

Flucloxacillin Altamedics 500 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flucloxacillin Altamedics 500 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 548 mg Flucloxacillin-Natrium 1 H₂O, entsprechend 500 mg Flucloxacillin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Enthält 26,4 mg Natrium in einer Kapsel mit 500 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Längliche Hartgelatine-Kapsel ungefähr 2 cm lang mit einem opak karamelfarbenem Kapselunterteil und einer opak grauen Kappe, auf beiden Kapselteilen ist mit schwarzer Tinte der Aufdruck "FXN 500" aufgebracht.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Flucloxacillin 500 mg Kapseln werden angewendet bei Erwachsenen und Kindern über 10 Jahren zur Behandlung von Infektionen mit Flucloxacillin-empfindlichen grampositiven Bakterien einschließlich *β*-Lactamase-produzierenden *Staphylokokken* und *Streptokokken* (siehe Abschnitte 5.1):

- Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes
- Infektionen der Atemwege
- Andere Infektionen die durch Flucloxacillin-empfindliche Mikroorganismen verursacht werden, z.B. Enteritis, Infektionen der Blase und ableitenden Harnwege.

Die parenterale Verabreichung ist indiziert, wo die orale Verabreichung nicht angemessen ist.

Nationale und internationale Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Flucloxacillin zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist abhängig vom Alter, Gewicht und der Nierenfunktion des Patienten ebenso wie von der Schwere der Infektion.

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern unter 10 Jahren nicht angewendet werden.

Für Dosierungen, die mit diesem Arzneimittel nicht erreicht werden können, sind andere Stärken und Darreichungsformen verfügbar.

Erwachsene einschließlich ältere Patienten und Kinder über 10 Jahre erhalten im Allgemeinen eine Tagesdosis von 1–3 g Flucloxacillin, aufgeteilt in 3 bis 4 gleich große Einzeldosen.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Wie auch bei anderen Penicillinen erfordert die Anwendung von Flucloxacillin bei Pa-

tienten mit eingeschränkter Nierenfunktion normalerweise keine Dosisreduktion.

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 10 ml/min) ist eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls zu empfehlen. In Hochdosisregimen ist die empfohlene Höchstdosis 1 g alle 8–12 Stunden. Flucloxacillin ist nicht dialysierbar. Eine zusätzliche Gabe während bzw. nach der Dialyse ist deshalb nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen: Die Kapseln sollten eine halbe bis eine Stunde vor den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere *β*-Lactam Antibiotika (z.B. Penicilline, Cephalosporine) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Flucloxacillin darf ebenfalls nicht angewendet werden bei Patienten, bei denen unter einer früheren Flucloxacillin-Therapie Leberfunktionsstörungen/Ikterus aufgetreten sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn der Therapie mit Flucloxacillin ist sorgsam auf frühere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber *β*-Lactamen zu prüfen. Kreuzallergien zwischen Penicillinen und Cephalosporinen sind gut dokumentiert.

Schwere und bisweilen auch letale Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) wurden bei Patienten, die *β*-Lactam-Antibiotika erhielten, berichtet. Obwohl Anaphylaxie häufiger nach parenteraler Therapie auftritt, ist sie auch bei Patienten mit oraler Therapie aufgetreten. Diese Reaktionen treten eher bei Personen mit einer Vorgeschichte mit *β*-Lactam-Überempfindlichkeit auf. Wenn eine allergische Reaktion auftritt, sollte Flucloxacillin abgesetzt werden und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Schwere anaphylaktoide Reaktionen erfordern möglicherweise eine sofortige Notfall-Behandlung mit Adrenalin. Sauerstoff, Steroid-Infusion und Atemwegssicherung, einschließlich Intubation, können auch erforderlich sein.

Flucloxacillin soll mit Vorsicht bei Patienten mit bestehender Leberfunktionsstörung, bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr und bei Patienten mit einer schwerwiegenden Grunderkrankung angewendet werden. Bei diesen Patienten können die hepatotoxischen Nebenwirkungen schwerwiegend sein und unter sehr seltenen Umständen sind Todesfälle berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Überwucherung mit unempfindlichen Keimen bzw. Pilzen ist bei Langzeittherapie möglich.

Bei länger dauernder Behandlung sind regelmäßige Leber- und Nierenfunktionskontrollen empfohlen.

Dieses Arzneimittel enthält 26,4 mg Natrium in einer 500 mg Kapsel. Dies ist bei Natrium kontrollierten Diäten zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Probenecid und Sulfapyrazon senken die renale tubuläre Sekretion von Flucloxacillin. Die gleichzeitige Gabe von Probenecid verzögert die renale Ausscheidung von Flucloxacillin.

Flucloxacillin kann die Darmflora beeinflussen, was zu einer erniedrigten Östrogen-Rückresorption und einer verminderten Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva führen kann.

Eine kompetitive Ausscheidungshemmung ist auch durch andere Kombinationspartner wie Piperacillin möglich.

Orale Typhoid-Vakzine können durch Flucloxacillin inaktiviert werden.

Flucloxacillin reduziert die Ausscheidung von Methotrexat, dadurch kann eine Methotrexat-Intoxikation entstehen.

Flucloxacillin kann die Wirkung von Sugammadex reduzieren.

Bakteriostatisch wirkende Substanzen können die bakterizide Wirkung von Flucloxacillin behindern.

In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Warfarin einnehmen und denen eine Therapie mit Flucloxacillin verordnet wurde, eine verminderte INR (International Normalized Ratio) beschrieben. Wenn eine Ko-medikation notwendig ist, sollte die Prothrombinzeit oder INR zu Beginn und bei Beendigung der Flucloxacillin-Behandlung sorgfältig überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In tierversperimentellen Studien zeigte Flucloxacillin keine teratogenen Effekte. Es liegen nur begrenzte Daten für die Verwendung von Flucloxacillin in der Schwangerschaft vor. Die Entscheidung irgendein Arzneimittel während der Schwangerschaft einzusetzen, muss mit äußerster Sorgfalt getroffen werden. Daher darf die Anwendung von Flucloxacillin in der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen/Risikoabwägung erfolgen.

Stillzeit

Flucloxacillin tritt in geringem Maße in die Muttermilch über. An die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte gedacht werden. Die Anwendung von Flucloxacillin in der Stillzeit darf nur nach strenger Nutzen/Risikoabwägung erfolgen.

Flucloxacillin Altamedics 500 mg Hartkapseln

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

Flucloxacillin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Wenn nicht anders vermerkt, wurde die Häufigkeit der Nebenwirkungen aus der breiten Anwendung von Flucloxacillin seit Markteinführung vor über 30 Jahren ermittelt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Neutropenie (einschließlich Agranulozytose) und Thrombozytopenie. Diese Erscheinungen sind nach Beendigung der Therapie reversibel. Eosinophilie, hämolytische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: anaphylaktischer Schock (nur in Ausnahmefällen auch bei oraler Anwendung) (siehe Abschnitt 4.4), angioneurotisches Ödem. Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe auch „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können nach i.v.-Injektion hoher Dosen Flucloxacillin neurologische Störungen mit Krämpfen auftreten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Häufig: leichte gastrointestinale Störungen
Sehr selten: pseudomembranöse Kolitis. Beim Auftreten einer pseudomembranösen Kolitis sollte Flucloxacillin abgesetzt und eine adäquate Therapie (z.B. Vancomycin oral) eingeleitet werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatitis und cholestatische Gelbsucht (siehe Abschnitt 4.4). Veränderungen der Leberwerte (diese sind reversibel und klingen nach Beendigung der Therapie ab).

Diese Reaktionen stehen weder im Bezug zur Dosis noch zur Art der Anwendung. Das Eintreten dieser Reaktionen kann mit einer Verzögerung bis zu zwei Monaten nach der Behandlung auftreten. In einigen Fällen war der Verlauf verzögert und dauerte mehrere Monate. Schwere hepatotoxische Nebenwirkungen können auftreten und unter sehr seltenen Umständen sind Todesfälle berichtet worden, überwiegend bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr und bei Patienten mit schwerwiegender Grunderkrankung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Gelegentlich: Hautschlag, Urtikaria und Purpura.

Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (siehe auch „Erkrankungen des Immunsystems“).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Arthralgie und Myalgie treten manchmal erst später als 48 Stunden nach Therapiebeginn auf.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: interstitielle Nephritis. Diese ist reversibel und klingt nach Beendigung der Therapie ab.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Fieber tritt manchmal erst später als 48 Stunden nach Therapiebeginn auf.

* Die Häufigkeiten der mit * gekennzeichneten Nebenwirkungen wurde aus klinischen Studien abgeleitet, bei denen insgesamt 929 Erwachsene und Kinder mit Flucloxacillin behandelt wurden.

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, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Gastrointestinale Erscheinungen wie Übelkeit und Erbrechen oder Diarrhö können auftreten und sollten symptomatisch behandelt werden. Flucloxacillin ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung. Beta-Lactamase-resistente Penicilline

ATC-Code: J01CF05

Flucloxacillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (beta-Lactam Antibiotikum; Isoxazolympenicillin) mit einem engen Aktivitätsspektrum primär gegen Gram-positive Bakterien einschließlich β -Lactamase-produzierende Stämme.

Wirkungsweise

Flucloxacillin hemmt ein oder mehrere Enzyme (bezeichnet als Penicillin-bindende Proteine PBPs) in der bakteriellen Peptidoglycan-Biosynthese, welches ein integraler Bestandteil der bakteriellen Zellwand ist. Hemmung der Peptidoglykan-Synthese führt zu einer Schwächung der Zellwand,

welche in der Regel eine Lyse und Zelltod zur Folge hat.

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 Isoxazolympenicillinen (sogenannte Methicillin-Resistenz) beruht auf der Bildung eines zusätzlichen Penicillin-bindenden Proteins. Innerhalb der beta-Lactam-Gruppe können Kreuzresistenzen mit anderen Penicillinen oder Cephalosporinen auftreten. Methicillin-resistente Staphylokokken sind gegen Flucloxacillin und allen anderen Betalaktam-Antibiotika wenig empfindlich.

Antimikrobielle Aktivität

Flucloxacillin ist sowohl gegen beta-Lactamase positive als auch -negative Stämme von *Staphylococcus aureus* und andere aerobe Gram-positive Kokken wirksam mit Ausnahme von *Enterococcus faecalis*. Gram-positive Anaerobier sind generell empfindlich (MIC 0,25–2 mg/l). Gram-negative Bakterien oder Anaerobier sind jedoch teilweise bis ganz resistent. Enterobakterien sind so wie Methicillin-resistente Staphylokokken gegenüber Flucloxacillin resistent.

Stämme der folgenden Bakterien sind *in-vitro* generell gegenüber der bakteriziden Wirkung von Flucloxacillin empfindlich. Die minimale Hemmkonzentration (MIC) von Flucloxacillin ist wie folgt:

Microorganismus	MIC (mg/l)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,1 to 0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (beta-Lactamase ⁺)	0,25 to 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Gruppe A beta-hämolytisch)	0,1
<i>Streptococcus viridans</i> Gruppe	0,5
<i>Clostridium tetani</i>	0,25
<i>Clostridium welchii</i>	0,25
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (beta-Lactamase ⁺)	2,5

Beta-hämolytische Streptokokken der Gruppe A sind weniger empfindlich auf Isoxazolympenicillinen als auf Penicillin G oder Penicillin V.

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:

Siehe Tabelle auf Seite 3

Flucloxacillin Altamedics 500 mg Hartkapseln

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Prävalenz der erworbenen Resistenz

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Flucloxacillin ist säurestabil und kann deswegen sowohl oral als auch parenteral gegeben werden. Die Spitzenspiegel nach einer Stunde betragen:

Orale Anwendung:

Nach 250 mg (nüchtern): ca. 8,8 mg/l

Nach 500 mg (nüchtern): ca. 14,5 mg/l

Intramuskuläre Injektion:

Nach 500 mg: ca. 16,5 mg/l

Nach oraler Anwendung wird etwa 79 % der Dosis resorbiert.

Verteilung

Flucloxacillin ist zu etwa 95 % an Plasmaproteine gebunden und gut gewebeängig.

Passieren der Hirnhautschränke: Die Diffusion in den Liquor ist bei nicht-entzündeten Meningen gering.

Übergang in die Muttermilch: Die Substanz wird in geringen Mengen in die Muttermilch abgegeben.

Biotransformation

Normalerweise werden ungefähr 10 % der Flucloxacillin-Dosis zu Penicilloinsäure metabolisiert. Die Eliminationshalbwertszeit liegt in der Größenordnung von 53 Minuten.

Elimination

Flucloxacillin wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden. Zwischen 65,5 % (orale Anwendung) und 76,1 % (parenterale Anwendung) der applizierten Dosis werden innerhalb von 8 Stunden unverändert im Urin gefunden. Eine kleine Menge wird biliär ausgeschieden. Die Ausscheidung von Flucloxacillin ist bei Niereninsuffizienz verlangsamt.

Nach oraler Anwendung wird Flucloxacillin fast vollständig resorbiert und erreicht Blutspiegel vergleichbar nach intramuskulärer Anwendung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Keine relevanten Informationen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselhülle

Natriumstärkerglykolat (Typ A) (Ph. Eur.)

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Kapselhülle:

Gelatine

Eisen(II,III)-oxid

Eisen(III)oxid

Titandioxid

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O

Drucktinte:

Schellack

Propylenglykol

Eisen(II,III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Innerhalb von 3 Monaten nach Öffnen des Siegelbeutels verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Öffnen Sie den Siegelbeutel erst kurz vor der Einnahme. Nach dem Öffnen kann der Siegelbeutel entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake PVC/PE/PVDC Blister mit einer Aluminium Schutzfolie, die 10, 16, 20, 24 oder 28 Kapseln enthalten in einem Aluminium Siegelbeutel. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Altamedics GmbH
TechnologiePark Köln
Eupener Strasse 135 – 137
D-50933 Köln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

91384.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07. Juli 2014

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ALT-FI-cap-500-SPC-1.0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt