

Floxapen 500 mg Kapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Kapsel enthält 500 mg Flucloxacillin als Flucloxacillin-Natriummonohydrat. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel.

Schwarz/braune Kapseln mit dem Aufdruck „Actavis 500“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von nicht lebensbedrohenden Infektionen, die durch Flucloxacillin-empfindliche Penicillinase-bildende Staphylokokken (Ausnahme: Methicillinresistenz; siehe 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften) verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind, wie

- Infektionen der Haut- und Weichteile, wie Abszesse, Furunkel, Karbunkel, Mastitis, Pyodermien, Paronychien, Panaritien, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, infizierte Ulcera, infizierte Ekzeme, Cellulitis, Schutz bei Hautplastiken.
- Stomatitiden, Gingivitiden

- Akute und chronische Infektionen der Atemwege, wie infizierte Bronchiektasien, Mukoviszidose, Lungenabszesse, Empyeme

- Infektionen des Hals-Nasen-Rachenraumes; insbesondere Otitis externa

Ferner wird Floxapen eingesetzt im Anschluss an eine parenterale Therapie zur Fortsetzungsbehandlung von:

- Staphylokokken-Endokarditis

- Staphylokokken-Gastroenteritis

Gegebenenfalls ist, je nach Schwere der Infektion und Keimsituation, die Kombination mit einem anderen bakteriziden Antibiotikum in Erwägung zu ziehen.

Bei schweren Infektionen oder schwer erreichbaren Infektionsherden ist die parenterale Behandlung der oralen vorzuziehen.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Höhe der Dosierung von Floxapen ist abhängig von Alter, Gewicht und Nierenfunktion der Patienten, sowie von Empfindlichkeit der Erreger und Art der Infektion.

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren

Tagesdosis: 3g verteilt auf 3 Einzelgaben

Kinder zwischen 10 und 14 Jahren

Tagesdosis: 1,5 – 2g verteilt auf 3-4 Einzelgaben

Kinder zwischen 6 und 10 Jahren

Tagesdosis: 0,75 – 1,5g verteilt auf 3 Einzelgaben

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem klinischen Verlauf.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Kreatinin Clearance ml/min	Erhaltungsdosis
<10	1 Kapsel alle 12 Stunden

Dosierung bei Häm- und Peritonealdialyse

Weder Häm- noch Peritonealdialyse führen zu einer Senkung der Serumspiegel von Flucloxacillin. Infolgedessen muss während der Dialyse keine zusätzliche Flucloxacillindosis gegeben werden.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist es nicht notwendig, die Dosis zu reduzieren, sofern die Nierenfunktion intakt ist.

Dosierung bei älteren Patienten

Sofern keine Nierenfunktionsstörung vorliegt, werden die üblichen Erwachsenenendosierungen empfohlen.

Art der Anwendung

Um eine maximale Resorption von Flucloxacillin zu erzielen, wird empfohlen, die Kapseln ungefähr eine Stunde vor den Mahlzeiten mit viel Flüssigkeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Flucloxacillin darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, anderen Penicillinen oder einem der sonstigen Bestandteile.

Auf eine mögliche Kreuzallergie mit anderen Penicillinderivaten und Cephalosporinen (β -Lactam-Antibiotika) sollte geachtet werden.

Flucloxacillin ist bei Patienten mit früherer Flucloxacillin-assoziiierter Gelbsucht/ hepatischer Dysfunktion kontraindiziert.

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.

Vorsicht bei Patienten mit allergischer Diathese, Asthma bronchiale, Urticaria und Heuschnupfen.

Obwohl die Anwendung von Floxapen bei Patienten mit Pfeiffer'schem Drüsenfieber oder lymphatischer Leukämie nicht kontraindiziert ist, sollte wenn möglich darauf verzichtet werden, da im Vergleich zur übrigen Population bei diesen Personen eine größere Inzidenz von Hautausschlägen aufgezeichnet worden ist.

Unter länger dauernder Behandlung sind Leber- und Nierenfunktionstest sowie Blutbildkontrollen angezeigt.

Flucloxacillin sollte bei Patienten mit nachgewiesener Leberfunktionsstörung, Patienten ab einem Alter von 50 Jahren und jenen mit schwerer Grunderkrankung mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten können hepatische Ereignisse schwerwiegend sein und in extrem seltenen Fällen wurden Todesfälle berichtet (siehe Nebenwirkungen).

Obgleich Fälle eines Kernikterus bislang noch nicht bekannt geworden sind, sollte bei der Verabreichung von Floxapen an Früh- und Neugeborene an eine mögliche Verdrängung von nicht konjugiertem Bilirubin aus der Albuminbindung gedacht werden.

Bei Diarrhoe kann die Resorption von anderen Medikamenten gestört sein und deren Wirksamkeit daher vermindert werden.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Colitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Flucloxacillin sofort abzusetzen und eine entsprechende Therapie einzuleiten (z.B. Vancomycin oral 4 x 250 mg täglich). Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Eine Überwucherung unempfindlicher Keime bzw. Pilze ist bei Langzeittherapie wie bei anderen Antibiotika möglich.

Dieses Arzneimittel enthält 25,3 mg Natrium pro Kapsel. Im Falle einer kochsalzarmen Diät ist dies zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Piperacillin kommt es zu einer verlangsamten Ausscheidung von Flucloxacillin, was zu höheren Serumspiegeln führt.

Probenecid vermindert die renale tubuläre Sekretion von Flucloxacillin. Die gleichzeitige Gabe von Probenecid verzögert daher die renale Ausscheidung und es können höhere und länger anhaltende Flucloxacillin-Serumkonzentrationen resultieren.

Floxapen sollte nicht mit anderen bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutika wie Tetracyklinen, Erythromycin oder Chloramphenicol kombiniert werden, da ein antagonistischer Effekt möglich ist.

Über eine Beeinträchtigung der Wirkung oraler Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Floxapen-Therapie wurde berichtet. Daher sollten zusätzliche Formen der Kontrazeption während der Behandlung empfohlen werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit einigen Penicillinen sind in seltenen Fällen erhöhte bzw. toxische Methotrexat-Plasmakonzentrationen aufgetreten. Es wird angenommen, dass die betreffenden Penicilline als schwache Säuren mit den Folsäure-Antagonisten um die tubuläre Sekretion konkurrieren. Die dadurch erhöhten Plasmakonzentrationen können Nierenfunktionsstörungen hervorrufen, die die renale Ausscheidung der Folsäure-Antagonisten weiter beeinträchtigen.

Flucloxacillin kann den Guthrie-Test beeinflussen, sodass es zu falsch positiven Resultaten kommt. Die Blutprobe für den Test sollte daher vor der Flucloxacillin-Gabe entnommen werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Obwohl sich keine Hinweise auf embryotoxische, teratogene oder mutagene Wirkungen im Tierversuch gezeigt haben, sollte Flucloxacillin während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

Stillzeit

Flucloxacillin tritt in die Muttermilch über. In der Stillzeit darf Flucloxacillin nur nach strenger Nutzen/Risikoabwägung angewendet werden. Beim gestillten Säugling ist die Möglichkeit einer Beeinflussung der physiologischen Darmflora mit Durchfall oder Sprosspilzbesiedlung zu beachten. An die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte gedacht werden.

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

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersysteme und ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

Sehr häufig: $\geq 1/10$, Häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$, Gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$, Selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$, Sehr selten: $< 1/10.000$, Nicht bekannt/Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt: Superinfektionen mit resistenten Bakterien oder Sprosspilzen bei langfristiger und wiederholter Anwendung

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Eosinophilie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie, hämolytische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: anaphylaktischer Schock, Angioneurotisches Ödem

Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion ist die Therapie abzusetzen (siehe auch „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind neurologische Störungen mit Krämpfen nach Verabreichung hoher Dosen Flucloxacillin

möglich.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: leichte gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Unterleibschmerzen, Appetitlosigkeit, Flatulenz)

Sehr selten: pseudomembranöse Colitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: geringfügiger und vorübergehender Anstieg der Serumtransaminasen

Selten: vorübergehende Hepatitis, cholestatischer Ikterus (diese können auch noch verzögert bis zu 2 Monate nach der Behandlung auftreten)

Sehr selten: veränderte Laborwerte der Leberfunktion

Hepatische Ereignisse können schwerwiegend sein und in sehr seltenen Fällen wurden Todesfälle berichtet. Die meisten Berichte von Todesfällen betrafen Patienten ab einem Alter von 50 Jahren und Patienten mit schwerer Grunderkrankung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Rash, Urticaria, Purpura, Pruritus

Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Myalgie, Arthralgie (diese können auch später als 48 Stunden nach Behandlungsbeginn auftreten)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: interstitielle Nephritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Fieber (kann auch später als 48 Stunden nach Behandlungsbeginn auftreten)

4.9 Überdosierung

Gastrointestinale Effekte wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall können auftreten und sollten symptomatisch behandelt werden.

In sehr hohen Dosen können Penicilline zu cerebralen (epileptischen) Krämpfen führen.

Flucloxacillin kann nicht durch Hämö- bzw. Peritonealdialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Flucloxacillin ist ein halbsynthetisches, Penicillinase-festes Isoxazolylpenicillin.

ATC-Code J01CF05

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.

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 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
Staphylococcus aureus und S. lugdunensis	-	>2 mg/l
Koagulase-negative Staphylokokken mit Ausnahme von S. lugdunensis	-	>2 mg/l

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. 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: Dezember 2008):

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 ¹
Staphylococcus epidermidis ²
Staphylococcus haemolyticus ³
Staphylococcus hominis ³
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)

¹ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

² Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei <10%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Die Bioverfügbarkeit der oralen Form beträgt ca. 70 – 80%.

Etwa eine Stunde nach einer oralen Dosis von 500 mg erreichen die Serumspiegel maximale Werte bis 15 mcg/ml.

Distribution

Die Bindung an Plasmaproteine beträgt 95%.

Flucloxacillin diffundiert gut in die Gewebe. Es ist aber nur schwach liquorgängig, wenn die Meningen nicht entzündet sind.

Flucloxacillin ist plazentagängig und tritt in die Muttermilch über.

Metabolismus

Die Halbwertszeit beträgt beim gesunden Erwachsenen ca. 45 – 70 Minuten.

Elimination

Flucloxacillin wird hauptsächlich durch die Nieren ausgeschieden. Bis 70% der verabreichten Dosis finden sich als aktive Substanz in hohen Konzentrationen im Urin. Zusätzlich sind ein antibakteriell aktiver Metabolit, 5-Hydroxymethyl-Flucloxacillin (bis zu 10% der Aktivität können durch diesen Metaboliten beigetragen werden) und inaktive Penicilloinsäuren des Penicillins und des Metaboliten (ca. 5% inaktiv) im Urin vorhanden. Ein kleiner unveränderter Teil des Flucloxacillins wird mit der Galle ausgeschieden. In der Leber werden nur 10 – 30% zu inaktiven Metaboliten metabolisiert.

Durch gleichzeitige Verabreichung von Probenecid wird die renale Exkretion von Flucloxacillin verlangsamt, was zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel führt.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Plasmakreatinin 10 – 15 mg%, Inulin-Clearance 4 – 2 ml/min) beträgt die Halbwertszeit ca. 150 – 170 Minuten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität von oralem Flucloxacillin wurde bei Mäusen, neugeborenen Ratten, Ratten bzw. Corgi-Hunden untersucht. Die angenäherte LD₅₀ (mg/kg) betrug jeweils 3800, >5000, 1650 (männliche Tiere) / 2110 (weibliche Tiere) bzw. >2000.

Subakute bzw. chronische Toxizität

Sprague-Dawley-Ratten (n = 25 männliche und weibliche in jeder Dosierungsgruppe) wurden an 7 Tagen in der Woche mit Flucloxacillin 0, 200, 500 oder 2000 mg/kg/Tag über 26 Wochen oral zwangsernährt. Es kamen keine Todesfälle vor, die mit der Flucloxacillin-Behandlung in Verbindung gebracht wurden. Bei Ratten, die 2000 mg/kg/Tag oral erhielten, gab es abgesehen vom Durchfall keine klinischen Anzeichen für eine Reaktion auf die Behandlung. Eine verlangsamte Gewichtszunahme wurde bei männliche Ratten beobachtet, die 2000 mg/kg/Tag erhielten, bei den Dosierungen 200 und 500 mg/kg/Tag zeigten die männlichen Ratten jedoch eine leicht gesteigerte Gewichtszunahme. Die Blutzuckerwerte waren leicht aber signifikant bei den mit 2000 mg/kg/Tag behandelten männlichen Tieren nach 4 Wochen und bei den weiblichen Tieren nach 25 Wochen erhöht.

In einer kleinen Studie an Beagle-Hunden (n = 6 in jeder Dosierungsgruppe) erhielten diese i.v. 200 oder 500 mg/kg/Tag Flucloxacillin. Bei der Dosierungsgruppe 500 mg/kg/Tag war die Futteraufnahme reduziert und führte zu Gewichtsverlusten. Bei allen mit 500 mg/kg/Tag und einigen der mit 200 mg/kg/Tag behandelten Hunde war die spezifische Urindichte erniedrigt. Die spezifische Urindichte der Kontrollhunde und der mit 200 mg/kg/Tag Flucloxacillin behandelten Hunde war vergleichbar. Plasmaglucoosespiegel waren bei den mit 200 oder 500 mg/kg/Tag behandelten Gruppen nach 3 Wochen erniedrigt, aber im Normbereich.

Reproduktionstoxizität

Flucloxacillin 200 bzw. 500 mg/kg/Tag wurde oral an CD1-Mäusen (n = 21 bzw. 22) vom 8. bis einschließlich dem 17. Tag der Schwangerschaft verabreicht. Bei den mit 500 mg/kg/Tag behandelten Tieren wurden stumpfes Fell, Bauchauftreibung, und verlangsamte Gewichtszunahme beobachtet und es starben 4

Tiere. In den mit 200 mg/kg/Tag behandelten Gruppen wurden keine Wirkungen beobachtet. Außerdem zeigten sich in dieser Gruppe keine Wirkungen auf die Wurfparameter. In der Dosierungsgruppe 500 mg/kg/Tag hatten 17 von 117 Föten eine Gaumenspalte gegenüber 1 von 172 in der Dosierungsgruppe 200 mg/kg/Tag und 2 von 208 in der Kontrollgruppe.

In einer weiteren Studie wurde Flucloxacillin oral an ICR-JCL-Mäusen (n = 28) in den Dosierungen 0, 1000, 2000 und 4000 mg/kg/Tag vom 7. bis zum 12. Tag der Schwangerschaft verabreicht. Bei den behandelten Gruppen war die Auftretenshäufigkeit von wesentlichen oder minimalen Anomalien nicht erhöht. Flucloxacillin 200 bzw. 500 mg/kg/Tag wurde oral an CD-Ratten (n = 21 bzw. 22) vom 6. bis einschließlich dem 15. Tag der Schwangerschaft verabreicht. Es konnten keine Auswirkungen auf die Wurfgröße der lebend geborenen Tiere, das Gewicht der Föten und durchschnittliche Gewicht des Wurfs, Geschlechterverhältnis oder Skelettvarianten festgestellt werden.

Es gab keine Anzeichen für eine Beeinträchtigung der peri- oder postnatalen Entwicklung der Nachkommen von Ratten, die oral 200 bzw. 500 mg/kg/Tag vom 15. Tag der Schwangerschaft bis zur Geburt und weitere 21 Tage nach der Geburt erhielten. Fruchtbarkeit und Fortpflanzungsfähigkeit waren ebenfalls nicht beeinträchtigt.

Mutagenizität und Kanzerogenität

Es wurden keine spezifischen Studien zum mutagenen bzw. kanzerogenen Potenzial mit Flucloxacillin durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat, Gelatine, Schellack, Propylenglycol, Natriumhydroxid, Povidon, Titandioxid (E 171), Eisenoxid schwarz (E 172), Eisenoxid gelb (E 172) und Eisenoxid rot (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die

Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterverpackung:

16 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung: Actavis Group, Hafnarfjörður, Island.

8. Zulassungsnummer: 15.542

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 4. Juli 1974.

10. Stand der Information: Dezember 2009.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.