GlaxoSmithKline SmithKline Beecham Pharma GlaxoWellcome

Staphylex®

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Staphylex® 250 mg Kapseln
Staphylex® 500 mg Kapseln
Staphylex® Injektion 250 mg
Trockensubstanz
Staphylex® Injektion 500 mg
Trockensubstanz
Staphylex® Injektion 1 g
Trockensubstanz
Staphylex® Infusion 2 g
Trockensubstanz

Wirkstoff: Flucloxacillin-Natrium

Staphylex® Trockensaft
5 g Wirkstoff; Trockensubstanz

Wirkstoff: Flucloxacillin-Magnesium

2. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Antibiotika/Chemotherapeutika (Penicillinase-festes Penicillin)

3.2 Bestandteile nach der Art und arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge

– arzneilich wirksame Bestandteile

Staphylex 250 mg Kapseln

1 Kapsel enthält 272 mg Flucloxacillin-Natrium 1 H_2O, entsprechend 250 mg Flucloxacillin

Staphylex 500 mg Kapseln

1 Kapsel enthält 544 mg Flucloxacillin-Natrium 1 H_2O, entsprechend 500 mg Flucloxacillin

Staphylex Injektion 250 mg, Trockensubstanz

1 Injektionsflasche enthält in 272 mg Trockensubstanz 272 mg Flucloxacillin-Natrium 1 H_2O, entsprechend 250 mg Flucloxacillin

Staphylex Injektion 500 mg, Trockensubstanz

1 Injektionsflasche enthält in 544 mg Trockensubstanz 544 mg Flucoxacillin-Natrium 1 H_2O, entsprechend 500 mg Flucloxacillin

Staphylex Injektion 1 g, Trockensubstanz

1 Injektionsflasche enthält in 1,088 g Trockensubstanz 1,088 g Flucloxacillin-Natrium 1 H_2O, entsprechend 1 g Flucloxacillin

Staphylex Infusion 2 g, Trockensubstanz

1 Infusionsflasche enthält in 2,176 g Trockensubstanz 2,176 g Flucloxacillin-Natrium 1 H_2O, entsprechend 2 g Flucloxacillin

Die 1 g Flucloxacillin entsprechende Menge Flucloxacillin-Natrium 1 H_2O enthält 2,2 mmol Natrium.

Staphylex Trockensaft, 5 g Wirkstoff; Trockensubstanz

1 Flasche (zur Zubereitung von 100 ml Saft) enthält in 61,524 g Trockensubstanz 5,916 g Flucloxacillin-Magnesium 8 H_2O, entsprechend 5 g Flucloxacillin.

Die 1 g Flucloxacillin entsprechende Menge Flucloxacillin-Magnesium 8 H_2O enthält 1 mmol Magnesium.

– andere Bestandteile

Staphylex 250 mg/- 500 mg Kapseln

Magnesiumstearat; Gelatine; Farbstoffe E 171, E 172.

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

Keine.

Staphylex Trockensaft, 5 g Wirkstoff; Trockensubstanz

Saccharin-Natrium; Xanthangummi; Natriumbenzoat; Saccharose; Citronensäure; Natriumcitrat; Aromastoffe.

4. Anwendungsgebiete

Akute und chronische Infektionen mit Flucloxacillin-empfindlichen Keimen (insbesondere Penicillinase-bildenden Staphylokokken) wie

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

5. Gegenanzeigen

Staphylex darf nicht angewendet werden bei erwiesener Überempfindlichkeit gegen Flucloxacillin und andere Penicilline. Eine Kreuzallergie mit anderen Betalaktam-Antibiotika (z. B. Cephalosporinen) tritt häufig auf. Bei Patienten mit Neigung zu Allergien ist eher mit allergischen Reaktionen zu rechnen. Vor Therapiebeginn sollte deshalb eine sorgfältige Anamneseerhebung hinsichtlich allergischer Reaktionen erfolgen.

Staphylex darf ebenfalls nicht angewendet werden bei Patienten, bei denen unter einer früheren Flucloxacillin-Therapie Leberfunktionsstörungen/Ikterus aufgetreten sind und sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit bestehenden Leberfunktionsstörungen.

Staphylex Injektion/Infusion darf nicht intraarteriell/intrathekal oder subkonjunktival angewendet werden.

Staphylex sollte bei Früh- oder Neugeborenen wegen der Gefahr einer Hyperbilirubinämie mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Studien haben gezeigt, dass nach parenteraler Gabe hoher Flucloxacillin-Dosen dieses das Bilirubin aus seinen Plasmaproteinbindungen verdrängt 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.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Flucloxacillin ist plazentagängig und tritt in geringem Maße in die Muttermilch über. Obwohl bisher keine fruchtschädigenden Wirkungen von Flucloxacillin bekannt geworden sind, sollte eine Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen.

Bei Anwendung von Flucloxacillin während der Stillzeit kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen beim Säugling kommen.

6. Nebenwirkungen

Gelegentlich können Überempfindlichkeitsreaktionen wie Exantheme, Erythema nodosum, Urtikaria, Pruritus, (angioneurotische) Ödeme und Arzneimittelfieber auftreten. Bestimmte Reaktionen (Fieber, Arthralgie, Myalgie) treten manchmal mehr als 48 Stunden nach Behandlungsbeginn auf. Selten wurde über Erythema multiforme berichtet. Vor allem nach parenteraler Verabreichung kann es in seltenen Fällen zu einem lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock kommen (siehe 12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel). Besonders gefährdet sind Patienten mit bekannter Penicillin-Überempfindlichkeit. Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Selten bis gelegentlich treten gastrointestinale Störungen in Form von Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfällen auf, die meist leichter Natur sind und häufig während, sonst nach Absetzen der Therapie rasch abklingen.

Auswirkungen auf das Blutbild können sich zeigen in Form einer Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Granulozytopenie oder einer allergisch bedingten Leukopenie mit Eosinophilie. Diese Erscheinungen treten gelegentlich auf und sind alle reversibel. In Einzelfällen wurde eine reversible Agranulozytose beobachtet.

Selten bis gelegentlich wurde eine leichte vorübergehende Erhöhung der AST und ALT beobachtet. Bei einer länger andauernden Behandlung ist es deshalb ratsam, in regelmäßigen Abständen die Leberwerte zu überprüfen. Wie bei anderen Penicillinen und Cephalosporinen wurde über Fälle von Hepatitis und cholestatischer Gelbsucht berichtet. Diese waren häufiger bei älteren Patienten oder bei längerer Anwendung und im Allgemeinen reversibel. Sie traten bis zu zwei Monate nach der Behandlung auf. In einigen Fällen war der Verlauf protrahiert und dauerte mehrere Monate. In extrem seltenen Fällen ist über letale Verläufe berichtet worden. Diese standen fast immer im Zusammenhang mit schweren Grunderkrankungen.

Die Nierenverträglichkeit ist gut. Die Auslösung einer meist subklinisch verlaufenden interstitiellen Nephritis wurde in seltenen Fällen beschrieben. Die Veränderungen klangen nach Absetzen von Flucloxacillin und Therapie wieder vollständig ab.

Selten kann es zu Elektrolytstörungen in Form einer Hypernatriämie (bei Staphylex Kapseln/Injektion/Infusion) bzw. Hypermagnesiämie (bei Staphylex Trockensaft) kommen.

Hoch dosiert oder bei stark eingeschränkter Nierenfunktion gegeben, werden in seltenen Fällen Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Schwindel und Krampfanfälle beobachtet.

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

Langfristige oder wiederholte Anwendung von Staphylex kann zu Superinfektionen mit resistenten Keimen oder Sprosspilzen führen. In Einzelfällen entwickelt sich unter Staphylextherapie eine pseudomembranöse Enterokolitis. Staphylex sollte dann abgesetzt und gegebenenfalls eine entsprechende Therapie (z. B. Vancomycin oral) eingeleitet werden.

Zusätzlich für Staphylex Injektion/Infusion:

Selten bis gelegentlich treten nach intramuskulärer Injektion Schmerzen und Induration an der Injektionsstelle auf. Nach intravenöser Applikation werden selten Schmerzen und (Thrombo-)Phlebitis beobachtet.

Eine versehentliche intraarterielle Injektion/Infusion von Staphylex kann zu schwersten Schäden im betroffenen Gewebsbezirk führen.

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

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Staphylex 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.

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid führt zu einer Erhöhung der Konzentration und Verlängerung der Verweildauer von Flucloxacillin im Serum und in der Galle. Eine kompetitive Ausscheidungshemmung ist auch durch andere Kombinationspartner wie Piperacillin möglich.

8. Warnhinweise

Staphylex Trockensaft enthält Natriumbenzoat, welches bei entsprechend veranlagten Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Reizungen an Haut, Augen und Schleimhäuten auslösen kann. Bei Neugeborenen besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Ikterus.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Staphylex Injektion/Infusion

Staphylex sollte nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, da die Gefahr von Aktivitätsverlusten oder physikalischen Inkompatibilitäten besteht.
Staphylex darf nicht mit Blutzubereitungen, eiweiß- oder lipidhaltigen sowie Aminosäure-haltigen Infusionslösungen gemischt oder darin gelöst werden.

Trägerlösungen zur Infusion siehe 11. Art und Dauer der Anwendung.

☐ *Dosierungsbeispiele:*

Staphylex 250 mg/- 500 mg Kapseln

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

Staphylex Trockensaft

– Säuglinge und Kleinkinder:

Gewicht des Kindes	*Standarddosierung*	*Entsprechende Menge Flucloxacillin pro kg KG*
7– 9 kg	3-mal täglich 2,5 ml	54–42 mg
10–12 kg	4-mal täglich 2,5 ml[1)]	50–42 mg
13–18 kg	3-mal täglich 5 ml	58–42 mg
19–24 kg	4-mal täglich 5 ml[1)]	53–42 mg

[1)] Die Gesamttagesdosis kann auch auf 3 Einzelgaben verteilt werden.

– Kinder ab 6 Jahre, Jugendliche und Erwachsene:

Falls ältere Kinder und Erwachsene auf die Einnahme von Flucloxacillin in Form eines Saftes angewiesen sind, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Altersstufe	*Standarddosierung*[1)]	*Entsprechende Gesamtmenge Flucloxacillin*
Kinder (6 bis 10 Jahre)	3-mal täglich 5–10 ml	0,75–1,5 g
Kinder (10 bis 14 Jahre)	3–4-mal täglich 10 ml	1,5–2 g
Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahre	3-mal täglich 20 ml	3 g

[1)] 1 ml Saft entspricht 50 mg Flucloxacillin.

Mit dem beiliegenden Doppel-Messlöffel lassen sich 5 ml (großer Löffel) und 2,5 ml (kleiner Löffel) abmessen, entsprechend 250 mg bzw. 125 mg Flucloxacillin.

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

Altersstufe	*Standarddosierung*				*Entsprechende Gesamtmenge Flucloxacillin*
	Injektionsflasche mit *250 mg* Flucloxacillin	Injektionsflasche mit *500 mg* Flucloxacillin	Injektionsflasche mit *1 g* Flucloxacillin	Infusionsflasche mit *2 g* Flucloxacillin	
Erwachsene und Jugendl. (ab 14 J.)		3-mal 2 täglich	3-mal 1 täglich	3–4-mal 1* täglich	3 g *(6–8 g = erhöhte Dosierung!)
Kinder (10–14 J.)	3–4-mal 2 täglich	3–4-mal 1 täglich			1,5–2 g
Kinder (6–10 J.)	3-mal 1–2 täglich				0,75–1,5 g
Kleinkinder Säuglinge Neu- und Frühgeborene	40–50 mg/kg Körpergewicht täglich, verteilt auf 3 Einzelgaben				

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahre:

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahre erhalten im Allgemeinen bei unkomplizierten bis mäßig schweren Infektionen eine Tagesdosis von 3 g Flucloxacillin, aufgeteilt in 3 gleich große Einzeldosen. Bei schweren lebensbedrohlichen Infektionen können 4 g und mehr täglich — in 3–4 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 1,5–2 g, im Alter von 6 bis 10 Jahren 0,75–1,5 g Flucloxacillin in 3–4 gleich großen Einzeldosen. Eine Erhöhung der Tagesdosis auf maximal 100 mg/kg KG ist ggf. möglich. Die i.m. Einzelgabe sollte 33 mg/kg KG nicht überschreiten.

Früh-, Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder:

Früh- und Neugeborene sowie Säuglinge und Kleinkinder erhalten im Allgemeinen 40–50 mg/kg KG täglich, aufgeteilt in 3 gleich große Einzeldosen. Eine Erhöhung der Tagesdosis auf maximal 100 mg/kg KG ist ggf. möglich.
Siehe Dosierungsbeispiele, Seite 2

□ *Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:*

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 18 ml/min) ist die Dosis dem Schweregrad der Funktionsstörung entsprechend zu vermindern und dem Körpergewicht des Patienten anzupassen:

Maximale Dosierung
(bei einem 70 kg schweren Menschen):

Glomeruläre Filtrationsrate ml/min	Plasma-Kreatinin mg/100 ml	Dosis g	Dosierungsintervall Std.
18	3,5	1,5	6
8	6,0	1,5	8
2	15,5	1,0	8
0,5	39,5	2,0	24

(nach Höffler)

Umrechnungsformel, bezogen auf das tatsächliche Körpergewicht (nach Höffler):

$$Y_{IST} = Y_{70} \times \frac{IST}{70}$$

Y_{IST} = errechnete Dosis bei niereninsuffizienten Patienten.

Y_{70} = Dosis für einen 70 kg schweren niereninsuffizienten Patienten (siehe Tabelle)

IST = Patientengewicht in kg

Flucloxacillin ist praktisch nicht dialysabel. Eine zusätzliche Gabe während bzw. nach der Dialyse ist deshalb nicht erforderlich.

11. Art und Dauer der Anwendung

□ *Art der Anwendung*

Staphylex 250 mg/- 500 mg Kapseln:

Staphylex Kapseln sind mit Flüssigkeit einzunehmen. Zur Verbesserung der Wirkstoffkonzentration im Blut sollten die Kapseln ca. 1 Stunde vor den Mahlzeiten eingenommen werden.

Staphylex Injektion 250 mg/- 500 mg/ - 1 g/- Infusion 2 g:

Lösungsanweisung für die parenterale Gabe:

Staphylex	i.v.	i.m.
	Wasser für Injektionszwecke (ml)	
250 Injektion	5	1,5
500 Injektion	10	1,5
1 g Injektion	20	2,0
2 g Infusion	40	—

Zu beachten:
- Die Lösung ist stets frisch zuzubereiten (zur Haltbarkeit der Lösungen siehe 15. Dauer der Haltbarkeit).
- 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 (die Flasche Staphylex Injektion 250 mg fasst 15 ml Lösung, die Flaschen für Staphylex Injektion 500 mg und 1 g fassen 25 ml Lösung, die Flasche für Staphylex Infusion 2 g fasst 50 ml Lösung).
- Intramuskuläre Injektion: Zur i.m.-Injektion kann als Lösungsmittel auch 1–2%ige Procain- oder 0,5–1%ige Lidocain-Lösung verwendet werden.
- Intrapleurale und intraartikuläre Gabe: Die einmal tägliche Applikation einer 1%igen Zubereitung von Staphylex in physiologischer Kochsalzlösung dürfte im Allgemeinen ausreichen.

Staphylex kann folgenden Infusionslösungen zugesetzt werden:
- Wasser für Injektionszwecke
- physiologische Kochsalzlösung
- 5%ige Glukose-Lösung
- 1/6 M Natriumlaktat-Lösung

Zu Unverträglichkeiten siehe 9. Wichtigste Inkompatibilitäten.

Staphylex Trockensaft:

Zubereitung des gebrauchsfertigen Saftes:
Flasche schütteln, um das Pulver zu lösen. Flasche bis ungefähr 1–2 cm unterhalb der Linie auf dem Etikett mit Leitungswasser auffüllen, verschließen und kräftig schütteln. Schaum absetzen lassen und Flasche mit Leitungswasser bis zur Linie auf dem Etikett auffüllen. Verschließen, nochmals schütteln und Schaum setzen lassen.
Der Saft sollte ca. 1 Stunde vor den Mahlzeiten eingenommen werden.
Flasche vor jeder Entnahme von Saft gut schütteln!

Diabetikerhinweis:
Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist der Zuckergehalt der Saftzubereitung zu beachten: In 1 Messlöffel Staphylex Trockensaft (= 5 ml Saft) sind 2,7 g Saccharose (entspricht 0,2 BE) enthalten.

Alle Darreichungsformen:
Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, Elektrolytstörungen anderer Genese sowie bei schwerer Herzinsuffizienz ist bei der Applikation von Staphylex auf den Natrium- bzw. Magnesiumgehalt zu achten. (Die 1 g Flucloxacillin entsprechende Menge Flucloxacillin-Na 1 H_2O enthält 2,2 mmol Na bzw. die 1 g Flucloxacillin entsprechende Menge Flucloxacillin-Mg 8 H_2O enthält 1 mmol Mg.)

□ *Dauer der Anwendung*

In der Regel sollte die Therapie nach Besserung der Symptome noch 3–4 Tage weitergeführt werden.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation

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

b) Therapie von Intoxikationen

Bei Überdosierung gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung erfolgt durch Absetzen des Medikamentes, eventuell ist eine Magenspülung sowie eine symptomatische Behandlung erforderlich. Flucloxacillin ist praktisch nicht dialysabel. Während der Hämodialyse bleibt die Halbwertszeit praktisch unverändert.

c) Schockbehandlung

Hier ist die vordringliche Maßnahme die äußerst vorsichtige und langsame intravenöse Adrenalin-Injektion: dazu 0,5 bis 1 ml der handelsüblichen Adrenalin-Lösung (1 : 1000) auf 10 bis 20 ml verdünnen und unter Puls- und Blutdruckkontrolle nach Bedarf milliliterweise langsam injizieren (cave: Herzrhythmusstörungen!), danach Antihistaminika i.v., dann hochdosiert Glukokortikoide i.v. (z. B. 250 bis 1000 mg Prednisolon oder ein anderes Präparat in äquivalenter Dosierung); bei Bedarf kann die Glukokortikoidgabe wiederholt werden. Die Dosierung von Adrenalin, Antihistaminika und Glukokortikoiden ist bei Kindern grundsätzlich dem Alter bzw. Körpergewicht entsprechend zu reduzieren; falls notwendig, Volumensubstitution; weitere Therapiemaßnahmen, wie Intubation, Sauerstoffbeatmung, Calciumgabe bei Bedarf einleiten.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Flucloxacillin ist ein bakterizid wirkendes Penicillinase-festes Isoxazolylpenicillin. Sein Angriffspunkt ist die bakterielle Zellwand: Flucloxacillin hemmt durch Bindung an die Transpeptidasen die Quervernetzung von Zellwandstrukturen. Die daraus resultierende Instabilität führt über die Lyse zum Zelltod.

Das Wirkungsspektrum umfasst grampositive Keime (außer Enterococcus faecalis), insbesondere Penicillinase-bildende Staphylokokken und gramnegative Kokken.

Flucloxacillin ist in der Regel gut wirksam bei Staphylococcus aureus und Staphylococcus epidermidis (Penicillinase-positive sowie -negative Stämme), Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Corynebacterium diphtheriae, Neisseria meningitidis, Bacillus anthracis und Bacillus subtilis sowie Clostridium spp.

Bei folgenden Erregern sollte die Empfindlichkeit überprüft werden: Streptococcus viridans, Haemophilus influenzae, Bordetella pertussis, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella septica und Brucella abortus.

Als resistent zu betrachten sind Enterokokken (Enterococcus faecalis) und gramnegative Bakterien wie Salmonella spp., Shigella spp., E. coli, Proteus spp., Klebsiella spp. und Pseudomonas spp. Eine Resistenzentwicklung vom Toleranztyp wurde bisher unter Flucloxacillin-Therapie nicht beobachtet.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Die akute Toxizität (LD_{50}) von Flucloxacillin nach oraler (Maus, Hund) und subkutaner Applikation (Maus) ist gering. Die LD_{50}-Werte (Maus) bei oraler Gabe liegen bei 3800 mg/kg KG. Chronische Toxizitätsuntersuchungen ergaben bei Hunden nach subkutaner Dauerapplikation von 100, 200, 500 mg/kg/Tag keinerlei biochemische, hämatologische oder histologische Veränderungen. Auch nach oraler Verabreichung von 200, 500, 2000 mg Flucloxacillin/kg/Tag bei Ratten konnten keine Nebenerscheinungen festgestellt werden.

Teratogenitätstests nach oraler und subkutaner Applikation (Ratte) ergaben keine teratogene Wirkung von Flucloxacillin. Tierexperimentell konnten keine mutagenen bzw. kanzerogenen Wirkungen festgestellt werden.

13.3 Pharmakokinetik

Orale Applikation

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

40 Minuten nach Applikation von 250 mg Flucloxacillin in Saftform werden Spitzenkonzentrationen von 11,1 µg/ml erreicht. Flucloxacillin wird zu 4–10 % im Organismus metabolisiert.

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 4–10 % im Organismus metabolisiert. Die Elimination erfolgt überwiegend renal (35–76 % in unveränderter Form), aber auch über die Galle.

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

Die Serum-Proteinbindung beträgt ca. 95 %.

Totale Plasmaclearance	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.)

13.4 Bioverfügbarkeit

Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe: ca. 50 %.

14. Sonstige Hinweise

Auswirkung auf Kraftfahrer und die Bedienung von Maschinen:
Über eine Einschränkung der Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen liegen bisher keine Hinweise vor.

Diabetikerhinweis:
Siehe 11. Art und Dauer der Anwendung (nur Staphylex Trockensaft).

15. Dauer der Haltbarkeit

Staphylex Kapseln
24 Monate

Staphylex Injektion/Infusion/Trockensaft
36 Monate

Nach Rekonstitution:
Staphylex Trockensaft
14 Tage im Kühlschrank.

Staphylex Injektions-/Infusionslösungen
24 Stunden bei Raumtemperatur.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Staphylex Kapseln
Nicht über +25 °C lagern!

Staphylex Injektion/Infusion
Entfällt.

Staphylex Trockensaft
Der zubereitete Saft ist im Kühlschrank aufzubewahren.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

☐ *orale Formen*

Staphylex 250 mg Kapseln
OP mit 20 [N 2] Kapseln

Staphylex 500 mg Kapseln
OP mit 10 [N 1], 20 [N 2] Kapseln
KP mit 100 Kapseln

Staphylex Trockensaft, 5 g Wirkstoff; Trockensubstanz
OP mit 1 Flasche Trockensubstanz zur Herstellung von 100 ml Saft [N 1]

☐ *parenterale Formen*

Staphylex Injektion 250 mg, Trockensubstanz
OP mit 10 [N 3] Flaschen Trockensubstanz

Staphylex Injektion 500 mg, Trockensubstanz
OP mit 10 [N 3] Flaschen Trockensubstanz

Staphylex Injektion 1 g, Trockensubstanz
OP mit 10 [N 3] Flaschen Trockensubstanz

Staphylex Infusion 2 g, Trockensubstanz
OP mit 5 [N 2] Flaschen Trockensubstanz

18. Stand der Information

Januar 2003

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
e-mail: produkt.info@gsk.com
http://www.glaxosmithkline.de

Mitvertrieb:
SmithKline Beecham Pharma
GmbH & Co. KG
80700 München

Glaxo Wellcome GmbH & Co.
23840 Bad Oldesloe

Für Staphylex Kapseln/Injektion:

Diese Arzneimittel sind nach den gesetzlichen Übergangsvorschriften im Verkehr. Die behördliche Prüfung auf pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist noch nicht abgeschlossen.

PAE 1508–09

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf