

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leukase N Kegel

10 mg, 2 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Wundkegel enthält 10 mg Framycetinsulfat und 2 mg Lidocainhydrochlorid-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer Wundkegel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur antibiotischen Behandlung von kleineren offenen Krankheitsherden, die durch framycetin- oder neomycinempfindliche Keime bakteriell infiziert sind, wie z.B. kleinere Abszesse.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Üblicherweise werden einmalig durchschnittlich 1–2 Kegel eingelegt (1 Kegel pro 1 cm Durchmesser des kleineren Krankheitsherdes). In den meisten Fällen genügt diese einmalige Anwendung. Falls nicht, kann die Behandlung noch einmal wiederholt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bei bestehender Überempfindlichkeit gegen Framycetin, Neomycin und andere Aminoglykosid-Antibiotika, Lidocainhydrochlorid sowie einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, bei eingeschränkter Nierenfunktion oder bei einer Vorschädigung des Innenohres (Vestibular- oder Cochlearorgan) sollte dieses Präparat nicht angewandt werden.

Bei Patienten mit neuromuskulären Störungen wie Myasthenia gravis oder bei Patienten, die Muskelrelaxanzien einnehmen, sind Leukase N Kegel wegen der möglichen Steigerung des neuromuskulären Blocks nur mit Vorsicht anzuwenden.

Eine Applikation von mehr als 10 Kegeln pro Krankheitsherd sollte nicht erfolgen, da keine entsprechenden klinischen Erfahrungen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder:

Bei Frühgeborenen und in den ersten Lebenswochen ist wegen der noch nicht ausgereiften Nierenfunktion von der Anwendung möglichst abzuweichen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wegen der Gefahr oto- oder nephrotoxischer Schäden ist die gleichzeitige Verabreichung anderer potenziell das Gehör oder die Nieren schädigender Arzneimittel, z. B. anderer Aminoglykosid-Antibiotika, Cephalosporine, Amphotericin B, Ciclosporin, Methoxyfluran, Bumetanid, Furosemid oder Etacrynsäure zu vermeiden.

Aminoglykosid-Antibiotika können die Wirkung von Muskelrelaxanzien um ein Vielfaches verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Leukase N Kegel sind während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

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

Es liegen keine Erfahrungen hinsichtlich der Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde 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)

Unter der Behandlung mit Leukase N Kegel können unerwünschte Wirkungen in folgenden Organsystemen auftreten:

Überempfindlichkeitsreaktionen:

Häufig kann es zum Auftreten eines Exanthems sowie zu einer anaphylaktischen Reaktion kommen. Sehr häufig besteht eine Kreuzsensibilisierung mit Neomycin und anderen Aminoglykosid-Antibiotika. Zwischen Neomycin und Framycetin zeigte sich eine Reaktionskopplung von ca. 70 %. Gleichzeitige Reaktionen auf Neomycin und Gentamicin ergaben sich bei knapp 40 % der Neomycin-Allergiker und knapp 50 % der Gentamicin-Allergiker.

Niere/Zentrales Nervensystem/Sinnesorgane:

Die Resorptionsrate des in Leukase N Kegel enthaltenen Wirkstoffs Framycetin ist nach lokaler Anwendung gering. Framycetin kann jedoch wie alle Aminoglykosid-Antibiotika in höherer Dosis die Funktion der Niere und des Gehörs (bis zur Taubheit) schädigen. Besonders gefährdet sind Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die empfohlene Dosierung und Anwendungsdauer sollen deshalb nicht überschritten werden.

Blut:

Blutbildveränderungen (z. B. Eosinophilie) und Leberenzymwertveränderungen können häufig auftreten.

Sonstiges:

Hypotonie, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel traten häufig auf.

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

Spezielle Maßnahmen bei Überdosierung, außer dem Absetzen bzw. Entfernen des Medikaments, sind nicht erforderlich. Gegebenenfalls sollte eine symptomatische Behandlung eventuell auftretender Nebenwirkungen erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
 Antibiotika zur topischen Anwendung, Framycetin, Kombinationen

ATC-Code
 D06AX64

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Framycetin beruht auf einer Störung der Proteinbiosynthese am bakteriellen Ribosom durch Interaktion mit der rRNS und nachfolgender Hemmung der Translation. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Leukase N Kegel enthalten zusätzlich Lidocainhydrochlorid zur Unterdrückung des Wundschmerzes, dessen lokalanästhetische Wirkung auf einer Hemmung des Natriumionen-Einstroms an den Nervenfasern beruht.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus maximaler Serumkonzentration (C_{max}) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Framycetin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Enzymatische Inaktivierung: Die enzymatischen Modifikationen der Aminoglykosidmoleküle sind der häufigste Resistenzmechanismus. Hierfür sind Acetyltransferasen, Phosphotransferasen oder Nukleotidyltransferasen verantwortlich, die zumeist plasmidkodiert sind.
- Verminderte Penetration und aktiver Efflux: Diese Resistenzmechanismen finden sich vor allem bei *Pseudomonas aeruginosa*.
- Veränderung der Zielstruktur: Zumeist kommen Modifikationen der Translokase als Ursache einer Resistenz vor.

Es besteht eine vollständige Kreuzresistenz mit Kanamycin und eine partielle Kreuzresistenz mit Gentamicin sowie mit anderen Aminoglykosidantibiotika.

Grenzwerte

Die Testung von Framycetin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden von EUCAST, DIN oder CLSI bisher nicht festgelegt. Zur Erfassung von resistenten Stämmen im Rahmen von epidemiologischen Studien sind folgende MHK-Werte als „cut off“ geeignet.

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤ 64 mg/l	> 64 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 aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Framycetin 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 Framycetin anzustreben.

Die Angaben zur Empfindlichkeit in der Tabelle stammen z. T. aus einem Gutachten. In dem Gutachten wurde das Datenmaterial einer nationalen Studie zur Bestimmung der Resistenzsituation bei *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* von Patienten mit oberflächlich infizierten Hautinfektionen sowie infizierten Wunden aus dem ambulanten Bereich gegenüber Antibiotika, die im Jahr 2007 durchgeführt wurde, analysiert.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i> ²
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Enterococcus spp.</i>
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

¹ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

² Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Framycetinsulfat wird ausschließlich als Lokalantibiotikum angewendet. Die gute Löslichkeit von Framycetinsulfat im Exsudat garantiert das Erreichen hoher Wirkstoffkonzentrationen, das geringe Diffusionsvermögen ein langes Verbleiben am Applikationsort. Framycetinsulfat unterliegt keinem enzymatischen Abbau, so dass antibakteriell wirksame Konzentrationen über mehrere Stunden erhalten bleiben.

Die Plasmaeiweißbindung von Framycetinsulfat ist gering. Bei lokaler Verabreichung werden keine antibakteriell wirksamen Blutspiegel erreicht.

Das in Leukase N Kegel zusätzlich enthaltene Lidocainhydrochlorid wird durch nicht

intakte Haut und durch Schleimhaut rasch resorbiert. Die Plasmaeiweißbindung beträgt ca. 70 %. Lidocain unterliegt einer hohen first-pass-Metabolisierung. In der Leber wird es überwiegend durch Dealkylierung abgebaut. Weniger als 10 % werden unverändert ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 1–2 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD₅₀ (Maus) von Framycetinsulfat liegt nach oraler Gabe bei über 5 g/kg Körpergewicht, nach intramuskulärer Injektion bei 450 mg/kg und nach intravenöser Injektion bei 55 mg/kg. Framycetinsulfat ist lokal gut verträglich. Wie alle Aminoglykosid-Antibiotika wirkt Framycetin in hohen Dosierungen oto- und nephrotoxisch.

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität trugen Meerschweinchen die Gabe von 15 mg/kg/d s. c. über 3 Monate ohne Beeinträchtigungen. Vom Hund wurden 100 mg/kg/d oral in 4–5 Einzeldosen gut vertragen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Untersuchungen zur Mutagenität und/oder Kanzerogenität liegen nicht vor.

Es gibt Hinweise, dass ein bei der Ratte, möglicherweise auch beim Menschen, aus Lidocain/Etidocain entstehendes Stoffwechselprodukt, 2,6-Xylidin, mutagene Wirkungen haben könnte. Diese Hinweise ergeben sich aus in-vitro-Tests, in denen dieser Metabolit in sehr hohen, nahezu toxischen Konzentrationen eingesetzt wurde. Dafür, dass auch die Muttersubstanzen Lidocain und Etidocain selbst mutagen sind, gibt es derzeit keine Anhaltspunkte.

In einer Kanzerogenitätsstudie mit 2,6-Xylidin an Ratten wurden in einem hochempfindlichen Testsystem (transplazentare Exposition und nachgeburtliche Behandlung der Tiere über 2 Jahre mit sehr hohen Dosen) bösartige und gutartige Tumoren vor allem in der Nasenhöhle (Ethmoturbinalia) beobachtet. Eine Relevanz dieser Befunde für den Menschen erscheint nicht völlig unwahrscheinlich. Daher sollten Leukase N Kegel (Lidocain/Etidocain) nicht über längere Zeit in hohen Dosen verabreicht werden.

Reproduktionstoxizität

Framycetin ist plazentagängig und kann zu fetaler Ototoxizität führen. Framycetin geht wahrscheinlich in die Muttermilch über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Lactose-Monohydrat
- Calciumbehenat
- Povidon K25
- Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- 2 Jahre
- Haltbarkeit nach Anbruch 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Leukase N Kegel sind feuchtigkeitsempfindlich. Nach jeder Entnahme ist deshalb das Glas wieder fest zu verschließen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Glas zu
- 20 Wundkegeln
- 100 Wundkegeln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dermapharm AG
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald
Tel.: 089/64186-0
Fax: 089/64186-130
E-Mail: service@dermapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6149593.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27.10.2005

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt