

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Staphylex® 250 mg Kapseln
Staphylex® 500 mg Kapseln
Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Staphylex 250 mg Kapseln
1 Hartkapsel enthält 272 mg Flucloxacillin-Natrium 1 H₂O, entsprechend 250 mg Flucloxacillin.

Staphylex 500 mg Kapseln
1 Hartkapsel enthält 544 mg Flucloxacillin-Natrium 1 H₂O, entsprechend 500 mg Flucloxacillin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

Akute und chronische Infektionen durch Flucloxacillin-empfindliche Penicillinase-bildende Staphylokokken [mit Ausnahme von Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA/MRSE)] wie:

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

Hinweis:

Die orale Therapie mit Flucloxacillin ist nicht indiziert zur Therapie lebensbedrohlicher Infektionen. Hierfür stehen die besser geeigneten Präparate zur intravenösen Therapie zur Verfügung.

Die Wirksamkeit von Flucloxacillin sollte durch den Nachweis der Empfindlichkeit gegenüber Oxacillin nachgewiesen werden.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Die Gesamtdosis beträgt 1 g - 3 g, verabreicht in 3 - 4 geteilten Dosen, jeweils durch orale Verabreichung. Die Dosis von 1 g sollte auf 4 Verabreichungen aufgeteilt werden.

Die maximale Gesamttagesdosis von 12 g pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Bei schweren lebensbedrohlichen Infektionen können 4 g und mehr täglich erforderlich sein, aufgeteilt in drei bis vier gleich große Einzeldosen.

Kinder

Kinder im Alter von 10 bis 12 Jahren erhalten im Allgemeinen eine Tagesdosis von 1,5 bis 2 g, im Alter von 6 bis 10 Jahren 0,75 bis 1,5 g Flucloxacillin in drei bis vier gleich großen Einzeldosen. Eine Erhöhung der Tagesdosis auf maximal 100 mg/kg Körpergewicht (KG) ist gegebenenfalls möglich.

Früh-, Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder

Flucloxacillin sollte bei Früh- und Neugeborenen wegen der möglichen Auslösung eines Kernikterus nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Früh- und Neugeborene sowie Säuglinge und Kleinkinder erhalten im Allgemeinen 40 bis 50 mg/kg KG täglich, aufgeteilt in drei bis vier gleich große Einzeldosen. Eine Erhöhung der Tagesdosis auf maximal 100 mg/kg KG ist gegebenenfalls möglich.

Andere Darreichungsformen/Stärken können für die Verabreichung in diese Bevölkerungsgruppe besser geeignet sein.

Hinweis:

Gegenüber Flucloxacillin wurden mögliche Resistenzentwicklungen beschrieben. Dies sollte bei der Dosierung beachtet werden.

Dosierungsbeispiele:

Siehe Tabelle 1.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Exkretion von Flucloxacillin vermindert. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Dosis dem Schweregrad der Funktionsstörung entsprechend zu vermindern. Die empfohlene Maximaldosis bei Erwachsenen ist 1 g alle 8 - 12 Stunden.

Hinweis:

Weder Hämo- 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.

Art der Anwendung

Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, sollte Flucloxacillin nach ärztlicher Anordnung so früh wie möglich, d.h. möglichst nach dem Auftreten der ersten Symptome verabreicht und regelmäßig eingenommen werden.

Staphylex Kapseln sollten mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Kapseln sollten mit einem ganzen Glas Wasser (250 ml) eingenommen werden, um das Risiko von Speiseröhrenschmerzen zu verringern (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten sich nach der Einnahme von Staphylex Kapseln nicht sofort hinlegen.

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

Tabelle 1: Dosierungsbeispiele

Altersstufe	Tagesdosierung		Gesamtmenge
	Kapseln 250 mg	Kapseln 500 mg	Flucloxacillin
Erwachsene und Jugendliche (über 12 Jahre)		3-mal 2 Kapseln	3 g
Kinder (10 bis 12 Jahre)	3- bis 4-mal 2 Kapseln	3- bis 4-mal 1 Kapsel	1,5 bis 2 g
Kinder (6 bis 10 Jahre)	3-mal 1 bis 2 Kapseln		0,75 bis 1,5 g
Kleinkinder, Säuglinge, Neu- und Frühgeborene	Für diese Altersgruppe stehen besser geeignete Darreichungsformen zur Verfügung.		

Staphylex® 250 mg Kapseln Staphylex® 500 mg Kapseln Hartkapseln

PUREN

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 hinreichend bekannt.

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.

Das Auftreten eines fieberhaften, generalisierten Erythems mit Pustelbildung zu Therapiebeginn kann ein Symptom eines akuten generalisierten pustulösen Exanthems (AGEP) sein (siehe Abschnitt 4.8). Wird ein AGEP diagnostiziert, sollte Flucloxacillin abgesetzt werden. Jede weitere Verabreichung von Flucloxacillin ist dann kontraindiziert.

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 hepatische Ereignisse schwerwiegend sein und in extrem seltenen Fällen wurden Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

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 Gelbsucht zu einem Kernikterus führen kann.

Bei Neugeborenen und Kindern unter 6 Monaten sollte ferner darauf geachtet werden, dass durch die noch verminderte renale Ausscheidung hohe Flucloxacillin-Serumkonzentrationen auftreten können.

Unter länger dauernder Behandlung (z. B. Osteomyelitis, Endokarditis) sind regelmäßige Leber- und Nierenfunktionstests sowie Blutbildkontrollen angezeigt.

Eine Überwucherung mit unempfindlichen Organismen ist bei Langzeittherapie möglich.

Vorsicht ist geboten, wenn Flucloxacillin zusammen mit Paracetamol verabreicht wird, da ein erhöhtes Risiko für eine metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) besteht. Patienten mit erhöhtem Risiko für eine metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke sind insbesondere jene mit schwerer Nierenfunktionsstörung, Sepsis oder Mangelernährung, vor allem, wenn Tageshöchstdosen von Paracetamol angewendet werden.

Nach gleichzeitiger Verabreichung von Flucloxacillin und Paracetamol wird eine engmaschige Überwachung empfohlen, um das Auftreten von Ungleichgewichten des Säure-Basen-Haushaltes, insbesondere einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke, festzustellen. Es sollte auch ein Urintest im Hinblick auf 5-Oxoprolin erfolgen.

Wenn Flucloxacillin nach Absetzen von Paracetamol weiter eingenommen wird, ist es ratsam sicherzustellen, dass keine Zeichen einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke vorliegen, da die Möglichkeit besteht, dass Flucloxacillin das Krankheitsbild der metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufrechterhält (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Verwendung von Flucloxacillin, besonders in hohen Dosierungen, kann eine (potenziell lebensbedrohliche) Hypokaliämie auftreten. Eine durch Flucloxacillin hervorgerufene Hypokaliämie kann gegen eine Kaliumsupplementierung resistent sein. Während der Behandlung mit höheren Dosierungen von Flucloxacillin werden regelmäßige Messungen des Kaliumspiegels empfohlen. Dieses Risiko sollte ebenfalls beachtet werden, wenn Flucloxacillin mit Hypokaliämie-induzierenden Diuretika kombiniert wird oder wenn weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hypokaliämie (z. B. Mangelernährung, Dysfunktion der Nierenkanälchen) vorhanden sind.

Staphylex enthält Natrium

Die 1 g Flucloxacillin entsprechende Menge Flucloxacillin-Natrium 1 H₂O enthält 50,6 mg entsprechend 2,53 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere Antibiotika

Flucloxacillin sollte möglichst nicht mit bakteriostatisch wirkenden Mitteln kombiniert werden, da hinsichtlich der antibakteriellen Wirkung *in vitro* ein antagonistischer Effekt auftreten kann. Ein synergistischer Effekt kann sich bei der Kombination mit anderen bakteriziden Antibiotika, z. B. Aminoglykosiden, ergeben.

Indometacin, Salicylate, Sulfinpyrazon, Probenecid und Phenylbutazon

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

Eine Reihe von Wirkstoffen kann die tubuläre Sekretion von Penicillinen hemmen (Probenecid, Enilbutazon, Xyphenbutazon und in geringerem Maße Acetylsalicylsäure, Indomethacin und Sulfinpyrazon), wodurch sich die Halbwertszeit von Flucloxacillin verlängert und die Plasmaspiegel erhöht werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Flucloxacillin zusammen mit Paracetamol angewendet wird, da die gleichzeitige Einnahme mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde berichtet, dass Flucloxacillin (CYP450-Induktor) die Plasmakonzentrationen von Voriconazol signifikant senkt. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Flucloxacillin und Voriconazol nicht vermieden werden kann, ist auf einen potenziellen Verlust der Voriconazol-Wirkbarkeit zu achten (z. B. durch therapeutisches Drug Monitoring); eine Erhöhung der Voriconazol-Dosis kann erforderlich sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Beobachtungen am Menschen haben bisher keinen Hinweis auf schädliche Wirkungen von Penicillinen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen erkennen lassen. In tierexperimentellen Studien zeigte Flucloxacillin keine reproduktionstoxikologischen Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Flucloxacillin in der Schwangerschaft darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Stillzeit

Flucloxacillin tritt in geringem Maße in die Muttermilch über. Die Möglichkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen muss bei gestillten Säuglingen berücksichtigt werden.

In der Stillzeit darf Flucloxacillin angewendet werden. Mit Ausnahme des Risikos einer Sensibilisierung oder einer akuten Veränderung der Darmflora des Neugeborenen, die zu Durchfall führt, gibt es keine schädlichen Auswirkungen auf den Säugling.

Fertilität

Es gibt keine Daten über den Einfluss auf die menschliche Fertilität. Verfügbaren Daten von Tieren lassen kein Risiko erkennen.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat Flucloxacillin im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Nachteilige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind nicht beobachtet worden. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen kann jedoch gegebenenfalls 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.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

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 ($< 1/10.000$), einschließlich Einzelfälle.

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.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Langfristige oder wiederholte Anwendung von Staphylex kann zu Superinfektionen mit Pilzen oder resistenten Bakterien führen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Neutropenie, Agranulozytose, Granulozytopenie, allergisch bedingte Leukopenie mit Eosinophilie, Anämie, Thrombozytopenie. Diese Erscheinungen sind nach Be-

endigung der Therapie reversibel. Hämolytische Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitlosigkeit*

Sehr selten: Elektrolytstörungen: Hyponatriämie.

Erfahrung nach der Markteinführung: sehr seltene Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke, wenn Flucloxacillin zusammen mit Paracetamol angewendet wird, im Allgemeinen bei Vorhandensein von Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Hypokaliämie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen*, Schwindel*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: leichte gastrointestinale Störungen* (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)

Gelegentlich: Bauchschmerzen*

Sehr selten: pseudomembranöse Kolitis. Beim Auftreten einer pseudomembranösen Kolitis sollte Staphylex abgesetzt und gegebenenfalls eine kausale Therapie (z. B. Metronidazol oder Vancomycin oral) eingeleitet werden.

Nicht bekannt: Speiseröhrenschmerzen und damit verbundene Nebenwirkungen[§]

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). Hepatitis und cholestatische Gelbsucht traten häufiger bei älteren Patienten auf oder bei längerer Anwendung von Staphylex. Sie traten bis zu zwei Monate nach der Behandlung auf. In einigen Fällen war der Verlauf protrahiert 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.

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 HLA-B*5701 Allel eine Leberschädigung zu entwickeln, sehr niedrig (0,12 %) und ein Routine-Screening für dieses Allel wird nicht empfohlen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes¹

Gelegentlich: Exanthem*, Urtikaria*, Pruritus und Purpura*

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

Nicht bekannt: AGEP - akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (siehe Abschnitt 4.4)

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)

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

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.

§ Ösophagitis, brennendes Gefühl in der Speiseröhre, Rachenreizungen, oropharyngeale Schmerzen oder Schmerzen im Mund

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.

Staphylex® 250 mg Kapseln

Staphylex® 500 mg Kapseln

Hartkapseln



4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Bei sehr hohen Dosen können gastro-intestinale Erscheinungen wie Übelkeit und Erbrechen oder eventuell eine Diarrhö sowie zentralnervöse Störungen auftreten. Andere Zeichen einer Überdosierung sind nicht bekannt.

Therapie von Intoxikationen

Es 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 dialysierbar. Während der Hämodialyse bleibt die Halbwertszeit praktisch unverändert.

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 Therapierichtlinien durch einen Arzt einzuleiten.

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 β -Lactam-Antibiotika resistent.

Grenzwerte

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 13.0)

Erreger	S	R
<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

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: April 2023):

Siehe Tabelle 2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Metabolismus und Elimination

Orale Applikation

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

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

Die Halbwertszeit ist konzentrations- und applikationsabhängig und liegt in der Größenordnung von 45 bis 65 Minuten. Mit einer Verlängerung der Halbwertszeit ist bei stark niereninsuffizienten Patienten so-

Tabelle 2

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> [#]
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)

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

[#] Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei ≥ 10 %.

wie bei Früh- und Neugeborenen zu rechnen.

Flucloxacillin ist zu etwa 92 bis 96 % an Plasmaproteine gebunden und gut gewebeängig. Die Substanz passiert die Plazentaschranke und wird mit der Muttermilch abgegeben. Die Diffusion in den Liquor ist auch bei entzündlichen Meninge unzureichend.

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit oral applizierten Flucloxacillins beträgt etwa 50 % der verabreichten Dosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Es gibt bisher keine Anhaltspunkte für ein mutagenes oder tumorerzeugendes Potenzial.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(II,III)-oxid, Eisen(III)-oxid und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

6.2 Inkompatibilitäten
Hinweis:

Flucloxacillin-haltige Arzneimittel sollten stets getrennt von anderen Arzneimitteln verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Staphylex 500 mg Kapseln

Den Siegelbeutel bis zum Beginn der Einnahme geschlossen halten und erst direkt vor Beginn der Einnahme öffnen. Den Inhalt innerhalb von 30 Tagen nach Öffnen verwenden.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse
Staphylex 250 mg Kapseln

Staphylex 250 mg sind längliche Hartgelatine-Kapseln, die ein weißes bis cremefarbenes Pulver enthalten. Die obere Kapselhälfte ist schwarz. Die untere Kapselhälfte ist braun und trägt den Aufdruck „250“.

Originalpackung mit 20 Hartkapseln

Staphylex 500 mg Kapseln

Staphylex 500 mg sind längliche Hartgelatine-Kapseln, die ein weißes bis cremefarbenes Pulver enthalten. Die obere Kapselhälfte ist schwarz. Die untere Kapselhälfte ist braun und trägt den Aufdruck „500“.

Staphylex 500 mg ist in PVC/PE/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen, verpackt in dreifach laminierten Siegelbeuteln, mit 10 Hartkapseln mit 20 Hartkapseln bzw. mit 30 Hartkapseln und als Klinikpackungen mit 20 Hartkapseln erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
 Willy-Brandt-Allee 2
 81829 München
 Telefon: 089/558909 - 0
 Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Staphylex 250 mg Kapseln
 6007657.01.00

Staphylex 500 mg Kapseln
 6007657.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN
Staphylex 250 mg Kapseln

Datum der Erteilung der Zulassung:
 04. Mai 1972

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Juni 2005

Staphylex 500 mg Kapseln

Datum der Erteilung der Zulassung:
 04. Mai 1972

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Juni 2005

10. STAND DER INFORMATION

01.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig