

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flanamox 500 mg Hartkapseln
286,60 mg Amoxicillin 3 H₂O (entspr. 250 mg Amoxicillin) und
272,00 mg Flucloxacillin-Natrium 1 H₂O (entspr. 250 mg Flucloxacillin) pro Hartkapsel.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Amoxicillin 3 H₂O und Flucloxacillin-Natrium 1 H₂O.
1 Hartkapsel enthält als Wirkstoffe 286,60 mg Amoxicillin 3 H₂O (entsprechend 250 mg Amoxicillin) und
272,00 mg Flucloxacillin-Natrium 1 H₂O (entsprechend 250 mg Flucloxacillin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel zum Einnehmen.

Weißer Hartkapsel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur gezielten Behandlung von ambulant erworbenen akuten und chronischen Infektionen, die durch solche Mischinfektionen verursacht sind, deren Erreger weder alleine durch Amoxicillin noch durch Flucloxacillin zu behandeln, die aber einer Kombinationstherapie mit beiden Antibiotika zugänglich sind.

Unter diesen Voraussetzungen können folgende Infektionen behandelt werden:

1. Infektionen im Hals- Nasen- Ohrenbereich wie z. B.
 - Rachenentzündung
 - Nebenhöhlenentzündungen (Sinusitis)
 - Mittelohrentzündung (Otitis media)
2. Infektionen der Haut und der Weichteilgewebe

National und international anerkannte Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Flanamox 500 zu berücksichtigen.

Flanamox 500 wird angewendet bei Kindern ab 6 Jahren und Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder ab 6 Jahre und Jugendliche

Soweit nicht anders verordnet, erhalten Jugendliche und Kinder ab 6 Jahre 1,5 g des Wirkstoffgemisches pro Tag in 3 Einzeldosen entsprechend 1 Kapsel Flanamox 500 jeweils morgens, mittags und abends. Bei ungünstig gelegentlichem Entzündungsherd oder chronischem Verlauf kann die Tagesdosis auch erhöht werden.

Bei schweren Fällen bzw. bei minderempfindlichen Erregern kann die Tagesdosis auf das Doppelte und mehr gesteigert werden.

Erwachsene

Soweit nicht anders verordnet, erhalten Erwachsene 1,5 g des Wirkstoffgemisches pro Tag in 3 Einzeldosen entsprechend 1 Kapsel Flanamox 500 jeweils morgens, mittags

und abends. Bei ungünstig gelegentlichem Entzündungsherd oder chronischem Verlauf kann die Tagesdosis auch erhöht werden.

Bei schweren Fällen bzw. bei minderempfindlichen Erregern kann die Tagesdosis auf das Doppelte und mehr gesteigert werden.

Früh-, Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Kinder unter 6 Jahre

Die Verabreichung von Hartkapseln ist für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder unter 6 Jahren nicht indiziert, da die Gefahr des Verschluckens besteht.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min ist eine Verlängerung des Dosierungsintervalls oder eine Reduzierung der Folgedosen zu empfehlen, da mit einer Kumulation von Amoxicillin gerechnet werden muss. Bei einer Kreatinin-Clearance von 20–30 ml/min sollte die Normaldosis auf $\frac{2}{3}$, bei einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min auf $\frac{1}{3}$ reduziert werden. Ggf. ist auch eine Verlängerung des Dosierungsintervalls unter Kontrolle der Wirkspiegel im Blut möglich.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

Art der Anwendung

Bei Flanamox 500 handelt es sich um Hartkapseln zum Einnehmen.

Das Arzneimittel sollte am besten ca. 1 Stunde vor oder 2 bis 4 Stunden nach den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Resorption durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinträchtigt werden kann.

Die Hartkapseln sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen, vorzugsweise mit einem Glas Wasser.

Flanamox 500 soll in der Regel 7 (– 10) Tage lang eingenommen werden, noch mindestens 2 bis 3 Tage nach Abklingen der Krankheitserscheinungen.

Bei der Behandlung von Infektionen mit *β-hämolysierenden Streptokokken* ist aus Vorsorglichkeit eine Therapiedauer von mindestens 10 Tagen angezeigt, um Spätkomplikationen vorzubeugen (rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis).

Bei schweren Magen-Darm-Störungen mit Erbrechen und Durchfall ist die orale Anwendung von Amoxicillin/Flucloxacillin nicht angebracht, da eine ausreichende Resorption nicht gewährleistet ist.

4.3 Gegenanzeigen

Bei Überempfindlichkeit gegen Amoxicillin, Flucloxacillin, andere Penicilline oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Flanamox 500 darf das Arzneimittel wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks nicht angewendet werden.

Eine Kreuzallergie mit anderen Betalaktam-Antibiotika (z. B. Cephalosporinen) tritt häufig auf.

Flucloxacillin darf 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.

Anwendung bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern unter 6 Jahren

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allergische Diathese

Bei Patienten mit Neigung zu Allergien oder Personen mit ausgeprägten Allergien oder Asthma in der Vorgeschichte ist eher mit allergischen Reaktionen zu rechnen. Eine Kreuzallergie mit anderen Betalaktam-Antibiotika (z. B. Cephalosporinen) tritt häufig auf. Vor Therapiebeginn sollte deshalb eine sorgfältige Anamneseerhebung hinsichtlich allergischer Reaktionen erfolgen. Zwischen Pilzen und Penicillin kann Antigengemeinschaft bestehen, so dass bei vorbestehender Mykose auch nach erstmaliger Penicillingabe allergische Reaktionen auftreten können.

Infektiöse Mononukleose, chronische lymphatische Leukämie

Bei viralen Infektionen, insbesondere Mononucleosis infectiosa, sowie bei lymphatischer Leukämie sollten gleichzeitige bakterielle Infektionen nur mit Vorsicht mit Amoxicillin behandelt werden, da das Risiko erythematöser Hautreaktionen erhöht ist (siehe auch 4.3).

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie):

Hier muss die Behandlung mit Flanamox 500 sofort abgebrochen und die erforderlichen Notfallmaßnahmen eingeleitet werden.

Magen- und Darmstörungen

Bei Patienten mit schweren Magen- und Darmstörungen mit Erbrechen und Durchfällen sollte von der Behandlung mit Flanamox 500 abgesehen werden, da eine ausreichende Absorption nicht gewährleistet ist. (Hier empfiehlt sich eine parenterale Therapie).

Pseudomembranöse Kolitis

Hier muss der Arzt eine Beendigung der Therapie mit Flanamox 500 in Abhängigkeit von der Indikation erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einleiten.

Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen oder verabreicht werden.

Alkohol

Während der Anwendung von Flucloxacillin sollte auf Alkohol oder alkoholhaltige Lebensmittel verzichtet werden.

Mögliche Auswirkungen auf Niere, Leber und Blutbild

Flucloxacillin sollte nicht länger als 2 Wochen verabreicht werden. Bei längerer Anwendung erhöht sich die Gefahr einer Leberschädigung. Dies betrifft vorzugsweise

Flanamox 500 mg Hartkapseln

ältere Patienten. Sollte eine Cholestase auftreten, so ist Flucloxacillin sofort abzusetzen und die Therapie ggf. mit einem anderen Antibiotikum fortzusetzen.

Bei Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung erforderlich (s. 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Wegen möglicher unerwünschter Wirkungen auf Nieren, Leber und Blutbild (s. 4.8 „Nebenwirkungen“) sollten bei längerer Anwendung regelmäßige Kontrollen von Blutbild, Nierenfunktion und Leberenzymwerten erfolgen.

Früh-, Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Kinder unter 6 Jahre

Bei Früh- oder Neugeborenen sollte Flucloxacillin wegen der Gefahr einer Hyperbilirubinämie mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Studien haben gezeigt, dass nach parenteraler Gabe hoher Flucloxacillin-Dosen das Bilirubin aus seinen Plasmaproteinbindungen verdrängt wird und somit bei Früh- oder Neugeborenen mit bestehender Hyperbilirubinämie zu einem Kernikterus führen kann.

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

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

Bei Kindern sind Zahnverfärbungen möglich, denen durch intensive Mundhygiene während der Behandlung vorgebeugt werden kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bakteriostatische Antibiotika bzw. Chemotherapeutika

Amoxicillin und Flucloxacillin sollten nicht mit bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutika/Antibiotika (wie z. B. Tetracyclinen, Makroliden, Sulfonamiden oder Chloramphenicol) kombiniert werden, da *in vitro* ein antagonistischer Effekt beobachtet wurde. Sulfonamide können außerdem nach oraler Gabe die Resorption des Flucloxacillins behindern.

Bakterizide Antibiotika bzw. Chemotherapeutika

Bei der Kombination mit bakteriziden Antibiotika z. B. Aminoglycosiden kann sich ein synergistischer Effekt ergeben.

Indometacin, Salicylate, Sulfinpyraxon, Probenecid, Allopurinol und Phenylbutazon

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

Acetylsalicylsäure kann Flucloxacillin aus der Serumeiweißbindung verdrängen.

Die gleichzeitige Einnahme von Allopurinol während der Therapie mit Amoxicillin kann das Auftreten von allergischen Hautreaktionen begünstigen.

Kontrazeptiva

Während der Behandlung mit Flanamox 500 sollten andere empfängnisverhütende Maßnahmen zusätzlich angewendet werden, da unter der Therapie mit Amoxicillin in seltenen Fällen die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva beeinträchtigt sein kann und unter der Therapie mit Flucloxacillin die Sicherheit der Wirkung von oralen Kontrazeptiva in Frage gestellt ist.

Diuretika

Diuretika beschleunigen die Ausscheidung von Amoxicillin. Dies führt zu einem Absinken der Wirkstoffkonzentration im Blut.

Digoxin

Während einer Amoxicillintherapie ist eine Resorptionserhöhung von gleichzeitig verabreichtem Digoxin möglich.

Antikoagulantien

Bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien vom Cumarin-Typ und Amoxicillin kann die Blutungsneigung verstärkt werden.

Sonstige Wechselwirkungen

Das Auftreten von Durchfällen kann zur Störung der Resorption anderer Medikamente und damit zur Beeinträchtigung von deren Wirksamkeit führen.

Einfluss auf labor diagnostische Untersuchungen

Nichtenzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung können ein falsch-positives Resultat ergeben.

Ebenso kann der Urobilinogen-Nachweis gestört sein.

Bei Schwangeren, die mit Ampicillin therapiert wurden, wurden vorübergehend erniedrigte Plasmakonzentrationen von Estradiol und seinen Konjugaten diagnostiziert. Dieser Effekt ist ggf. auch bei Amoxicillin möglich.

Früh-, Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Kinder

Aufgrund der Darreichungsform ist Flanamox 500 für Früh-, Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Kinder unter 6 Jahren nicht geeignet. Siehe auch Kapitel 4.4.

Bei Kindern ab 6 Jahren liegen derzeit keine besonderen Erkenntnisse zum Auftreten von Wechselwirkungen vor. Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Fertilität durch Flanamox 500 beeinträchtigt wird.

Schwangerschaft

Beobachtungen am Menschen haben bisher keinen Hinweis auf schädliche Wirkungen von Penicillinen, wie Amoxicillin und Flucloxacillin, auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen erkennen lassen. Dennoch darf die Anwendung von Flanamox 500 in der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen/Risiko-

abwägung erfolgen. Für die Wirkstoffe Flucloxacillin und Amoxicillin gilt im Einzelnen folgendes:

Flucloxacillin:

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Flucloxacillin bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien zeigte Flucloxacillin keine reproduktionstoxikologischen Effekte (s. 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Die Anwendung von Flucloxacillin in der Schwangerschaft darf nur nach strenger Nutzen/Risikoabwägung erfolgen.

Amoxicillin:

Vorsichtshalber sollte die Anwendung von Amoxicillin in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen.

Amoxicillin erreicht den Embryo bzw. Fetus über die Plazenta.

In einer Einzelstudie an Frauen mit vorzeitigem Blasensprung wurde berichtet, dass die prophylaktische Behandlung mit **Amoxicillin und Clavulansäure** mit einem höheren Risiko einer nekrotisierenden Enterokolitis bei Neugeborenen in Zusammenhang gebracht werden kann.

In tierexperimentellen Studien zeigte Amoxicillin keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Stillzeit

In der Stillzeit darf Flanamox 500 nur nach strenger Nutzen/Risikoabwägung angewendet werden.

Flucloxacillin/Amoxicillin:

Flucloxacillin und Amoxicillin treten in die Muttermilch über. Beim gestillten Säugling ist die Möglichkeit einer Beeinflussung der physiologischen Darmflora mit Durchfall oder Sprossspitzbesiedlung zu beachten. An die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte gedacht werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach bisherigen Erfahrungen haben Flucloxacillin und Amoxicillin im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen kann jedoch ggf. das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol (s. a. Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

4.8 Nebenwirkungen

Bei über 10 Prozent der mit Flanamox 500 behandelten Patienten wurden Nebenwirkungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes beobachtet. Diese traten dosisabhängig auf. Bei langfristiger oder wiederholter Anwendung sind Superinfektionen und eine Kolonisation mit resistenten Bakterien oder Pilzen möglich.

Die Tabelle auf Seite 3 zeigt die Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Flanamox 500 beobachtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Besondere Hinweise zu den tabellarisch aufgeführten Nebenwirkungen nach Anwendung von Flucloxacillin und Amoxicillin, den Wirkstoffen von Flanamox 500:

Infektionen

Langfristige oder wiederholte Anwendung kann zu Superinfektionen und Kolonisation mit resistenten Bakterien oder Sprosspilzen führen.

Magen-Darm-Trakt

Bei Auftreten von schweren, anhaltenden Durchfällen während oder nach der Therapie sollte der Arzt verständigt werden, weil sich dahinter eine ernsthafte Darm-erkrankung (Pseudomembranöse Entero-

kolitis, meist ausgelöst durch Clostridium difficile) verbergen kann, die sofort behandelt werden muss. Eine Selbstbehandlung mit peristaltikhemmenden Medikamenten soll unterbleiben (s. a. 4.4 „Warnhinweise“). Es ist eine sofortige Beendigung der Therapie mit Flanamox 500 in Abhängigkeit von der Indikation in der Regel erforderlich und ggf. sofort eine angemessene Behandlung durch einen Arzt einzuleiten (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeu-

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
				Superinfektionen, Kolonisation mit resistenten Bakterien oder Pilzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
		Thrombozytopenie, (hämolytische) Anämie, Neutropenie, Granulozytopenie, Leukopenie mit Eosinophilie (allerg. bedingt)	Reversible Agranulozytose	Verlängerung der Blutungs- und Prothrombinzeit, thrombozytopenische Purpura, Panzytopenie, Eosinophilie, hämolytische Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
				Hypernatriämie
Erkrankungen des Nervensystems				
				Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Schwindel, Depression, Krampfanfälle, Übererregbarkeit, Benommenheit, Angst, Schlaflosigkeit, aseptische Meningitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Bauchschmerzen, weiche Stühle, Diarrhö, Verstopfung				Geschmacksstörungen, Stomatitis, Zahnverfärbung (bei Kindern), schwere anhaltende Durchfälle bei pseudomembranöser Enterokolitis, hämorrhagische Enterokolitis
Leber- und Gallenerkrankungen				
		AST, ALT-Erhöhung		Leberfunktionsstörung, Hepatitis, cholest. Hepatitis, Cholestase mit u. ohne Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Allerg. Hautreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Exantheme mit u. ohne Blasen- u. Quaddelbildung, Erythema nodosum, Urtikaria, Pruritus, (angioneurot.) Ödeme, Arzneimittelfieber			Makulopapulöse, morbilliforme Exantheme, Erythema exsudativum multiforme, Erythrodermie, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, exfoliative Dermatitis, Lyell-Syndrom, anaphylaktischer Schock
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankung				
				Fieber, Arthralgie, Myalgie,
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
		Schleimhautentzündungen oral	Schwarze Haarzunge	Trockener Mund, Geschmacksveränderung
Erkrankungen des Immunsystems				
				Serumkrankheit, allerg. Vaskulitis oder allerg. Nephritis, Kounis-Syndrom
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
				Interstitielle Nephritis akut-subklin., Nierenversagen akut m. Kristallurie

Flanamox 500 mg Hartkapseln

tika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

Leber und Gallenwege

Es wurden Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, cholestatische Hepatitis und Cholestase mit und ohne Ikterus berichtet. Das Risiko ist bei höherem Lebensalter und längerer Anwendung erhöht. Eine durch Flucloxacillin ausgelöste Hepatitis kann verzögert noch bis zu 2 Monate nach Behandlungsende auftreten. Ein protrahierter, mehrmonatiger Verlauf ist möglich, Todesfälle sind beschrieben (s. 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Es gibt Hinweise, dass das Risiko von Flucloxacillin-induzierter Leberschädigung bei Menschen, die das HLA-B*5701 Allel tragen, erhöht ist. Trotz dieses starken Zusammenhangs entwickelt nur 1 von 500–1.000 Trägern eine Leberschädigung. Daher ist die Wahrscheinlichkeit, nach Testung auf das HLAB*5701 Allel eine Leberschädigung zu entwickeln, sehr niedrig (0,12 %) und ein Routine-Screening für dieses Allel wird nicht empfohlen.

Haut und Überempfindlichkeitsreaktionen

Bestimmte Reaktionen (Fieber, Arthralgie, Myalgie) können mehr als 48 Stunden nach Behandlungsbeginn auftreten.

Patienten mit gleichzeitig bestehenden Virusinfektionen neigen häufiger zu Hauterscheinungen. Wenn derartige Symptome auftreten, ist das Medikament abzusetzen und der Arzt zu befragen.

Eine Sofortreaktion an der Haut in Form eines Nesselausschlags deutet meist auf eine echte Penicillin-Allergie hin und zwingt zum Therapieabbruch.

Zwischen Hautpilzen und Penicillin kann eine Antigengemeinschaft bestehen, so dass bei Personen, die an einer Hautpilzinfektion erkrankt sind oder waren, auch bei erstmaliger Penicillingabe Überempfindlichkeitsreaktionen wie nach Zweitkontakt nicht auszuschließen sind.

Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade – bis zum anaphylaktischen Schock – sind auch nach oraler Einnahme von Penicillin beobachtet worden, wenn auch wesentlich seltener als nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe (siehe Maßnahmen bei Nebenwirkungen). Besonders gefährdet sind Patienten mit bekannter Penicillin-Überempfindlichkeit. Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Behandlung abgebrochen werden. Schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen können sich äußern als: Gesichtsschwellung, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Herzjagen, Luftnot (Atemnot), Hitzegefühl oder Blutdruckabfall bis hin zu bedrohlichem Schock. Beim Auftreten dieser Erscheinungen ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich. Es muss die Behandlung mit Flanamox 500 sofort abgebrochen werden und die entsprechenden erforderlichen Notfallmaßnahmen (z. B. die Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen durch einen Arzt eingeleitet werden (s. 4.4 „Beson-

dere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Kinder und Jugendliche

Es können Geschmacksstörungen, Stomatitis und Zahnverfärbungen bei Kindern auftreten.

Das Nebenwirkungsprofil entspricht im Übrigen den Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Toxizität und Behandlung einer Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Flucloxacillin:

Bei sehr hohen Dosen können gastrointestinale Erscheinungen wie Übelkeit und Erbrechen oder evtl. eine Diarrhöe, sowie zentralnervöse Störungen auftreten. Andere Zeichen einer Überdosierung sind nicht bekannt.

Amoxicillin:

Die Symptome bei Überdosierung entsprechen im wesentlichen dem Nebenwirkungsprofil (s. 4.8 „Nebenwirkungen“). Insbesondere gastrointestinale und zentralnervöse Symptome sowie oligurisches Nierenversagen können auftreten.

b) Therapie von Intoxikationen

Bei Überdosierung steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung erfolgt durch Absetzen des Medikamentes, eventuell sind eine Magenspülung sowie eine symptomatische Behandlung erforderlich. Flucloxacillin ist nicht dialysabel. Während der Hämodialyse bleibt die Halbwertszeit praktisch unverändert. Amoxicillin kann durch Hämodialyse eliminiert werden.

c) Schockbehandlung

Beim Auftreten von Schockreaktion ist die Medikamentengabe unverzüglich abzusetzen und die erforderlichen Sofortmaßnahmen wie die Gabe von Adrenalin, Antihistaminika und Glukokortikoiden sind entsprechend den derzeit geltenden Therapie Richtlinien durch einen Arzt einzuleiten.

Kinder

Bei Kindern liegen derzeit keine besonderen Erkenntnisse vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinationen von Penicillinen (Amoxicillin und Flucloxacillin).

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches, nicht Betalaktamase-festes Aminopenicillin. Flucloxacillin ist ein halbsynthetisches, Penicillinase-festes Isoxazolylicopenicillin.

ATC-Code
J01CR50

Amoxicillin

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Amoxicillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Amoxicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Amoxicillin verfügt nur über eine geringe Betalaktamase-Stabilität, so dass es nicht gegen Betalaktamase-bildende Bakterien wirkt. Von einigen Bakterien-spezies bilden nahezu alle Stämme Betalaktamase. Diese Spezies sind somit von Natur aus gegen Amoxicillin resistent (z. B. *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Amoxicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Amoxicillin verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Amoxicillin durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Amoxicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine vollständige Kreuzresistenz von Amoxicillin besteht mit Ampicillin sowie teilweise mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.

Grenzwerte

Die Testung von Amoxicillin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/l ^N	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	– ¹⁾	– ¹⁾
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l

Flanamox 500 mg Hartkapseln

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppe A, B, C, G) ¹⁾	— ¹⁾	— ¹⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	— ¹⁾	— ¹⁾
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²⁾	— ²⁾	— ²⁾
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹⁾	— ¹⁾	— ¹⁾
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 mg/l	> 1 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte ^{3)*}	≤ 2 mg/l ³⁾	> 8 mg/l ³⁾

^N Das Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee für Deutschland hat für Enterobakterien ohne Resistenzmechanismus (Wildtyp) einen Grenzwert für den intermediären Bereich festgelegt: **I** : > 0,5 ≤ 8 mg/l.

D.h., dass eine Therapie von systemischen Infektionen durch Enterobakterien mit Amoxicillin einer höheren Dosis (z. B. 4 × 1 g bei Patienten ohne modifizierende Faktoren) bedarf.

¹⁾ Für *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G), *Streptococcus pneumoniae* und *Neisseria gonorrhoeae* wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

²⁾ Betalaktamase-bildende Stämme von *Moraxella catarrhalis* sind als resistent zu werten.

³⁾ Grenzwerte beziehen sich auf eine Dosis von mind. 0,5 g × 3–4 (1,5–2 g/Tag).

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Amoxicillin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Amoxicillin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der

letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2015):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i> [°]
<i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-sensibel)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-intermediärer Stämme)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ^{°^}
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Helicobacter pylori</i> [°]
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Fusobacterium nucleatum</i> [°]
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i> ⁺
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Escherichia coli</i> ⁺
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ⁺
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen)
<i>Shigella</i> spp.
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Prevotella</i> spp.
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp.

Andere Mikroorganismen

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

[°] Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

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

[^] Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

Flucloxacillin

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Flucloxacillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Es gibt Hinweise, dass das Risiko von Flucloxacillin-induzierter Leberschädigung bei Menschen, die das HLA-B*5701 Allel tragen, erhöht ist. Trotz dieses starken Zusammenhangs entwickelt nur 1 von 500–1.000 Trägern eine Leberschädigung. Daher ist die Wahrscheinlichkeit, nach Testung auf das HLAB*5701 Allel eine Leberschädigung zu entwickeln, sehr niedrig (0,12 %) und ein Routine-Screening für dieses Allel wird nicht empfohlen.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Flucloxacillin kann auf folgendem Mechanismus beruhen:

Methicillin-resistente Staphylokokken sind aufgrund der Bildung eines zusätzlichen Penicillin-bindenden Proteins (PBP 2a bzw. 2') mit verminderter Affinität gegenüber Flucloxacillin und allen anderen Betalaktam-Antibiotika resistent.

Grenzwerte

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> und <i>S. lugdunensis</i>	–	> 2 mg/l
Koagulase-negative Staphylokokken mit Ausnahme von <i>S. lugdunensis</i>	–	> 0,25 mg/l

Flanamox 500 mg Hartkapseln

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Flucloxacillin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Flucloxacillin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2015):

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus aureus
(Methicillin-sensibel)

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus aureus⁺

Staphylococcus epidermidis⁺

Staphylococcus haemolyticus⁺

Staphylococcus hominis⁺

Von Natur aus resistente Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus aureus
(Methicillin-resistent)

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

⁺ Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Amoxicillin ist säurestabil und wird nach oraler Gabe deutlich besser resorbiert als Ampicillin. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert ohne Verminderung der Gesamtresorption etwas die Resorptionsgeschwin-

digkeit. Amoxicillin wird zu ca. 72–94 % aus dem Darm resorbiert.

Bei Nüchterngabe wird Flucloxacillin besser resorbiert als bei gefülltem Magen. Nach Gabe von 250 bzw. 500 mg Flucloxacillin wurden im 6-Stunden-Urin 50–59 % der Dosis wiedergefunden, d. h. dass die Bioverfügbarkeit bei mindestens 50 bis über 60 % liegt.

Flucloxacillin wurde in Dosen zu 250 mg und 500 mg von den Probanden – 1 Stunde nachdem sie ein Standard-Frühstück zu sich genommen hatten – langsamer resorbiert. Außerdem lagen die Maximalspiegel im Serum etwa die Hälfte niedriger als bei nüchternen Versuchspersonen.

Siehe unten stehende Tabelle

Die mittleren Serumspitzenkonzentrationen 1 Stunde nach oraler Gabe von 125, 250 und 500 mg Flucloxacillin lagen bei 5,8; 8,8 und 14,5 mg/l.

Flucloxacillin wird renal, aber auch zu einem erheblichen Anteil extrarenal (z. B. durch Metabolismus, hepatobiliäre Exkretion) eliminiert.

Amoxicillin wird überwiegend renal (52 ± 15 % einer Dosis in unveränderter Form innerhalb von 7 Stunden) und zu einem kleineren Anteil biliär ausgeschieden. Ca. 25–30 % einer Dosis werden in Form von Umwandlungsprodukten ausgeschieden. Amoxicillin ist dialysierbar.

Kinder

Bei Kindern liegen derzeit keine besonderen Erkenntnisse vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Amoxicillin:

In Untersuchungen zur akuten und chronischen Toxizität war Amoxicillin relativ gut verträglich.

In vitro und in vivo Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerezeugendes Potential liegen nicht vor.

In Untersuchungen an Ratten und Mäusen wurden keine Einflüsse auf die Fruchtbarkeit, embryotoxische Effekte oder Fehlbildungen festgestellt. In einer Prä-/Postnatalstudie an der Ratte lag das Geburtsgewicht exponierter Ratten deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe. Missbildungen und Anomalien wurden jedoch nicht beobachtet.

Flucloxacillin:

In Studien zur akuten oralen und chronischen Toxizität war Flucloxacillin gut verträglich.

Es gibt bisher keine Anhaltspunkte für ein mutagenes oder tumorerezeugendes Potential.

In Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Mäusen zeigte Flucloxacillin keine teratogenen Effekte. Bei sehr hoher, humantherapeutisch nicht relevanter, oraler Dosierung traten jedoch Embryotoxizität und Embryofetalität auf.

Sonstige Hinweise

Obwohl von Amoxicillin und Flucloxacillin weder im Tierexperiment noch bei der bisherigen Anwendung am Menschen eine schädigende Wirkung auf das Kind im Mutterleib bekannt geworden ist, soll die Indikation für die Anwendung während der Schwangerschaft streng gestellt werden.

Die fetalen Plasmakonzentrationen des Amoxicillins betragen ca. 25–30 % der mütterlichen Plasmakonzentrationen. Es kommt zu einer Akkumulation im Fruchtwasser.

Amoxicillin tritt in die Muttermilch über (ca. 10 % der entsprechenden Serumkonzentrationen). Beim Säugling können deshalb Durchfälle und Sprossbesiedelung der Schleimhäute auftreten. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist zu bedenken.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 572), Gelatine, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß Hartkapseln in einer Braunglasflasche mit Schraubdeckel im Umkarton.

Packung mit 10, 20 und 30 Hartkapseln zum Einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG
Arzneimittel
Sudbrackstraße 56
33611 Bielefeld
Telefon: 0521/880805
Telefax: 0521/8808334
E-Mail: info@wolff-arzneimittel.de

Pharmakokinetische Parameter:

	Amoxicillin	Flucloxacillin
Plasmahalbwertszeit	ca. 60 Minuten	45–60 Minuten
Halbwertszeit bei einer Kreatinin-Clearance von 10–30 ml/Min.	ca. 6 Stunden	
Halbwertszeit bei Anurie	10–15 Stunden	2,25 Stunden
Plasmaeiweißbindung	ca. 17–20 %	ca. 95 %
scheinbares Verteilungsvolumen	0,4 l/kg	8,1 ± 1,3 l/kg
Maximum der Amoxicillinausscheidung	nach ca. 2 Stunden	
Totale Clearance	5,3 ± 1,3 ml/(min · kg)	122,5 ± 12,5 ml/min
Renale Clearance	–	88 ± 20 ml/min
Extrarenale Clearance	–	35 ± 17 ml/min



Flanamox 500 mg Hartkapseln

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

4144.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13.05.1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.04.2010

10. STAND DER INFORMATION

11/2015

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt