

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flanamox 500 mg Hartkapseln

286,60 mg Amoxicillin 3 H<sub>2</sub>O (entspr. 250 mg Amoxicillin) und

272,00 mg Flucloxacillin-Natrium 1 H<sub>2</sub>O (entspr. 250 mg Flucloxacillin) pro Hartkapsel.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Amoxicillin 3 H<sub>2</sub>O und Flucloxacillin-Natrium 1 H<sub>2</sub>O.

1 Hartkapsel enthält als Wirkstoffe 286,60 mg Amoxicillin 3 H<sub>2</sub>O (entsprechend 250 mg Amoxicillin) und

272,00 mg Flucloxacillin-Natrium 1 H<sub>2</sub>O (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.

Flanamox 500 Hartkapseln sollten mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Hartkapseln 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 Flanamox 500 nicht sofort hinlegen.

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-hämolisierenden 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

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.

#### 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

Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktoider und schwerer kutaner Reaktionen) beschrieben.

Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom führen, einer schweren allergischen Reaktion, die einen Myokardinfarkt zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 4.8). Personen mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicilline in der Vorgeschichte und atopische Personen tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen. Sollte es zu einer allergischen Reaktion kommen, muss die Therapie mit Amoxicillin beendet und eine geeignete Alternativ-Therapie begonnen werden.

# Flanamox 500 mg Hartkapseln

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).

Das arzneimittelbedingte Enterokolitisyndrom (DIES) wurde hauptsächlich bei Kindern berichtet, die Amoxicillin erhalten haben (siehe Abschnitt 4.8). DIES ist eine allergische Reaktion mit dem Leitsymptom anhaltenden Erbrechens (1–4 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels) bei einem Fehlen von allergischen Haut- oder Atemwegssymptomen. Weitere Symptome können Bauchschmerzen, Diarrhö, Hypotonie oder Leukozytose mit Neutrophilie sein. Es sind schwere Fälle inklusive einer Progression bis hin zum Schock aufgetreten.

## 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

Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung) beobachtet, und zwar vorwiegend unter einer parenteralen Therapie. Während der Anwendung hoher Amoxicillin-Dosen ist auf eine adäquate Flüssigkeitszufuhr und Harnausscheidung zu achten, um das Risiko für eine Amoxicillin-Kristallurie zu verringern. Bei Patienten mit Blasenkatheter ist die Durchgängigkeit des Katheters regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9).

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

## Einnahme zusammen mit Paracetamol

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 Tageshöchst Dosen 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 aufrecht erhält (siehe Abschnitt 4.5).

## Einnahme zusammen mit Voriconazol

Es wurde berichtet, dass Flucloxacillin (CYP450-Induktor) die Plasmakonzentrationen von Voriconazol signifikant verringert. Wenn die gleichzeitige Verabreichung von Flucloxacillin mit Voriconazol nicht vermieden werden kann, ist auf einen möglichen Wirkungsverlust von Voriconazol zu achten (z.B. durch therapeutisches Drug Monitoring); eine Erhöhung der Voriconazol-Dosis kann erforderlich sein.

## Hypokaliämie

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.

## **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, Sulfapyrazon, Probenecid, Allopurinol und Phenylbutazon

Die gleichzeitige Gabe von Indometacin, Salicylaten, Sulfapyrazon, 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.

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid wird nicht empfohlen. Probenecid vermindert die renale tubuläre Sekretion von Amoxicillin. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid kann zu erhöhten und verlängerten Blutspiegeln von Amoxicillin führen.

### 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.

## Methotrexat

Penicilline können die Ausscheidung von Methotrexat vermindern, was zu einer potenziellen Erhöhung der Toxizität führen kann.

## Paracetamol

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)

## Voriconazol

Vorsicht ist geboten, wenn Flucloxacillin zusammen mit Voriconazol angewendet wird, da bei gleichzeitiger Einnahme ein möglicher Wirkungsverlust von Voriconazol auftreten kann (siehe Abschnitt 4.4).

## 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/Risikoabwägung 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 Sprosspilzbesiedlung 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 4 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 ernstzunehmende Darm-erkrankung (Pseudomembranöse Enterokolitis, 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/Chemotherapeutika, 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.

# Flanamox 500 mg Hartkapseln



Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
				Superinfektionen, Kolonisation mit resistenten Bakterien oder Pilzen
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
		Thrombozytopenie, (hämolytische) Anämie, Neutropenie, Granulozytopenie, Leukopenie mit Eosinophilie (allerg. bedingt)	Reversible Agranulozytose	Verlängerung der Blutungs- und Prothrombinzeit, thrombozytopenische Purpura, Pancytopenie, Eosinophilie, hämolytische Anämie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
				Hypernatriämie, Hypokaliämie
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)				
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
				Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Schwindel, Depression, Krampfanfälle, Übererregbarkeit, Benommenheit, Angst, Schlaflosigkeit, aseptische Meningitis
<b>Herzerkrankungen</b>				
				Kounis-Syndrom
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Bauchschmerzen, weiche, Stühle, Diarrhö, Verstopfung				Geschmacksstörungen, Stomatitis, Zahnverfärbung (bei Kindern), schwere anhaltende Durchfälle bei pseudomembranöser Enterokolitis, hämorrhagische Enterokolitis, Speiseröhrenschmerzen und damit verbundene Nebenwirkungen (Ösophagitis, brennendes Gefühl in der Speiseröhre, Rachenreizungen, oropharyngeale Schmerzen oder Schmerzen im Mund), arzneimittelbedingtes Enterokolitisyndrom
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
		AST, ALT-Erhöhung		Leberfunktionsstörung, Hepatitis, cholest. Hepatitis, Cholestase mit u. ohne Ikterus
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>				
	Allerg. Hautreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Exantheme mit u. ohne Blasen- u. Quaddelbildung, Erythema nodosum, Urtikaria, Pruritus, (angioneurot.) Ödeme, Arzneimittelfieber		Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Makulopapulöse, morbilliforme Exantheme, Erythema exsudativum multiforme, Erythrodermie, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, exfoliative Dermatitis, Lyell-Syndrom, AGEP – akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (siehe Abschnitt 4.4), lineare IgA-Erkrankung
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankung</b>				
				Arthralgie, Myalgie,
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
		Schleimhautentzündungen oral	Schwarze Haarzunge	Fieber, trockener Mund, Geschmacksveränderung
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				
				Anaphylaktischer Schock, Serumkrankheit, allerg. Vaskulitis oder allerg. Nephritis
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
				Interstitielle Nephritis akut-subklin., Nierenversagen akut m. Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung)

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). Beson-

ders gefährdet sind Patienten mit bekannter Penicillin-Überempfindlichkeit. Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Behandlung abgebrochen werden. Schwere akute Überempfindlichkeitserscheinungen können sich äußern als: Gesichtsoedem, Zungenschwellung, innere Kehlkopf-

schwellung 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 „Besondere 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](http://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.

Amoxicillin-Kristallurie, die in einigen Fällen zu Nierenversagen führte, wurde beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### 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 Therapierichtlinien 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 Isoxazolylpenicillin.

#### ATC-Code

J01CR50

### Amoxicillin

#### Wirkmechanismus

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (Betalaktam-Antibiotikum), das eines oder mehrere der für die Biosynthese des bakteriellen Peptidoglycans notwendigen Enzyme (häufig Penicillin-bindende Proteine genannt, PBP) hemmt, welches ein integraler struktureller Bestandteil der Bakterienzellwand ist. Die Hemmung der Peptidoglycan-Synthese hat eine Schwächung der Zellwand zur Folge, was in der Regel zur Zellyse und zum Absterben führt.

Amoxicillin kann durch Betalaktamasen, die von resistenten Bakterien gebildet werden, abgebaut werden, so dass das Wirkspektrum von Amoxicillin allein keine Erreger umfasst, die diese Enzyme bilden.

#### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Zeitdauer des Wirkstoffspiegels oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (T>MHK) gilt als wichtigste Kenngröße für die Wirksamkeit von Amoxicillin.

#### Resistenzmechanismen

Die zwei wichtigsten Resistenzmechanismen gegenüber Amoxicillin sind:

- Inaktivierung durch bakteriellen Betalaktamasen.
- Veränderung der PBPs, welche die Affinität des antibakteriellen Wirkstoffs zur Zielstruktur reduzieren.

Impermeabilität der Bakterien oder Mechanismen von Effluxpumpen können bakterielle Resistenz, insbesondere bei Gram-negativen Bakterien, verursachen oder fördern.

#### Grenzwerte

### Die aktuellen Grenzwerte zur Bewertung der Erregersensibilität (Stand: Januar 2020) finden Sie in folgender Tabelle

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 10.0)

Erreger	S	R
<i>Enterobacterales</i> <sup>1)</sup>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>2) 3)</sup>	- 2), 3)	- 2), 3)

<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>4)</sup>	- 4)	- 4)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (oral)	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> (oral)	≤ 0,001	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>5)</sup>	- 5)	- 5)
<i>Helicobacter pylori</i> <sup>6)</sup>	≤ 0,125 mg/l <sup>6)</sup>	> 0,125 mg/l <sup>6)</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte*	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l

<sup>1)</sup> Die Grenzwerte von *Enterobacterales* für Aminopenicilline basieren auf der intravenösen Gabe. Bei oraler Gabe sind die Grenzwerte nur für unkomplizierte Harnwegsinfektionen gültig. Die Grenzwerte für andere Infektionsarten werden zurzeit überprüft.

<sup>2)</sup> Für *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus lugdunensis* wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

<sup>3)</sup> Derzeit steht keine zuverlässige Methode zum Nachweis der Penicillinase-Bildung bei Koagulase-negativen Staphylokokken zur Verfügung.

<sup>4)</sup> Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

<sup>5)</sup> Betalaktamase-bildende Stämme von *Moraxella catarrhalis* sind als resistent zu werten.

<sup>6)</sup> Die Grenzwerte basieren auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der Wildtyp-Isolate von solchen mit verminderter Sensibilität unterscheidet.

\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik (siehe [www.nak-deutschland.org](http://www.nak-deutschland.org))

Die Prävalenz von Resistenzen kann für einzelne Spezies geographisch und über die Zeit schwanken, und Informationen zu lokalen Resistenzen werden insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen benötigt. Im Bedarfsfall ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn der Nutzen der Substanz zumindest bei einigen Infektionen aufgrund der lokalen Prävalenz von Resistenzen fraglich ist.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten mit Stand vom 20.08.2015. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Amoxicillin in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11. am Ende dieser Fachinformation.

# Flanamox 500 mg Hartkapseln

<b>Üblicherweise empfindliche Erreger</b>
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Enterococcus faecalis</i> betähämolisierende Streptokokken (Gruppen A, B, C und G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<b>Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann</b>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen Koagulase negative Staphylokokken <i>Staphylococcus aureus</i> £ <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans Gruppe Streptokokken
Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Clostridium</i> spp.
Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Fusobacterium</i> spp.
Andere Mikroorganismen: <i>Borrelia burgdorferi</i>
<b>Von Natur aus resistente Organismen †</b>
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Enterococcus faecium</i> †
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Bacteroides</i> spp. (einige Stämme von <i>Bacteroides fragilis</i> sind resistent).
Andere Mikroorganismen <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

§ Natürliche intermediäre Empfindlichkeit in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen.

£ Beinahe alle *S. aureus* Stämme sind resistent gegen Amoxicillin, da sie Penicillinase produzieren. Zusätzlich sind alle Methicillin-resistenten Stämme auch resistent gegen Amoxicillin.

## 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.

### 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 Beta-laktam-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. 10.0)

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 2022):

### 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

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

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

# Auf Intensivstationen 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 Resorptionsgeschwindigkeit. 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 ( $52 \pm 15\%$  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 tumor erzeugendes Potential liegen nicht vor.

In Untersuchungen an Ratten und Mäusen wurden keine Einflüsse auf die Trächtigkeit, 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 tumor erzeugendes 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.) (E572), Gelatine, Titandioxid (E171).

#### 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

Weißer Hartkapseln in einer Braunglasflasche mit Schraubdeckel im Umkarton.

In der Flasche befindet sich zudem ein runder Plastikbehälter, der ein Trockenmittel (Silicagel) enthält. Der Trockenmittelbehälter muss zum Schutz der Hartkapseln vor Luftfeuchtigkeit in der Flasche verbleiben und darf nicht entfernt werden. Er darf nicht geschluckt oder geöffnet werden.

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 8808-05;  
Telefax: 0521 8808-334  
E-Mail: aw-info@drwolffgroup.com

### 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

03/2023

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

#### Amoxicillin:

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2020) finden Sie in folgender Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<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 ° ^
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Helicobacter pylori</i> °
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Fusobacterium nucleatum</i> °
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus faecium</i> +
<i>Staphylococcus aureus</i> +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Campylobacter jejuni</i> +
<i>Escherichia coli</i> +
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> +
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen)
<i>Shigella</i> spp.
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Prevotella</i> spp.
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-resistent)
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> 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.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt