

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amoxicillin/Clavulansäure Actavis 500 mg/125 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält Amoxicillin-Trihydrat, entsprechend 500 mg Amoxicillin, und Kaliumclavulanat, entsprechend 125 mg Clavulansäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weißer, ovale Filmtabletten mit den Maßen 20,2 mm x 9,8 mm und Aufdruck „A“ auf der einen und „64“ auf der anderen Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Amoxicillin/Clavulansäure Actavis ist für die Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen und Kindern indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

- Akute bakterielle Sinusitis (ausreichend diagnostiziert)
- Akute Mittelohrentzündung
- Akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (ausreichend diagnostiziert)
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Zystitis
- Pyelonephritis
- Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere Zellulitis, Tierbisse, schwerer Dentalabszess mit sich ausbreitender Zellulitis
- Knochen- und Gelenkinfektionen, insbesondere Osteomyelitis

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die Dosen werden jeweils als Gehalt an Amoxicillin/Clavulansäure angegeben, sofern nicht die Dosis eines Einzelbestandteils genannt wird.

Die Dosierung von Amoxicillin/Clavulansäure, die zur Behandlung einer bestimmten Infektion gewählt wird, sollte folgendes berücksichtigen:

- Die erwarteten Erreger und deren voraussichtliche Empfindlichkeit gegenüber antibakteriellen Wirkstoffen (siehe Abschnitt 4.4)
- Die Schwere und den Ort der Infektion
- Das Alter, Gewicht und die Nierenfunktion des Patienten wie unten dargestellt

Der Gebrauch von alternativen Amoxicillin/Clavulansäure -Formulierungen (z. B. solchen, die höhere Dosen von Amoxicillin und/oder unterschiedliche Verhältnisse von Amoxicillin zu Clavulansäure bieten) sollte gegebenenfalls berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Für Erwachsene und Kinder  $\geq 40$  kg KG enthält diese Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure bei einer Anwendung wie unten beschrieben eine tägliche Gesamtdosis von 1500 mg Amoxicillin und 375 mg Clavulansäure. Für Kinder  $< 40$  kg KG enthält diese Formulierung bei einer Anwendung wie unten beschrieben eine maximale tägliche Dosis von 2400 mg Amoxicillin und 600 mg Clavulansäure. Wenn eine höhere tägliche Dosis von Amoxicillin als notwendig erachtet wird, wird empfohlen, eine andere Formulierung zu wählen, um die Gabe unnötig hoher täglicher Dosen Clavulansäure zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Behandlungsdauer sollte sich nach dem Ansprechen des Patienten richten. Einige Infektionen (z.B. Osteomyelitis) erfordern eine längere Behandlungsdauer. Die Behandlung sollte ohne Überprüfung 14 Tage nicht überschreiten (zu längerfristiger Behandlung siehe Abschnitt 4.4).

#### Erwachsene und Kinder $\geq 40$ kg

Eine 500 mg/125 mg-Dosis dreimal täglich.

#### Kinder $< 40$ kg

20 mg/5 mg/kg/Tag bis 60 mg/15 mg/kg/Tag, verteilt auf drei Einzeldosen.

Kinder können mit Amoxicillin/Clavulansäure Actavis-Tabletten oder Amoxicillin/Clavulansäure-Suspension (Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension in Flaschen oder Beuteln) behandelt werden.

Da die Tabletten nicht geteilt werden können, dürfen Kinder mit einem Gewicht unter 25 kg nicht mit Amoxicillin/Clavulansäure Actavis 500 mg/125 mg Filmtabletten behandelt werden.

Die untenstehende Tabelle stellt die erhaltene Dosis (mg/kg Körpergewicht) bei Kindern mit einem Gewicht von 25 kg bis 40 kg nach der Verabreichung einer einzelnen 500 mg/125 mg Tablette dar.

Körpergewicht [kg]	40	35	30	25	Empfohlene Einzeldosis [mg/kg Körpergewicht] (siehe oben)
Amoxicillin [mg/kg Körpergewicht] pro Einzeldosis (1 Filmtablette)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 - 20
Clavulansäure [mg/kg Körpergewicht] pro Einzeldosis (1 Filmtablette)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 - 5

Kinder im Alter von 6 Jahren und darunter oder mit einem Körpergewicht unter 25 kg sollten vorzugsweise mit Amoxicillin/Clavulansäure-Suspension (Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension in Flaschen oder Beuteln) behandelt werden.

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Amoxicillin/Clavulansäure-4:1-Formulierungen in Dosen von mehr als 40 mg/10 mg/kg/Tag bei Kindern unter 2 Jahren vor.

#### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung wird als nicht erforderlich betrachtet.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Dosisanpassungen basieren auf der maximal empfohlenen Amoxicillinmenge.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (KrCl) von mehr als 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### Erwachsene und Kinder $\geq 40$ kg

CrCl: 10 - 30 ml/min	500 mg/125 mg, zweimal täglich
CrCl <10 ml/min	500 mg/125 mg, einmal täglich
Hämodialyse	500 mg/125 mg alle 24 Stunden, plus 500 mg/125 mg während der Dialyse und erneut am Ende der Dialyse (da die Serumkonzentrationen von Amoxicillin wie auch von Clavulansäure durch die Dialyse sinken)

### Kinder <40 kg

CrCl: 10 - 30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg, zweimal täglich (maximal 500 mg/125 mg zweimal täglich)
CrCl <10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg als tägliche Einzeldosis (maximal 500 mg/125 mg)
Hämodialyse	15 mg/3,75 mg/kg pro Tag, einmal täglich. Vor der Hämodialyse 15 mg/3,75 mg/kg. Zur Wiederherstellung der Arzneimittelspiegel im Blut 15 mg/3,75 mg/kg nach der Hämodialyse.

### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Mit Vorsicht dosieren und die Leberfunktion regelmäßig kontrollieren (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Art der Anwendung

Amoxicillin/Clavulansäure Actavis ist zum Einnehmen bestimmt.

Amoxicillin/Clavulansäure Actavis sollte mit einer Mahlzeit verabreicht werden, um eine mögliche Magen-Darm-Unverträglichkeit so weit wie möglich zu reduzieren.

Die Behandlung kann gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der intravenösen Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure parenteral eingeleitet und mit einem oralen Präparat fortgesetzt werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Penicilline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere allergische Sofortreaktion (z. B. Anaphylaxie) gegen ein anderes Betalaktam-Antibiotikum (z. B. einem Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam) in der Krankheitsgeschichte.

Gelbsucht/Leberfunktionsstörung in der Krankheitsgeschichte, die durch Amoxicillin/Clavulansäure hervorgerufen wurde (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Vor Beginn einer Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure ist der Patient sorgfältig nach früheren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika zu befragen. (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).

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 Personen mit atopischen Erkrankungen tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen. Sollte es zu einer allergischen Reaktion kommen, muss die Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure beendet und eine geeignete Alternativ-Therapie begonnen werden.

Das arzneimittelbedingte Enterokolitisyndrom (DIES) wurde hauptsächlich bei Kindern berichtet, die Amoxicillin/Clavulansäure erhalten haben (siehe Abschnitt 4.8). DIES ist eine allergische Reaktion mit dem Leitsymptom anhaltenden Erbrechen (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.

In Fällen, in denen eine Infektion nachweislich durch Amoxicillin-empfindliche Erreger verursacht wird, sollte in Übereinstimmung mit den offiziellen Richtlinien ein Wechsel von einer Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure zu einer Therapie mit Amoxicillin in Erwägung gezogen werden.

Diese Amoxicillin/Clavulansäure-Formulierung ist nicht für den Gebrauch geeignet, wenn ein hohes Risiko besteht, dass die vermuteten Erreger eine reduzierte Empfindlichkeit oder Resistenz gegenüber Betalaktam-Antibiotika aufweisen, die nicht durch Betalaktamasen hervorgerufen wird, die empfindlich gegenüber einer Hemmung durch Clavulansäure sind (z. B. Penicillin-unempfindliche *S. pneumoniae*).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten, die hohe Dosen erhalten, können Krampfanfälle auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei Verdacht auf eine infektiöse Mononukleose vermieden werden, da es bei der Anwendung von Amoxicillin bei dieser Erkrankung zu einem masernartigen Hautausschlag kommen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol während einer Behandlung mit Amoxicillin kann die Wahrscheinlichkeit für allergische Hautreaktionen erhöhen.

Bei längerfristiger Anwendung kann es gelegentlich zu einem übermäßigen Wachstum von unempfindlichen Erregern kommen.

Das Auftreten eines fieberhaften, generalisierten Erythems, das mit Pustelbildung verbunden ist, zu Beginn der Behandlung kann ein Symptom eines akuten generalisierten pustulösen Exanthems (AGEP) sein (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktion erfordert ein Absetzen von Amoxicillin/Clavulansäure und ist eine Gegenanzeige für jegliche darauffolgende Gabe von Amoxicillin.

Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei Patienten, bei denen nachweislich eine Einschränkung der Leberfunktion vorliegt, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8).

Hepatische Ereignisse wurden vorwiegend bei männlichen Patienten und bei älteren Patienten beschrieben und können mit einer längerfristigen Behandlung einhergehen. Derartige Ereignisse wurden bei Kindern sehr selten beschrieben. In allen Populationen treten die Anzeichen und Symptome in der Regel während oder kurz nach der Behandlung auf, in einigen Fällen aber auch erst mehrere Wochen nach Behandlungsende. In der Regel sind diese Ereignisse reversibel. Hepatische Ereignisse können ernsthaft sein, in sehr seltenen Fällen wurde über Todesfälle berichtet. Diese betrafen fast immer Patienten mit schwerer Grunderkrankung oder solche, die gleichzeitig Arzneimittel einnahmen, von denen bekannt ist, dass sie hepatische Nebenwirkungen verursachen können (siehe Abschnitt 4.8).

Bei fast allen Antibiotika einschließlich Amoxicillin wurde über Fälle von Antibiotika-assoziiierter Kolitis berichtet, deren Schweregrad leicht bis lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, bei Patienten, bei denen es während oder nach Anwendung eines Antibiotikums zu Durchfall kommt, an diese Diagnose zu denken. Sollte eine Antibiotika-assoziierte Kolitis auftreten, muss Amoxicillin/Clavulansäure sofort abgesetzt, ein Arzt aufgesucht und eine angemessene Behandlung begonnen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind in diesem Fall kontraindiziert.

Während einer längerfristigen Behandlung sollten die Organfunktionen, einschließlich Nieren-, Leber- und hämatopoetische Funktion, regelmäßig kontrolliert werden.

Bei mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelten Patienten wurde in seltenen Fällen über eine Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet. Bei gleichzeitiger Verordnung von Antikoagulantien sind angemessene Kontrollen durchzuführen. Möglicherweise muss die Dosis von oralen Antikoagulantien angepasst werden, um den gewünschten Grad an Antikoagulation zu erzielen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis dem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 Abschnitte 4.8 und 4.9).

Während der Behandlung mit Amoxicillin sollten bei der Glucose-Bestimmung im Urin stets enzymatische Methoden auf der Basis von Glucoseoxidasen verwendet werden, weil nicht-enzymatische Methoden falsch-positive Ergebnisse ergeben können.

Die in Amoxicillin/Clavulansäure Actavis enthaltene Clavulansäure kann eine unspezifische Bindung von IgG und Albumin an die Erythrozytenmembran verursachen, was ein falsch-positives Ergebnis im Coombs-Test zur Folge haben kann.

Es gab Berichte über positive Versuchsergebnisse bei Verwendung des Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-Tests bei Patienten, die Amoxicillin/Clavulansäure erhalten haben und bei denen anschließend festgestellt wurde, dass sie keine *Aspergillus*-Infektion hatten. Von Kreuzreaktionen mit Polysacchariden und Polyfuranosen von nicht-*Aspergillus*-Spezies unter Verwendung des Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-Tests wurde berichtet. Daher sollten positive Ergebnisse bei Patienten, die Amoxicillin/Clavulansäure erhalten, mit Vorsicht interpretiert werden und durch weitere diagnostische Methoden bestätigt werden.

#### Sonstiger Bestandteil

##### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Orale Antikoagulantien

Orale Antikoagulantien und Penicillin-Antibiotika finden breite Anwendung in der Praxis, und es liegen keine Berichte über Wechselwirkungen vor. Allerdings wurden in der Literatur Fälle von erhöhten Werten der International Normalised Ratio (INR) bei Patienten beschrieben, die mit Acenocoumarol oder Warfarin behandelt wurden und denen eine Behandlung mit Amoxicillin verordnet wurde. Wenn eine gemeinsame Anwendung notwendig ist, sollten zu Beginn und am Ende der Behandlung mit Amoxicillin die Prothrombinzeit oder der INR-Wert sorgfältig überwacht werden. Zusätzlich können Dosisanpassungen bei den oralen Antikoagulantien notwendig werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

##### Methotrexat

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

### Probenecid

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid wird nicht empfohlen. Probenecid vermindert die renale tubuläre Sekretion von Amoxicillin. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid kann erhöhte und länger anhaltende Blutspiegel von Amoxicillin (aber nicht von Clavulansäure) zur Folge haben.

### Mycophenolat-Mofetil

Bei Patienten, die Mycophenolat-Mofetil erhalten, wurde nach Beginn einer oralen Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure eine Verringerung der Vor-Dosis-Konzentration des aktiven Metaboliten Mycophenolsäure (MPA) von ca. 50% beobachtet. Die Änderung der Talspiegel entspricht nicht unbedingt den Änderungen der MPA-Exposition insgesamt. Eine Änderung der Mycophenolat-Mofetil-Dosis ist daher normalerweise nicht notwendig, sofern keine Funktionsstörung des Transplantats zu erkennen ist. Während der Kombination der Arzneimittel und kurz nach der Antibiotika-Behandlung ist jedoch eine engmaschige klinische Beobachtung durchzuführen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Begrenzte Daten beim Menschen zur Verwendung von Amoxicillin/Clavulansäure während der Schwangerschaft weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko von Geburtsfehlern hin. In einer einzigen Studie an Frauen mit vorzeitigem Blasensprung wurde beschrieben, dass die prophylaktische Anwendung von Amoxicillin/Clavulansäure mit einem erhöhten Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis bei Neugeborenen einherging. Die Anwendung während der Schwangerschaft sollte vermieden werden, es sei denn, der behandelnde Arzt hält sie für unverzichtbar.

### Stillzeit

Beide Substanzen gehen in die Muttermilch über (es ist nichts über die Auswirkungen von Clavulansäure auf den gestillten Säugling bekannt). Folglich sind Durchfall und eine Pilzinfektion der Schleimhäute beim gestillten Säugling möglich, so dass eventuell abgestillt werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung muss in Betracht gezogen werden. Amoxicillin/Clavulansäure sollte während der Stillzeit nur nach einer Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt verabreicht werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings kann es zu Nebenwirkungen (z. B. allergischen Reaktionen, Schwindel, Krampfanfällen) kommen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Durchfall, Übelkeit und Erbrechen.

Die Nebenwirkungen von Amoxicillin/Clavulansäure aus klinischen Studien und aus Berichten nach Markteinführung sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklassen sortiert aufgeführt.

Die folgenden Terminologien wurden angewendet, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu klassifizieren:

:

Sehr häufig:  $\geq 1/10$   
Häufig:  $\geq 1/100, < 1/10$

Gelegentlich:	≥1/1.000, <1/100
Selten:	≥1/10.000, <1/1.000
Sehr selten:	<1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

<b><i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>	
Mukokutane Candidose	Häufig
Übermäßiges Wachstum von unempfindlichen Keimen	Nicht bekannt
<b><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>	
Reversible Leukopenie (einschließlich Neutropenie)	Selten
Thrombozytopenie	Selten
Reversible Agranulozytose	Nicht bekannt
Hämolytische Anämie	Nicht bekannt
Verlängerung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit <sup>1</sup>	Nicht bekannt
<b><i>Erkrankungen des Immunsystems<sup>10</sup></i></b>	
Angioödem	Nicht bekannt
Anaphylaxie	Nicht bekannt
Serumkrankheit-ähnliches Syndrom	Nicht bekannt
Allergische Vaskulitis	Nicht bekannt
<b><i>Erkrankungen des Nervensystems</i></b>	
Schwindelgefühl	Gelegentlich
Kopfschmerzen	Gelegentlich
Reversible Hyperaktivität	Nicht bekannt
Krampfanfälle <sup>2</sup>	Nicht bekannt
aseptische Meningitis	Nicht bekannt
<b><i>Herzerkrankungen</i></b>	
Kounis-Syndrom	Nicht bekannt
<b><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>	
Diarrhö	Sehr häufig
Übelkeit <sup>3</sup>	Häufig
Erbrechen	Häufig
Dyspepsie	Gelegentlich
Antibiotika-assoziierte Kolitis <sup>4</sup>	Nicht bekannt
Schwarze Haarzunge	Nicht bekannt
Arzneimittelbedingtes Enterokolitissyndrom	Nicht bekannt
Akute Pankreatitis	Nicht bekannt
<b><i>Leber- und Gallenerkrankungen</i></b>	
Anstieg von AST und/oder ALT <sup>5</sup>	Gelegentlich
Hepatitis <sup>6</sup>	Nicht bekannt
Cholestatischer Ikterus <sup>6</sup>	Nicht bekannt
<b><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes<sup>7</sup></i></b>	
Hautausschlag	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich
Urtikaria	Gelegentlich
Erythema multiforme	Selten
Stevens-Johnson-Syndrom	Nicht bekannt
Toxische epidermale Nekrolyse	Nicht bekannt
Bullöse exfoliative Dermatitis	Nicht bekannt
Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP) <sup>9</sup>	Nicht bekannt
Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Nicht bekannt

lineare IgA-Erkrankung	Nicht bekannt
<b><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>	
Interstitielle Nephritis	Nicht bekannt
Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung) <sup>8</sup>	Nicht bekannt
<sup>1</sup> Siehe Abschnitt 4.4 <sup>2</sup> Siehe Abschnitt 4.4 <sup>3</sup> Übelkeit tritt häufiger in Verbindung mit höheren oralen Dosen auf. Das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen kann verringert werden, wenn Amoxicillin/Clavulansäure mit einer Mahlzeit eingenommen wird. <sup>4</sup> Einschließlich pseudomembranöser Kolitis und hämorrhagischer Kolitis (siehe Abschnitt 4.4) <sup>5</sup> Bei Patienten, die mit Betalactam-Antibiotika behandelt wurden, wurde ein moderater Anstieg von AST und/oder ALT beobachtet, dessen Relevanz allerdings unklar ist. <sup>6</sup> Diese Ereignisse wurden bei anderen Penicillinen und Cephalosporinen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). <sup>7</sup> Wenn eine entzündliche Überempfindlichkeitsreaktion der Haut auftritt, ist die Behandlung zu beenden (siehe Abschnitt 4.4). <sup>8</sup> Siehe Abschnitt 4.9 <sup>9</sup> Siehe Abschnitt 4.4 <sup>10</sup> Siehe Abschnitt 4.3 und 4.4	

#### **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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

##### Symptome und Anzeichen einer Überdosierung

Es kann zu gastrointestinalen Symptomen und zu Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kommen. Amoxicillin-Kristallurie, die in einigen Fällen zu Nierenversagen führte, wurde beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Anwendung hoher Dosen kann es zu Krampfanfällen kommen.

Es wurde über eine Ausfällung von Amoxicillin in Blasenkathetern berichtet, und zwar insbesondere nach intravenöser Verabreichung hoher Dosen. Die Durchgängigkeit der Katheter ist regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

##### Behandlung einer Intoxikation

Gastrointestinale Symptome können unter Beachtung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts symptomatisch behandelt werden.

Amoxicillin/Clavulansäure lässt sich mittels Hämodialyse aus dem Blut entfernen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren;  
ATC-Code: J01CR02

### Wirkungsweise

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (Betalaktam-Antibiotikum), das eines oder mehrere der für die Biosynthese des bakteriellen Peptidoglycans notwendigen Enzyme (häufig Penicillinbindende 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.

Clavulansäure ist ein Betalaktam, das strukturell mit den Penicillinen verwandt ist. Es inaktiviert einige Betalaktamasen und verhindert dadurch die Inaktivierung von Amoxicillin. Clavulansäure allein übt keine klinisch relevante antibakterielle Wirkung aus.

### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

### Resistenzmechanismen

Die zwei wichtigsten Resistenzmechanismen gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure sind:

- Inaktivierung durch solche bakteriellen Betalaktamasen, die selbst nicht durch Clavulansäure inhibiert werden, einschließlich Klasse B, C und D.
- 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.

### EUCAST Grenzwerte

Die MHK-Grenzwerte für Amoxicillin/Clavulansäure sind diejenigen des „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)“ (Version 13.0, 2023-01-01).

Erreger	MHK Grenzwerte (mg/l)	
	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacterales</i>	$\leq 8^1$	$> 8^1$
<i>Enterobacterales</i> (Infektionen des Harntraktes)	$\leq 0,0001^1$	$> 8^1$
<i>Enterobacterales</i> (nur unkomplizierte Harnwegsinfekte)	$\leq 32^1$	$> 32^1$
<i>Staphylococcus</i> spp.	Notes <sup>2, 3, 4</sup>	Notes <sup>2, 3, 4</sup>
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>5</sup>	$\leq 4^{1,6}$	$> 8^{1,6}$
Streptococcus Gruppen A, B, C and G <sup>7</sup>	Note <sup>8</sup>	Note <sup>8</sup>
<i>Streptococcus pneumonia</i> (oral) <sup>7</sup>	$\leq 0,5^1$	$> 1^1$
Streptokokken der Viridans Gruppe <sup>7</sup>	Note <sup>9, 10</sup>	Note <sup>9, 10</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> (oral)	$\leq 0,001^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Pasteurella</i> spp.	$\leq 1^1$	$> 1^1$
PK-PD (Nicht Spezies-bezogene) Grenzwerte	$\leq 2^1$	$> 8^1$

<sup>1</sup> Zum Zwecke von Empfindlichkeitstests wurde die Clavulansäure-Konzentration auf 2 mg/l festgelegt.

<sup>2</sup> Die meisten *S. aureus* produzieren Penicillinase und manche sind Methicillin-resistent.

Beide Mechanismen machen sie resistent gegen Amoxicillin. Isolate, die sich als empfindlich gegenüber Benzylpenicillin und Cefoxitin erweisen, können als empfindlich gegenüber allen Penicillinen angesehen werden. Bei oral verabreichten Wirkstoffen sollte darauf geachtet werden, dass eine ausreichende Exposition am Ort der Infektion erreicht wird. Isolate, die sich als resistent gegen Cefoxitin erweisen, sind gegen alle Penicilline resistent.

- <sup>3</sup> Die meisten Staphylokokken produzieren Penicillinase und manche sind Methicillin-resistent. Beide Mechanismen machen sie resistent gegen Amoxicillin. Kein derzeit verfügbares Verfahren kann die Penicillinase-Bildung bei allen Staphylokokken-Arten zuverlässig nachweisen.
- <sup>4</sup> Ampicillin-empfindliche *S. saprophyticus* sind *mecA*-negativ und empfindlich gegenüber Amoxicillin (mit oder ohne einem  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor).
- <sup>5</sup> Die Aminopenicillin-Grenzwerte bei Enterokokken basieren auf intravenöser Anwendung. Bei oraler Verabreichung sind die Grenzwerte nur für Infektionen der Harnwege relevant.
- <sup>6</sup> Bei *E. faecalis* ist die Empfindlichkeit gegenüber Amoxicillin (mit und ohne  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor) der erwartete Phänotyp, während bei *E. faecium* eine Resistenz häufig ist. Isolate, die gegen Ampicillin resistent sind, können auch als resistent gegen Amoxicillin (mit oder ohne Inhibitor) angesehen werden. Bei *E. faecalis*, die sich im Agardiffusionstest als resistent gegen Ampicillin erweisen, ist dies mit einem MHK-Test zu bestätigen.
- <sup>7</sup> Das Zusetzen eines  $\beta$ -Laktamase-Inhibitors bringt keinen zusätzlichen klinischen Nutzen.
- <sup>8</sup> Die Empfindlichkeit der Streptokokken Gruppen A, B, C und G gegenüber Penicillinen wird von der Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin abgeleitet.
- <sup>9</sup> Benzylpenicillin (MHK oder Agardiffusion) kann zum Screening auf  $\beta$ -Laktam-Resistenz bei Streptokokken der Viridans-Gruppe verwendet werden. Isolate, die als Screening-negativ eingestuft werden, können als empfindlich gegenüber  $\beta$ -Laktam-Wirkstoffen gemeldet werden, für die klinische Grenzwerte aufgelistet sind (einschließlich solcher mit „Fußnote“). Isolate, die als Screening-positiv eingestuft werden, sollten auf ihre Empfindlichkeit gegenüber einzelnen Wirkstoffen getestet oder als resistent angesehen werden.
- <sup>10</sup> Bei Isolaten mit negativem Benzylpenicillin-Screening kann die Empfindlichkeit auf Benzylpenicillin oder Ampicillin zurückgeführt werden. Bei Isolaten mit positivem Benzylpenicillin-Screening wird die Empfindlichkeit auf Ampicillin zurückgeführt.

Diese Daten wurden zum Teil im Rahmen von ECDC-Dienstleistungsverträgen erstellt und von EUCAST kostenlos zur Verfügung gestellt und können auf der EUCAST-Website [www.eucast.org](http://www.eucast.org) abgerufen werden. Die EUCAST-Empfehlungen werden häufig aktualisiert; die neuesten Versionen sind unter [www.eucast.org](http://www.eucast.org) oder [www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/) zu finden.

Die Prävalenz von erworbenen 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.

Üblicherweise empfindliche Erreger

Aerobe Gram-positive Keime

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (Methicillin-empfindlich)<sup>‡</sup>

Koagulase-negative Staphylokokken (Methicillin-empfindlich)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes* und andere betahämolysierende Streptokokken

*Streptococcus viridans*-Gruppe

Aerobe Gram-negative Keime

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

Anaerobe Keime

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella* spp.

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann

Aerobe Gram-positive Keime

*Enterococcus faecium*<sup>§</sup>

Aerobe Gram-negative Keime

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

Primär resistente Erreger

Aerobe Gram-negative Keime

*Acinetobacter* sp.

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter* sp.

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Providencia* spp.

*Pseudomonas* sp.

*Serratia* sp.

*Stenotrophomonas maltophilia*

Andere Erreger

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup> Primär intermediäre Empfindlichkeit, sofern keine erworbenen Resistenzmechanismen vorliegen.

<sup>‡</sup> Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure resistent.

<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae*, die gegenüber Penicillin resistent sind, sollten mit dieser

Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure nicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

<sup>2</sup> In einigen Ländern der EU wurden Stämme mit verminderter Empfindlichkeit in einer Häufigkeit von mehr als 10% beobachtet.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Amoxicillin und Clavulansäure sind in wässriger Lösung bei physiologischem pH-Wert vollständig gelöst. Beide Bestandteile werden nach oraler Verabreichung schnell und gut resorbiert.

Die Bioverfügbarkeit von Amoxicillin und Clavulansäure liegt nach oraler Verabreichung bei etwa 70 %. Die Plasmaprofile der beiden Bestandteile ähneln sich, die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $T_{max}$ ) beträgt in beiden Fällen etwa eine Stunde.

Im Folgenden werden die pharmakokinetischen Ergebnisse aus einer Studie dargestellt, in denen gesunde Probanden im Nüchternzustand Amoxicillin/Clavulansäure (500 mg/125 mg dreimal täglich) erhielten.

Mittelwerte ( $\pm$ Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter					
Verabreichte(r) Wirkstoff(e)	Dosis (mg)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{max}$ * (h)	AUC <sub>(0-24h)</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	$T_{1/2}$ (h)
Amoxicillin					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 $\pm$ 2,26	1,5 (1,0 - 2,5)	53,5 $\pm$ 8,87	1,15 $\pm$ 0,20
Clavulansäure					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 $\pm$ 0,83	1,5 (1,0 - 2,0)	15,72 $\pm$ 3,86	0,98 $\pm$ 0,12
AMX – Amoxicillin, CA – Clavulansäure * Median (Bereich)					

Die durch Amoxicillin/Clavulansäure erzielten Amoxicillin- und ClavulansäureSerumkonzentrationen sind mit denen vergleichbar, die durch orale Verabreichung äquivalenter Dosen an Amoxicillin oder Clavulansäure allein erreicht werden.

### Verteilung

Etwa 25 % der gesamten im Plasma auftretenden Clavulansäure und 18 % des gesamten im Plasma auftretenden Amoxicillins sind an Proteine gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,3-0,4 l/kg für Amoxicillin und etwa 0,2 l/kg für Clavulansäure.

Nach intravenöser Verabreichung wurden sowohl Amoxicillin als auch Clavulansäure in der Gallenblase, im abdominalen Gewebe, in der Haut, im Fettgewebe, im Muskelgewebe, in der Synovial- und Peritonealflüssigkeit, in der Gallenflüssigkeit und im Eiter nachgewiesen. Amoxicillin verteilt sich nicht in ausreichendem Maße in die Zerebrospinalflüssigkeit.

Tierexperimentelle Studien ergaben für keinen der Bestandteile aus dem Arzneimittel eine signifikante Geweberetention der jeweiligen Metaboliten. Amoxicillin ist, wie die meisten Penicilline, in der Muttermilch nachweisbar. Clavulansäure tritt ebenfalls in Spuren in der Muttermilch auf (siehe Abschnitt 4.6).

Es wurde gezeigt, dass sowohl Amoxicillin als auch Clavulansäure die Plazentaschranke passieren (siehe Abschnitt 4.6).

### Biotransformation

Amoxicillin wird teilweise als inaktive Penicilloinsäure im Urin ausgeschieden, und zwar in einem Ausmaß von bis zu 10 bis 25 % der Initialdosis. Clavulansäure wird beim Menschen weitgehend metabolisiert und im Urin und Stuhl eliminiert sowie als Kohlendioxid ausgeatmet.

#### Elimination

Amoxicillin wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden, während Clavulansäure sowohl über renale als auch über nicht-renale Mechanismen ausgeschieden wird.

Amoxicillin/Clavulansäure hat bei gesunden Probanden eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von etwa einer Stunde und eine mittlere Gesamt-Clearance von etwa 25 l/h. Etwa 60 bis 70 % des Amoxicillins und etwa 40 bis 65 % der Clavulansäure werden in den ersten 6 Stunden nach Verabreichung einzelner Amoxicillin/Clavulansäure Actavis 250 mg/125 mg oder 500 mg/125 mg Tabletten unverändert im Urin ausgeschieden. Unterschiedliche Studien zeigten, dass über den Zeitraum von 24 Stunden 50 - 85 % des Amoxicillins und 27 - 60 % der Clavulansäure über den Urin ausgeschieden werden. Bei Clavulansäure wird die größte Menge in den ersten beiden Stunden nach der Verabreichung ausgeschieden.

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid verzögert die Amoxicillin-Exkretion, nicht aber die renale Exkretion von Clavulansäure (siehe Abschnitt 4.5).

#### Alter

Die Eliminationshalbwertszeit von Amoxicillin ist bei kleinen Kindern im Alter von etwa 3 Monaten bis 2 Jahren ähnlich wie diejenige bei älteren Kindern und Erwachsenen. Für sehr kleine Kinder (einschließlich Frühgeborene) sollte der Abstand der Gaben in der ersten Lebenswoche eine zweimal tägliche Gabe nicht überschreiten, da die Elimination über die Niere noch nicht vollständig ausgebildet ist. Da bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion höher ist, ist die Dosis mit Vorsicht zu wählen und eine Überwachung der Nierenfunktion kann ratsam sein.

#### Geschlecht

Nach oraler Verabreichung von Amoxicillin/Clavulansäure an gesunde männliche und weibliche Probanden hatte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin oder Clavulansäure.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamt-Serumclearance von Amoxicillin/Clavulansäure nimmt proportional mit der Einschränkung der Nierenfunktion ab. Die Abnahme der Arzneimittel-Clearance ist bei Amoxicillin ausgeprägter als bei Clavulansäure, da ein höherer Anteil von Amoxicillin über die Nieren ausgeschieden wird. Daher muss die Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion eine übermäßige Akkumulation von Amoxicillin verhindern, während adäquate Konzentrationen an Clavulansäure erhalten bleiben müssen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten mit Vorsicht dosiert werden, und die Leberfunktion sollte in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In an Hunden durchgeführten Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure kam es zu Magenreizung und Erbrechen sowie zu einer Verfärbung der Zunge.

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potenzial von Amoxicillin/Clavulansäure durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (E 470b)  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

#### Tablettenüberzug

Hypromellose (E 464)  
Macrogol 400  
Titandioxid (E 171)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Tabletten sind in Alu/Alu-Blisterpackungen oder Alu/Alu-Streifen in Faltschachteln verpackt.

Amoxicillin/Clavulansäure Actavis 500 mg/125 mg Tabletten stehen in Blisterpackungen mit je 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 25, 30, 35, 40, 50, 100, 500 Filmtabletten zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

135168

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Oktober 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. September 2018

**10. STAND DER INFORMATION**

07.2023

**REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.