerki paracetamola.

Po sočasnem dajanju flukloksacilina in paracetamola je priporočeno natančno spremljanje, da bi ugotovili pojav motenj kislinsko-bazičnega ravnovesja, t.j. HAGMA, kar vključuje tudi iskanje 5-oksoprolina v urinu.

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

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih s haplotipom HLA-B \* 5701 zaradi poškodb jeter, ki jih povzroči zdravilo, saj se pogostnost teh bolezni trenutno povečuje pri bolnikih, okuženih s HIV, pri katerih lahko obstaja tudi večje tveganje za izpostavljenost flukloksacilinu (glejte poglavje 5.1).

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).

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

Probenecid, fenilbutazon, oksifenbutazon, acetilsalicilna kislina, indometacin in sulfpirazon zmanjšajo ledvično tubularno izločanje flukloksacilina. Sočasna uporaba s probenocidom upočasni izločanje flukloksacilina preko ledvic.

Bakteriostatična zdravila (kloramfenikol, eritromicini in tetraciklini) lahko vplivajo na baktericidno delovanje flukloksacilina.

Flukloksacilin lahko zmanjša izločanje metotreksata (povečano tveganje za toksičnost).

Pri sočasni uporabi flukloksacilina in paracetamola je potrebna previdnost, saj je bilo sočasno jemanje povezano s presnovno acidozo s povečano anionsko vrzeljo, še posebej pri bolnikih, pri katerih so prisotni dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

Flukloksacilin lahko vpliva na rezultat Guthriejevega testa (lažno pozitiven rezultat). Vzorce krvi je potrebno odvzeti pred uporabo flukloksacilina.

Penicilini lahko povzročijo lažno pozitivne rezultate direktnega antiglobulinskega testa (Coombsovega testa), lažno visoke vrednosti za glukozo v urinu pri testu z bakrovim(II) sulfatom in lažno visoke vrednosti za beljakovine v urinu, ne vplivajo pa na encimske teste glukoze (npr. Clinistix) in teste z bromofenolno modro (npr. Multistix ali Albustix).

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

O uporabi flukloksacilina pri nosečnicah je na voljo malo podatkov. Študije na živalih niso pokazale nobenih teratogenih učinkov flukloksacilina. Flukloksacilin se sme med nosečnostjo uporabljati le, če možne koristi odtehtajo možna tveganja, povezana z zdravljenjem.

##### Dojenje

Flukloksacilin se lahko uporablja med dojenjem. V materinem mleku je mogoče najti penicilin v majhnih količinah, kar lahko pri dojenem novorojenčku povzroči preobčutljivostne reakcije (npr. izpuščaj zaradi zdravila) ali akutne spremembe v novorojenčkovi črevesni flori in posledično drisko.

##### Plodnost

Na voljo ni nobenih podatkov o plodnosti pri človeku, toda razpoložljivi podatki o plodnosti pri živalih ne kažejo nobenih tveganj.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Ni znano.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

pogosti ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

občasni ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

zelo redki ( $< 1/10.000$ )

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Če ni navedeno drugače, je bila pogostnost neželenih učinkov ocenjena na podlagi poročil, zbranih v 30-letnem obdobju trženja.

Organski sistem	Pogostnost					
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					nevtropenija (vključno z agranulocitozo) <sup>1</sup> , trombocitopenija <sup>1</sup> , eozinofilija, hemolitična anemija	
Bolezni imunskega sistema					anafilaktični šok (razen pri peroralni uporabi) (glejte poglavje 4.4), angionevrotični edem <sup>2</sup>	
Presnovne in prehranske motnje					presnovna acidoza s povečano anionsko vrzeljo <sup>9</sup>	hipokaliemija
Bolezni živčevja					Pri bolnikih z ledvično odpovedjo se lahko pri i.v. injiciranju velikih odmerkov pojavijo nevrološke motnje s konvulzijami.	
Bolezni prebavil		blage prebavne motnje <sup>3</sup>			Pseudo-membranski kolitis <sup>4</sup>	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					hepatitis, holestatska zlatenica (glejte poglavje 4.4) <sup>5</sup> , spremembe v rezultatih laboratorijskih izvidih delovanja jeter <sup>6</sup>	
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj, urtikarija, purpura <sup>3</sup>		multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	akutna generalizirana eksantematозна pustuloza (glejte poglavje 4.4)

Organski sistem	Pogostnost					
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva					artralgija <sup>7</sup> , mialgija <sup>7</sup>	
Bolezni sečil					intersticijski nefritis <sup>8</sup>	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					Povišana telesna temperatura se včasih pojavi več kot 48 ur po začetku zdravljenja.	flebitis

<sup>1</sup> Ti učinki so reverzibilni po koncu zdravljenja.

<sup>2</sup> Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je potrebno zdravljenje prekiniti.

<sup>3</sup> Incidenca teh neželenih dogodkov je pridobljena iz kliničnih študij, v katerih je bilo skupno vključenih 929 odraslih in pediatričnih bolnikov, ki so jemali flukloksacilin.

<sup>4</sup> Če se pojavi psevdomembranski kolitis, je treba zdravljenje s flukloksacilinom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje, npr. peoralno zdravljenje z vankomicinom.

<sup>5</sup> Hepatitis in holestatska zlatenica se lahko pojavita do dva meseca po končanem zdravljenju. V nekaterih primerih je bil potek bolezni upočasnen in je trajal več mesecev. Neželeni učinki na jetra so lahko resni in v redkih primerih so poročali o smrti. O smrti so najpogosteje poročali pri bolnikih starejših od 50 let in bolnikih z resno osnovno boleznijo. Obstajajo dokazi, da je tveganje za poškodbe jeter, ki jih povzroči flukloksacilin, večje pri posameznikih, ki so nosilci alela HLA-B\*5701. Kljub tej močni povezavi pa se poškodbe jeter pojavijo le pri 1 izmed 500 - 1.000 nosilcev. Posledično je pozitivna napovedna vrednost testa za alel HLA-B\*5701 za poškodbe jeter zelo nizka (0,12 %) in rutinsko presejanje za prisotnost tega alela se ne priporoča.

<sup>6</sup> Reverzibilne po koncu zdravljenja.

<sup>7</sup> Včasih se pojavi več kot 48 ur po začetku zdravljenja.

<sup>8</sup> Reverzibilen po koncu zdravljenja.

<sup>9</sup> Izkušnje v obdobju trženja: zelo redki primeri presnovne acidoze s povečano anionsko vrzeljo, če se flukloksacilin uporablja sočasno s paracetamolom, običajno ob prisotnosti dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4).

#### 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**

Pojavijo se lahko prebavni simptomi, kot so slabost, bruhanje ali driska, ki lahko vodijo do motenj ravnovesja tekočin in elektrolitov in jih je treba zdraviti simptomatsko.

V primeru nevroloških motenj s konvulzijami je simptomatsko zdravljenje nujno (rehidracija in diazepam).

Flukloksacilin se s hemodializo ne odstrani iz krvnega obtoka.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antistafilokokni penicilini (proti laktamazam beta odporni penicilini), oznaka ATC: J01CF05.

Flukloksacilin je polsintetični penicilin (betalaktamski antibiotik, izoksazolilpenicilin) z ozkim spektrom delovanja predvsem proti po Gramu pozitivnim mikroorganizmom, vključno s sevi, ki proizvajajo laktamaze.

#### Mehanizem delovanja

Flukloksacilin zavira enega ali več encimov (ki jih pogosto imenujemo beljakovine, ki vežejo penicilin, PBPs - *penicillin-binding proteins*) v biosintezni poti bakterijskega peptidoglikana, ki je ključen sestavni del celične stene bakterij. Zaviranje sinteze peptidoglikanov vodi do oslabljenih celičnih sten, čemur običajno sledi celična liza in smrt.

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Čas nad minimalno inhibitorno koncentracijo ( $T > \text{MIK}$ ) je najpomembnejši pokazatelj učinkovitosti flukloksacilina.

#### Mehanizmi odpornosti

Odpornost na izoksazolilpeniciline (t.i. metecilinsko odpornost) povzročajo bakterije, ki proizvajajo spremenjene beljakovine, ki vežejo penicilin. V betalaktamski skupini se lahko pojavi navzkrižna odpornost med drugimi penicilini in cefalosporini. Na metecilin odporni stafilokoki imajo običajno majhno občutljivost na vse betalaktamske antibiotike.

#### Protimikrobno delovanje

Flukloksacilin deluje proti beta laktamaza pozitivnim in negativnim sevom *Staphylococcus aureus* in drugim aerobnim po Gramu pozitivnim kokom, z izjemo *Enterococcus faecalis*. Po Gramu negativni bacili ali anaerobi so srednje do povsem odporni. Entrobakterije in na metecilin odporni stafilokoki so povsem odporni na flukloksacilin.

#### Mejne vrednosti

Mejne vrednosti po EUCAST, verzija 10.0, veljavna od 01. 01. 2020, so:

Mikroorganizmi	MIK (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	Opomba <sup>1)</sup>
<i>Streptococcus</i> spp. (skupina A, C in G)	Opomba <sup>2)</sup>
<sup>1)</sup> Večina stafilokokov proizvaja penicilinaze in nekateri so odporni na metecilin. Zaradi obeh mehanizmov so odporni na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, piperacilin in tikarcilin. Stafilokoke, za katere test pokaže občutljivost za benzilpenicilin in cefoksitin, se lahko poroča kot dovzetne za vse peniciline. Stafilokoki, za katere test pokaže odpornost na benzilpenicilin, a občutljivost za cefoksitin, so občutljivi na kombinacije zaviralcev beta laktamaz, izoksazolilpeniciline (oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin in flukloksacilin) in nafcilin. Pri peroralni uporabi zdravil je treba paziti, da na mestu okužbe dosežemo zadostno	



izpostavljenost. Stafilokoki, za katere test pokaže odpornost na cefoksitin, so odporni na vse peniciline.

<sup>2)</sup> Na občutljivost streptokokov skupin A, B, C in G na penicilin vpliva na občutljivost na benzilpenicilin, z izjemo fenoksimetilpenicilina in izoksazolilpenicilinov pri streptokokih skupine B.

### Tveganje za poškodbe jeter

Obstajajo dokazi, da je tveganje za poškodbe jeter, ki jih povzroči flukloksacilin, večje pri posameznikih, ki so nosilci alela HLA-B\*5701. Kljub tej močni povezavi pa se poškodbe jeter pojavijo le pri 1 izmed 500 - 1.000 nosilcev. Posledično je pozitivna napovedna vrednost testa za alel HLA-B\*5701 za poškodbe jeter zelo nizka (0,12 %) in rutinsko presejanje za prisotnost tega alela se ne priporoča.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po intramuskularnem injiciranju 500 mg flukloksacilina je največja plazemska koncentracija, ki znaša 16 µg/ml, dosežena po 30 minutah.

Pri 20-minutnem infundiranju 2 g flukloksacilina je plazemska koncentracija, dosežena po 15 minutah od začetka infundiranja, 244 µg/ml ± 34,7 µg/ml. Maksimalne plazemske koncentracije so odvisne od trajanja in hitrosti infundiranja.

### Porazdelitev

Vezava na beljakovine: stopnja vezave na serumske beljakovine je 95 %. Flukloksacilin dobro prehaja v večino tkiv.

Prehajanje možganske bariere: zgolj majhen delež flukloksacilina prehaja v cerebrospinalno tekočino pri posameznikih, ki nimajo vnetja možganskih ovojnic.

Prehajanje v materino mleko: flukloksacilin se v majhnih količinah izloča v materino mleko.

### Biotransformacija

Pri zdravih posameznikih se približno 10 % apliciranega flukloksacilina presnovi v penicilojsko kislino. Razpolovni čas flukloksacilina je okrog 53 minut.

### Izločanje

Izločanje poteka predvsem preko ledvic. 65 % peroralno apliciranega odmerka se izloči v nespremenjeni aktivni obliki z urinom v 8 urah. Majhen del apliciranega odmerka se izloči z žolčem. V primeru ledvične odpovedi je izločanje flukloksacilina upočasnjeno.

### *Pediatrična populacija*

Izločanje flukloksacilina je znatno počasnejše pri novorojenčkih v primerjavi z odraslimi. Pri novorojenčkih so poročali o razpolovnem času približno 4 ur in pol. Pri uporabi flukloksacilina pri novorojenčkih je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi enakih odmerkov se pri mlajših dojenčkih (< 6 mesecev) pojavijo večje plazemske koncentracije flukloksacilina kot pri starejših otrocih.

### *Bolniki z okvaro ledvic*

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se razpolovni čas flukloksacilina podaljša na 135 – 173 min. V primeru hude okvare (očistek kreatinina < 10 ml/min) je treba odmerjanje prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

### *Bolniki z okvaro jeter*

Bolezni jeter verjetno ne vplivajo na farmakokinetiko flukloksacilina, ker se ta antibiotik izloči predvsem preko ledvic.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Ni drugih predkliničnih podatkov, ki bi bili pomembni za zdravnika, ki predpisuje zdravilo, razen tistih, ki so že navedeni v drugih delih povzetka glavnih značilnosti zdravila.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jih ni.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Flukloksacilina ne smemo mešati s krvnimi pripravki ali drugimi tekočinami, ki vsebujejo beljakovine (npr. beljakovinski hidrolizati) ali intravenskimi emulzijami lipidov.

Če je flukloksacilin predpisan sočasno z aminoglikozidi, se teh dveh antibiotikov ne sme mešati v isti injekcijski brizgi, vsebniku z intravensko tekočino ali infuzijskem setu; lahko nastane oborina.

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

Rok uporabnosti zdravila v originalni ovojnini pred odprtjem:

2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju:

Zdravilo je treba uporabiti takoj po prvem odprtju.

Rok uporabnosti po rekonstituciji:

Zdravilo je treba uporabiti takoj po rekonstituciji.

Kemijska in fizikalna stabilnost rekonstituiranega ali razredčenega zdravila sta bili dokazani za 2 uri pri 20 - 25 °C in 24 ur pri 2 - 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če se ga ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, pri čemer čas shranjevanja ne sme biti daljši od zgoraj navedenega časa kemijske in fizikalne stabilnosti raztopine pred uporabo.

Za rekonstitucijo zdravila Flukloksacilin Kabi prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje glejte poglavje 6.6.

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

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite.

Za to zdravilo niso potrebni posebni pogoji za shranjevanje.

Za pogoje shranjevanja odprtega/rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Flukloksacilin Kabi 250 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje in Flukloksacilin Kabi 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje:  
10 ml viala iz stekla tipa II, zaprta s halobutilno zaporko in rumenim (250 mg) ali zelenim (500 mg) aluminijastim/plastičnim snemnim pokrovčkom.

Flukloksacilin Kabi 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje:  
20 ml viala iz stekla tipa II, zaprta s halobutilno zaporko in modrim aluminijastim/plastičnim snemnim pokrovčkom.

Flukloksacilin Kabi 2000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje:  
50 ml viala iz stekla tipa II, zaprta s halobutilno zaporko in rdečim aluminijastim/plastičnim snemnim pokrovčkom.

### Velikosti pakiranja:

250 mg in 500 mg: 10 ml viala v pakiranju po 10 ali 50.

1000 mg: 20 ml viala v pakiranju po 10 ali 50.

2000 mg: 50 ml viala v pakiranju po 10 ali 50.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo uporabite takoj po odprtju in le, če je vsebnik nepoškodovan. Samo za enkratno uporabo. Zdravila ne uporabite, če je viala poškodovana ali zlomljena.

Za rekonstitucijo lahko zdravilo Flukloksacilin Kabi 250 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje in zdravilo Flukloksacilin Kabi 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje dodamo naslednjim raztopinam za infundiranje:

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

Za rekonstitucijo lahko zdravilo Flukloksacilin Kabi 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje in zdravilo Flukloksacilin Kabi 2000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje dodamo naslednjim raztopinam za infundiranje:

- voda za injekcije
- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida
- 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze
- 5 mg/ml (0,5 %) raztopina lidokainijevega klorida
- 10 mg/ml (1,0 %) raztopina lidokainijevega klorida

### Navodilo za rekonstitucijo

Pot uporabe	Jakost (mg)	Raztopine za infundiranje/topila	Volumen, ki ga je treba dodati (ml)	Približen razpoložljiv volumen na steklenico (ml)	Približna koncentracija flukloksalicina na steklenico (mg/ml)
-------------	-------------	----------------------------------	-------------------------------------	---	---

<b>intramuskularna</b>	250	voda za injekcije	1,5	1,6	155	
		0,9 % raztopina natrijevega klorida	1,5	1,7	145	
	0,5 % raztopina lidokainijevega klorida					
	500	voda za injekcije	2	2,2	225	
		0,9 % raztopina natrijevega klorida	2	2,3	215	
	0,5 % raztopina lidokainijevega klorida					
	1000	voda za injekcije	3	3,6	280	
		0,9 % raztopina natrijevega klorida				
		0,5 % raztopina lidokainijevega klorida	3	3,7	270	
	1,0 % raztopina lidokainijevega klorida					
	2000	voda za injekcije	4	5,2	385	
		0,9 % raztopina natrijevega klorida	4	5,3	375	
		0,5 % raztopina lidokainijevega klorida	4	5,4	370	
		1,0 % raztopina lidokainijevega klorida	4	5,2	385	
	<b>intravenska</b>	250	voda za injekcije	5	5,1	50
			0,9 % raztopina natrijevega klorida			
5 % raztopina glukoze						
500		voda za injekcije	10	10,3	50	
		0,9 % raztopina natrijevega klorida				
		5 % raztopina glukoze				
1000		voda za injekcije	20	21	45	
		0,9 % raztopina natrijevega klorida	20	20,5	50	
		5 % raztopina glukoze				
2000		voda za injekcije	40	41	50	
		0,9 % raztopina natrijevega klorida				
		5 % raztopina glukoze				
<b>intraplevralna</b>	250	voda za injekcije	5	5,1	50	

		0,9 % raztopina natrijevega klorida	10	10,2	25		
		voda za injekcije					
	500		0,9 % raztopina natrijevega klorida	5	5,4	95	
			voda za injekcije				
		500		0,9 % raztopina natrijevega klorida	10	10,3	50
				voda za injekcije			
<b>intraartikularna</b>	250	voda za injekcije	5	5,1	50		
		0,9 % raztopina natrijevega klorida					
	500		voda za injekcije	5	5,4	95	
			0,9 % raztopina natrijevega klorida				

Zdravilo Flukloksacilin Kabi 250 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje in zdravilo Flukloksacilin Kabi 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Rekonstituirano raztopino lahko redčimo z:

- vodo za injekcije
- 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida
- 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze

Zdravilo Flukloksacilin Kabi 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje in zdravilo Flukloksacilin Kabi 2000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Rekonstituirano raztopino lahko redčimo z:

- vodo za injekcije
- 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida
- 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze
- 5 mg/ml (0,5 %) raztopino lidokainijevega klorida

Kompatibilnost flukloksacilina z drugimi raztopinami, razen tistih, navedenih zgoraj ali v poglavju 6.2, ni znana.

Rekonstituirano raztopino je treba vizualno pregledati. Če je motna ali pa so v njej prisotni delci ali oborina, je ne smemo uporabiti.

Če je po rekonstituciji vidna oborina, raztopino dobro pretresite.

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

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener-Strasse 1, Hesse  
61352 Bad Homburg  
Nemčija

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02783/001-008

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

Datum prve odobritve: 23. 12. 2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

1. 5. 2023