

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Flucloxacillin Fresenius Kabi 1 g
Flucloxacillin Fresenius Kabi 2 g
prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 1 g flukloxacilínu (vo forme sodnej soli flukloxacilínu).
Každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje 2 g flukloxacilínu (vo forme sodnej soli flukloxacilínu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Flucloxacillin Fresenius Kabi 1 g, prášok na injekčný/infúzny roztok

Každá injekčná liekovka s 1 g obsahuje približne 2,2 mmol sodíka.

Tento liek obsahuje približne 51 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,55 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Flucloxacillin Fresenius Kabi 2 g, prášok na injekčný/infúzny roztok

Každá injekčná liekovka s 2 g obsahuje približne 4,4 mmol sodíka.

Tento liek obsahuje približne 102 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 5,1 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok

Jemný, biely alebo takmer biely, hygroskopický, kryštalický, sterilný prášok na injekčný/infúzny roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Flucloxacillin Fresenius Kabi je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií vyvolaných stafylokokmi produkujúcimi betalaktamázy alebo inými citlivými gram-pozitívnymi organizmami, ako sú napríklad streptokoky (pozri časti 4.2 a 5.1):

- Infekcie kože a mäkkých tkanív ako sú abscesy, celulitída, infekcie popálenín, impetigo.
- Infekcie horných dýchacích ciest ako sú faryngitída, tonzilitída, sinusitída.
- Infekcie dolných dýchacích ciest ako sú pneumónia, bronchopneumónia, pľúcny absces.
- Infekcie kostí a kĺbov ako sú osteomyelitída a artritída.
- Endokarditída.
- Profylaxia v prípade kardiovaskulárneho chirurgického zákroku (chlopňové protézy, artériové protézy) a ortopedického zákroku (artroplastika, osteosyntéza a artrotómia).

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania týkajúce sa správneho používania antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie závisí od veku, telesnej hmotnosti a funkcie obličiek pacienta, ako aj od závažnosti a povahy infekcie.

Dospelí a dospelievajúci vo veku 12 rokov a starší

Celková denná dávka je 1 g až 4 g, ktorá sa podáva i.v. alebo i.m. injekciou rozdelená do troch až štyroch dávok.

V prípade závažných infekcií: Až do 8 g denne podávaných v štyroch infúziách (počas 20 až 30 minút). Žiadna z jednorazových bolusových injekcií alebo infúzií nemá prekročiť dávku 2 g.

Maximálna dávka 12 g denne sa nemá prekročiť.

Pri chirurgickej profylaxii: 2 g i.v. (bolus alebo infúzia) po navodení anestézie s opakovaním každých 6 hodín počas 24 hodín v prípade vaskulárneho a ortopedického zákroku a počas 48 hodín v prípade srdcového alebo koronárneho chirurgického zákroku.

Staphylococcus aureus citlivý na meticilín (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA). Endokarditída: 2 g flukloxacilínu každých 6 hodín so zvýšením na 2 g každé 4 hodiny u pacientov s telesnou hmotnosťou > 85 kg.

Pediatrická populácia

Deti vo veku menej ako 12 rokov

V prípade miernych až stredne závažných infekcií: 25 mg až 50 mg/kg/24 hodín, ktoré sa podávajú i.m. alebo i.v. injekciou rozdelené do troch až štyroch rovnakých dávok.

V prípade závažných infekcií: Až do 100 mg/kg/24 hodín rozdelených v troch až štyroch dávkach. Žiadna z jednorazových bolusových injekcií alebo infúzií nemá prekročiť dávku 33 mg/kg.

Staphylococcus aureus citlivý na meticilín (MSSA). Endokarditída: 200 mg/kg/24 hodín flukloxacilínu rozdelených do troch až štyroch dávok.

Predčasne narodené deti, novorodenci, dojčatá a batol'atá

V dôsledku možného navodenia jadrového iktaru sa má flukloxacilín u predčasne narodených detí a novorodencov používať iba po starostlivom zvážení prínosov a rizík (pozri časť 4.4).

Predčasne narodené deti a novorodenci rovnako, ako aj dojčatá a batol'atá sa zvyčajne liečia dávkou 25 mg až 50 mg/kg/24 hodín, rozdelenou do troch až štyroch rovnakých dávok. Denná dávka sa môže zvýšiť maximálne na 100 mg/kg/24 hodín.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s insuficienciou obličiek je exkrécia flukloxacilínu spomalená. V prítomnosti závažnej insuficiencie obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min) sa však má zvážiť zníženie dávky alebo predĺženie intervalu dávkovania. Maximálna odporúčaná dávka u dospelých je 1 g každých 8 až 12 hodín (u pacientov s anúriou je maximálne dávkovanie 1 g každých 12 hodín).

Flucloxacillin Fresenius Kabi sa vo významnej miere neodstraňuje dialýzou, a teda počas alebo po ukončení dialýzy nie je potrebné podať žiadne dodatočné dávky.

Porucha funkcie pečene

U pacientov so zníženou funkciou pečene nie je potrebné zníženie dávky.

Spôsob podávania

Parenterálna liečba je indikovaná v prípade, že podávanie perorálnou cestou je považované za nepraktické alebo nevhodné, ako napríklad v prípade silnej hnačky alebo vracania a obzvlášť na bezodkladnú liečbu závažnej infekcie.

Cesty podávania pre Flucloxacillin Fresenius Kabi 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok a Flucloxacillin Fresenius Kabi 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok: intravenózna, intramuskulárna.

Intravenózna injekcia/infúzia sa má podávať pomaly.

Pokyny na prípravu roztoku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Flukloxacilín sa nemá podávať pacientom s anamnézou precitlivenosti na betalaktámové antibiotiká (napr. penicilíny, cefalosporíny).
- Flukloxacilín je kontraindikovaný u pacientov s anamnézou predchádzajúcej žltacky/hepatálnej dysfunkcie súvisiacich s flukloxacilínom.
- Flukloxacilín nie je vhodný na okulárne alebo subkonjunktívne podanie.
- Flukloxacilín nie je vhodný na intratekálne podanie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím liečby flukloxacilínom sa má starostlivo odobrať anamnéza týkajúca sa predchádzajúcich reakcií z precitlivenosti na betalaktámy. Skrížená citlivosť medzi penicilínmi a cefalosporínmi je dostatočne zdokumentovaná.

U pacientov dostávajúcich betalaktámové antibiotiká sa hlásili závažné a zriedkavo fatálne reakcie z precitlivenosti (anafylaxia). Hoci sa anafylaxia vyskytuje častejšie po parenterálnej liečbe, vyskytla sa aj u pacientov užívajúcich perorálnu liečbu. Tieto reakcie sa s vyššou pravdepodobnosťou vyskytujú u osôb s anamnézou precitlivenosti na betalaktámy. Ak sa objaví alergická reakcia, liečba flukloxacilínom sa má ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Závažné anafylaktoidné reakcie si môžu vyžadovať okamžitú bezodkladnú liečbu adrenalínom. Môže byť tiež potrebné podávanie kyslíka, i.v. steroidov a zabezpečenie dýchacích ciest vrátane intubácie.

Výskyt horúčkovitého generalizovaného exantému sprevádzaného pustulou pri začatí liečby môže byť príznakom akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.8). V prípade diagnostikovania AGEP sa má liečba flukloxacilínom ukončiť a akékoľvek následné podávanie flukloxacilínu je kontraindikované.

Flukloxacilín sa má používať s opatnosťou u pacientov s preukázanou hepatálnou dysfunkciou, pacientov vo veku ≥ 50 rokov a pacientov so závažným primárnym ochorením. U týchto pacientov môžu byť hepatálne udalosti závažné a za extrémne zriedkavých okolností sa hlásili úmrtia (pozri časť 4.8).

Roztoky flukloxacilínu rekonštituované s lokálnymi anestetikami (lidokaín) sa nemajú podávať intravenózne (pozri časť 6.6).

Pri poruche funkcie obličiek sa má upraviť dávkovanie (pozri časť 4.2).

U novorodencov je nevyhnutná osobitná opatrnosť kvôli riziku hyperbilirubinémie. Štúdie preukázali, že pri parenterálnom podávaní vysokých dávok môže flukloxacilín vytesniť bilirubín z väzbových miest na plazmatických proteínoch a môže u novorodencov so žltackou predisponovať k jadrovému ikteru. Navyše, u novorodencov je nevyhnutná osobitná opatrnosť kvôli možnosti výskytu vysokých hladín flukloxacilínu v sére z dôvodu zníženej rýchlosti renálnej exkrécie.

Počas dlhodobej liečby (napr. osteomyelitída, endokarditída) sa odporúča pravidelné sledovanie krvného obrazu, funkcie pečene a obličiek.

Počas užívania antibiotík sa môže objaviť pseudomembránová kolitída. V prípade výskytu pseudomembránovej kolitídy sa má liečba flukloxacilínom ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou, ako napríklad perorálne podávanie vankomycínu.

Dlhodobé použitie môže príležitostne viesť k premnoženiu necitlivých organizmov.

Pri súbežnom podávaní flukloxacilínu spolu s paracetamolom sa odporúča opatrnosť kvôli zvýšenému riziku metabolickej acidózy s vysokým aniónovým deficitom (high anion gap metabolic acidosis, HAGMA). Vysoké riziko HAGMA je obzvlášť u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, sepsou alebo podvýživou, predovšetkým ak sa používajú maximálne denné dávky paracetamolu.

Po súbežnom podaní flukloxacilínu a paracetamolu sa odporúča starostlivé sledovanie s cieľom detekcie výskytu acidobázických porúch, konkrétne HAGMA, ktorá zahŕňa stanovenie 5-oxoprolínu v moči.

Ak liečba flukloxacilínom pokračuje aj po ukončení liečby paracetamolom, odporúča sa uistiť, že nie sú prítomné signály HAGMA, keďže existuje možnosť, že by flukloxacilín udržiaval klinický obraz HAGMA (pozri časť 4.5).

Osobitná opatrnosť sa odporúča u pacientov s haplotypom HLA-B*5701 v súvislosti poškodením pečene vyvolaným liečivom; v súčasnosti sa frekvencia výskytu týchto porúch zvyšuje u pacientov s infekciou HIV, u ktorých môže byť tiež zvýšené riziko expozície flukloxacilínu (pozri časť 5.1).

Pri používaní flukloxacilínu, najmä vo vysokých dávkach, sa môže objaviť hypokaliémia (potenciálne ohrozujúca život). Hypokaliémia spôsobená flukloxacilínom môže byť rezistentná voči suplementácii draslíka. Počas liečby vyššími dávkami flukloxacilínu sa odporúčajú pravidelné merania hladín draslíka. Pozornosť voči tomuto riziku je opodstatnená aj v prípade kombinácie flukloxacilínu s diuretikami vyvolávajúcimi hypokaliémiu, alebo ak sa vyskytujú iné rizikové faktory pre vznik hypokaliémie (napr. podvýživa, renálna tubulárna dysfunkcia).

4.5 Liekové a iné interakcie

Probenecid, fenylobutazón, oxyfenbutazón, kyselina acetylsalicylová, indometacín a sulfínpyrazón znižujú renálnu tubulárnu sekréciu flukloxacilínu. Súbežné podávanie probenecidu spomaľuje renálnu exkréciu flukloxacilínu.

Bakteriostatické liečivá (chloramfenikol, erytromycín a tetracyklíny) môžu interferovať s baktericídnym účinkom flukloxacilínu.

Pri metotrexáte spolu s flukloxacilínom môže dôjsť k zníženej exkrécii (zvýšené riziko toxicity).

Pri súbežnom použití flukloxacilínu s paracetamolom sa má postupovať s opatrnosťou, keďže takéto súbežné užívanie sa spája s metabolickou acidózou s vysokým aniónovým deficitom, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

Flukloxacilín môže ovplyvniť výsledok Guthrieho testu (falošne pozitívny výsledok). Krvné vzorky sa majú odobrať pred podaním flukloxacilínu.

Penicilíny môžu zapríčiniť falošne pozitívne výsledky priameho antiglobulínového (Coombsovho) testu, falošne vysoké koncentrácie glukózy v moči pri teste so síranom meďnatým a falošne vysoké koncentrácie proteínov v moči, enzymatický test na glukózu (napr. Clinistix) a testy s brómfenolovou modrou (napr. Multistix alebo Albustix) nie sú ovplyvnené.

Bolo hlásené, že flukloxacilín (induktor CYP450) významne znižuje plazmatické koncentrácie vorikonazolu. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu flukloxacilínu s vorikonazolom, monitorujte možnú stratu účinnosti vorikonazolu (napr. terapeutickým monitorovaním hladín liečiva); prípadne môže byť potrebné zvýšiť dávku vorikonazolu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú obmedzené informácie o použití flukloxacilínu počas tehotenstva. Štúdie na zvieratách s flukloxacilínom nepreukázali žiadne teratogénne účinky. Flukloxacilín sa má používať počas gravidity iba v prípade, keď možné prínosy prevážia možné riziká súvisiace s liečbou.

Dojčenie

Flukloxacilín sa môže podávať počas obdobia laktácie. Stopové množstvá penicilínov možno zachytiť v materskom mlieku s možnosťou reakcií z precitlivosti (napr. lieková vyrážka) u dojčeného novorodenca alebo akútnych zmien črevnej flóry u novorodenca s následnou hnačkou.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa fertility u ľudí, dostupné údaje u zvierat však neodhalili žiadne rozpoznateľné riziká.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je známe.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri klasifikácii frekvencie výskytu nežiaducich účinkov bola použitá nasledujúca konvencia:

veľmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),

zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$),

veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$),

neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Pokiaľ nie je uvedené inak, frekvencia nežiaducich udalostí bola odvodená na základe hlásení po uvedení lieku na trh predstavujúcich viac ako 30-ročné obdobie.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia					
	<i>veľmi časté</i>	<i>časté</i>	<i>menej časté</i>	<i>zriedkavé</i>	<i>veľmi zriedkavé</i>	<i>neznáme</i>
Poruchy krvi a lymfatického systému					neutropénia (vrátane agranulocytózy) ¹ , trombocytopenia ¹ , eozinofília, hemolytická anémia	
Poruchy imunitného systému					anafylaktický šok (výnimočný pri perorálnom podaní) (pozri časť 4.4), angioneurotický edém ²	
Poruchy metabolizmu a výživy					metabolická acidóza s vysokým aniónovým deficitom ⁹	<u>hypokaliémia</u>
Poruchy nervového systému					U pacientov so zlyháváním obličiek sa môžu pri i.v. injekcii vysokých dávok objaviť neurologické poruchy so záchvatmi kŕčov.	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		menej významné gastrointestinálne poruchy ³			pseudomembránová kolitída ⁴	

Trieda orgánových systémov	Frekvencia					
	<i>veľmi časté</i>	<i>časté</i>	<i>menej časté</i>	<i>zriedkavé</i>	<i>veľmi zriedkavé</i>	<i>neznáme</i>
Poruchy pečene a žľových ciest					hepatitída, cholestatická žltáčka (pozri časť 4.4) ⁵ , zmeny vo výsledkoch laboratorných vyšetrení funkcie pečene ⁶	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			vyrážka, urtikária, purpura ³		multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza	akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					artralgia ⁷ , myalgia ⁷	
Poruchy obličiek a močových ciest					intersticiálna nefritída ⁸	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania					Horúčka sa niekedy objaví viac ako 48 hodín po začatí liečby.	flebitída

¹ Tieto udalosti sú reverzibilné po ukončení liečby.

² Ak sa objaví akákoľvek reakcia z precitlivenosti, liečba sa má ukončiť.

³ Frekvencia výskytu týchto nežiaducich udalostí (adverse event, AE) bola odvodená z klinických štúdií celkovo zahŕňajúcich približne 929 dospelých a pediatrických pacientov užívajúcich flukloxacilín.

⁴ Ak sa objaví pseudomembranózna kolitída, liečba flukloxacilínom sa má ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou, napr. perorálne podávanie vankomycínu.

⁵ Hepatitída a cholestatická žltáčka môžu byť oneskorené až o dva mesiace po absolvovaní liečby. V niektorých prípadoch bol priebeh predĺžený a trval niekoľko mesiacov. Hepatálne udalosti môžu byť závažné a za veľmi zriedkavých okolností sa hlásili úmrtia. Väčšina prípadov úmrtí bola hlásená u pacientov vo veku > 50 rokov a u pacientov so závažným primárnym ochorením. Existuje dôkaz, že riziko poškodenia pečene vyvolané flukloxacilínom je vyššie u osôb, ktoré sú nositeľmi alely HLA-B*5701. Napriek tejto silnej súvislosti sa poškodenie pečene objaví iba u 1 z 500 – 1 000 nositeľov. V dôsledku toho je

pozitívna prediktívna hodnota testovania na prítomnosť alely HLA-B*5701 pre poškodenie pečene veľmi nízka (0,12 %) a rutinný skrining tejto alely sa neodporúča.

⁶ Reverzibilné po ukončení liečby.

⁷ Niekedy sa objaví viac ako 48 hodín po začatí liečby.

⁸ Reverzibilné po ukončení liečby.

⁹ Skúsenosti po uvedení lieku na trh: veľmi zriedkavé prípady metabolickej acidózy s vysokým aniónovým deficitom pri súbežnom podávaní flukloxacilínu s paracetamolom, zvyčajne v prítomnosti rizikových faktorov (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Prejaviť sa môžu účinky na gastrointestinálny trakt, ako sú nevoľnosť, vracanie a hnačka, čo môže viesť k poruchám rovnováhy tekutín a elektrolytov a majú sa liečiť symptomaticky.

V prípade neurologických porúch so záchvatmi kŕčov je nevyhnutná symptomatická liečba (rehydratácia a liečba diazepamom).

Flukloxacilín sa z cirkulácie neodstraňuje hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: penicilíny rezistentné proti pôsobeniu betalaktamáz, ATC kód: J01CF05.

Flukloxacilín je polosyntetický penicilín (betalaktámové antibiotikum, izoxazolympenicilín) s úzkym spektrom účinku najmä proti grampozitívnym organizmom vrátane kmeňov produkujúcich betalaktamázy.

Mechanizmus účinku

Flukloxacilín inhibuje jeden alebo viacero enzýmov (často nazývané ako penicilín-viažuce proteíny [penicillin-binding proteins, PBP]) v biosyntetickej dráhe bakteriálneho peptidoglykánu, ktorý je integrálnou štruktúrnou zložkou bunkovej steny baktérií. Inhibícia syntézy peptidoglykánu vedie k oslabeniu bunkovej steny, ktoré je zvyčajne nasledované lýzou a odumretím bunky.

Farmakokinetický (FK)/farmakodynamický (FD) vzťah

Čas, v rámci ktorého koncentrácia liečiva presiahne minimálnu inhibičnú koncentráciu ($t > MIC$), je považovaný za hlavný určujúci faktor účinnosti flukloxacilínu.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia na izoxazolympenicilíny (takzvané metecilín-rezistentné) je u baktérií zapríčinená tvorbou pozmenených penicilín-viažucich proteínov. V skupine betalaktamov sa môže vyskytnúť skrížená rezistencia s inými penicilínmi a cefalosporínmi. Metecilín-rezistentné stafylokoky majú vo všeobecnosti nízku citlivosť na všetky betalaktámové antibiotiká.

Antimikrobiálny účinok

Flukloxacilín je účinný proti betalaktamáza pozitívnym aj negatívnym kmeňom *Staphylococcus aureus* a iným aeróbnym grampozitívnym kókom, s výnimkou *Enterococcus faecalis*. Gramnegatívne bacily alebo anaeróby sú mierne až úplne rezistentné. Enterobaktérie aj metecilín-rezistentné stafylokoky sú úplne rezistentné na flukloxacilín.

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty podľa EUCAST v10.0, platné od 1.1.2020, sú nasledovné:

Mikroorganizmy	MIC (mg/l)
Druhy <i>Staphylococcus</i>	Poznámka ¹⁾
Druhy <i>Streptococcus</i> (skupiny A, C a G)	Poznámka ²⁾

¹⁾ Väčšina stafylokokov produkuje penicilinázu a niektoré sú rezistentné na meticilín. Oba mechanizmy ich robia rezistentnými na benzylpenicilín, fenoxymetylpenicilín, ampicilín, amoxicilín, piperacilín a tikarcilín. Stafylokoky, u ktorých sa testom preukáže citlivosť na benzylpenicilín a cefoxitín, môžu byť prehlásené za citlivé na všetky penicilíny. Stafylokoky, u ktorých sa testom preukáže rezistencia na benzylpenicilín, ale citlivosť na cefoxitín, sú citlivé na kombinácie s inhibítorom betalaktamázy, izoxazolympenicilíny (oxacilín, kloxacilín, dikloxacilín a flukloxacilín) a nafcilín. Pri liečivách podávaných perorálne sa majú zabezpečiť opatrenia na dosiahnutie dostatočnej expozície v mieste infekcie. Stafylokoky, u ktorých sa testom preukáže rezistencia na cefoxitín, sú rezistentné na všetky penicilíny.

²⁾ Citlivosť streptokokov skupín A, B, C a G na penicilíny je odvodená od citlivosti na benzylpenicilín s výnimkou fenoxymetylpenicilínu a izoxazolympenicilínov pre streptokoky skupiny B.

Riziko hepatálneho poškodenia

Existuje dôkaz, že riziko poškodenia pečene vyvolané flukloxacilínom je vyššie u osôb, ktoré sú nositeľmi alely HLA-B*5701. Napriek tejto silnej súvislosti sa poškodenie pečene objaví iba u 1 z 500 – 1 000 nositeľov. V dôsledku toho je pozitívna prediktívna hodnota testovania na prítomnosť alely HLA-B*5701 pre poškodenie pečene veľmi nízka (0,12 %) a rutinný skrining tejto alely sa neodporúča.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intramuskulárnom podaní 500 mg flukloxacilínu sa maximálne plazmatické koncentrácie 16 µg/ml dosiahnu po 30 minútach.

Po 20-minútovej infúzii 2 g flukloxacilínu sa plazmatické koncentrácie približne 244 µg/ml ± 34,7 µg/ml dosiahnu 15 minút od začiatku infúzie. Maximálne plazmatické koncentrácie závisia od dĺžky trvania a rýchlosti infúzie.

Distribúcia

Väzba na proteíny: miera väzby na proteíny v sére je 95 %. Flukloxacilín preniká dostatočne do väčšiny tkanív.

Prestup meningeálnou bariérou: flukloxacilín preniká do cerebrospinálnej tekutiny u osôb, ktorých meniny nie sú postihnuté zápalom, iba v malom množstve.

Prestup do materského mlieka: flukloxacilín sa v malých množstvách vylučuje do materského mlieka.

Biotransformácia

U zdravých osôb sa približne 10 % podanej dávky flukloxacilínu metabolizuje na kyselinu penicilínovú. Eliminačný polčas flukloxacilínu je približne 53 minút.

Eliminácia

Exkrécia prebieha najmä prostredníctvom obličiek. Šesťdesiatpäť percent perorálne podanej dávky sa zachytí v nezmenenej aktívnej forme v moči v priebehu 8 hodín. Malý podiel podanej dávky sa vylúči do žlče. V prípade zlyhávania obličiek je exkrécia flukloxacilínu spomalená.

Pediatrická populácia

Klírens flukloxacilínu je u novorodencov v porovnaní s dospelými výrazne spomalený a u novorodencov sa hlásil priemerný eliminačný polčas približne 4,5 hodín. Pri podávaní flukloxacilínu novorodencom sa má postupovať s osobitnou starostlivosťou (pozri časť 4.4). U mladších dojčiat (< 6 mesiacov) sa po podaní rovnakej dávky dosiahnu vyššie plazmatické koncentrácie ako u starších detí.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa eliminačný polčas flukloxacilínu zvýši na hodnoty medzi 135 – 173 minút. V prípade závažnej poruchy funkcie obličiek s klírensom kreatinínu < 10 ml/min je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Nie je pravdepodobné, že ochorenie pečene ovplyvní farmakokinetiku flukloxacilínu, keďže antibiotikum sa eliminuje primárne renálnou cestou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pre predpisujúceho lekára nie sú k dispozícii žiadne ďalšie relevantné predklinické údaje ako tie, ktoré sú zahrnuté v iných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Flukloxacilín sa nesmie miešať s produktmi z krvi alebo inými proteínovými tekutinami (napr. hydrolyzátmi proteínov) alebo s intravenóznymi lipidovými emulziami.

Ak sa flukloxacilín predpisuje súbežne s aminoglykozidom, tieto dve antibiotiká sa nesmú miešať v rovnakej injekčnej striekačke, nádobe s intravenóznou tekutinou alebo súprave na podávanie; môže dôjsť k precipitácii.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti lieku v pôvodnom obale pred otvorením:

2 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení:

Liek sa musí použiť okamžite po prvom otvorení.

Čas použiteľnosti po rekonštitúcii:

Liek sa musí použiť okamžite po rekonštitúcii.

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného alebo ďalej zriedeného lieku počas používania sa preukázala počas 2 hodín pri 20 – 25 °C a počas 24 hodín pri 2 – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nezabraňuje riziku mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije

okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemali by presiahnuť časy uvedené vyššie pri chemickej a fyzikálnej stabilite počas používania.

Pokyny na rekonštitúciu lieku Flucloxacillin Fresenius Kabi, prášok na injekčný/infúzny roztok, pozri časť 6.6.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Iba na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení/rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Flucloxacillin Fresenius Kabi 1 g, prášok na injekčný/infúzny roztok:
20 ml injekčná liekovka zo skla typu II uzavretá halobutylovou zátkou a modrým hliníkovým/plastovým odklápacím viečkom.

Flucloxacillin Fresenius Kabi 2 g, prášok na injekčný/infúzny roztok:
50 ml injekčná liekovka zo skla typu II uzavretá halobutylovou zátkou a červeným hliníkovým/plastovým odklápacím viečkom.

Veľkosti balenia:

1 g: 20 ml injekčné liekovky v balení po 10 alebo 50.

2 g: 50 ml injekčné liekovky v balení po 10 alebo 50.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Použite okamžite po otvorení a iba v prípade obalu bez znakov poškodenia. Iba na jednorazové použitie.

Injekčnú liekovku nepoužívajte v prípade poškodenia alebo rozbitia.

Flucloxacillin Fresenius Kabi 1 g, prášok na injekčný/infúzny roztok a
Flucloxacillin Fresenius Kabi 2 g, prášok na injekčný/infúzny roztok možno pri rekonštitúcii pridať do nasledujúcich infúzných roztokov:

- voda na injekcie
- 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného
- 50 mg/ml (5 %) roztok glukózy
- 5 mg/ml (0,5 %) roztok lidokaínium-chloridu
- 10 mg/ml (1 %) roztok lidokaínium-chloridu

Pokyny na rekonštitúciu

Cesta podania	Sila [mg]	Infúzny roztok/rozpúšťadlo	Objem, ktorý sa má pridať [ml]	Približne dostupný objem v injekčnej liekovke (ml)	Približná koncentrácia flukloxacilínu v injekčnej liekovke (mg/ml)
Intramuskulárna	1 000	voda na injekcie	3	3,6	280
		0,9 % roztok chloridu sodného			
		0,5 % roztok lidokaínium-chloridu	3	3,7	270
		1 % roztok lidokaínium-chloridu			
	2 000	voda na injekcie	4	5,2	385
		0,9 % roztok chloridu sodného	4	5,3	375
		0,5 % roztok lidokaínium-chloridu	4	5,4	370
		1 % roztok lidokaínium-chloridu	4	5,2	385
Intravenózna	1 000	voda na injekcie	20	21	45
		0,9 % roztok chloridu sodného	20	20,5	50
		5 % roztok glukózy			
	2 000	voda na injekcie	40	41	50
		0,9 % roztok chloridu sodného			
		5 % roztok glukózy			

Flucloxacillin Fresenius Kabi 1 g, prášok na injekčný/infúzny roztok a

Flucloxacillin Fresenius Kabi 2 g, prášok na injekčný/infúzny roztok

Rekonštituovaný roztok možno riediť:

- vodou na injekcie
- 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného
- 50 mg/ml (5 %) roztokom glukózy
- 5 mg/ml (0,5 %) roztokom lidokaínium-chloridu

Kompatibilita flukloxacilínu s inými rozpúšťadlami ako rozpúšťadlá opísané vyššie alebo v časti 6.2 nie je známa.

Rekonštituovaný roztok sa má vizuálne skontrolovať a v prípade prítomnosti opalescencie, viditeľných častíc alebo usadeniny sa nesmie použiť.

Ak po rekonštitúcii spozorujete usadeninu, pred použitím liekovku dobre pretrepte.

Všetok nepoužitý roztok antibiotika ako aj všetok materiál použitý pri podaní sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi s.r.o.
Na strži 1702/65, Nusle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Flucloxacillin Fresenius Kabi 1 g: 15/0238/20-S
Flucloxacillin Fresenius Kabi 2 g: 15/0239/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:
Flucloxacillin Fresenius Kabi 1 g: 4. decembra 2020
Flucloxacillin Fresenius Kabi 2 g: 27. novembra 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023