

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amoxicillin/Clavulansäure Krka 500 mg/125 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 500 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat) und 125 mg Clavulansäure (als Kaliumclavulanat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis fast weiß, kapselförmig Filmtablette mit der Prägung „I 06“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite, Tablettenlänge  $19,40 \pm 0,10$  mm.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

- akute bakterielle Sinusitis (nach adäquater Diagnosestellung)
- akute Otitis media
- akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (nach adäquater Diagnosestellung) ambulant erworbene Pneumonie
- Urozystitis
- Pyelonephritis
- Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere Infektionen der unteren Hautschichten, Tierbisse, schwere dentale Abszesse mit sich lokal ausbreitender Infektion
- 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.

Bei der Dosis von Amoxicillin/Clavulansäure Krka, die zur Behandlung einer bestimmten Infektion ausgewählt wird, ist folgendes zu 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 Krka-Formulierungen (z. B. solchen, die höhere Dosen von Amoxicillin und/oder unterschiedliche Verhältnisse von Amoxicillin zu Clavulansäure bieten) ist gegebenenfalls zu berücksichtigen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Für Erwachsene und Kinder  $\geq 40$  kg enthält diese Amoxicillin/Clavulansäure Krka-Formulierung bei einer Anwendung wie unten beschrieben eine tägliche Gesamtdosis von 1.500 mg Amoxicillin/375 mg Clavulansäure. Für Kinder  $< 40$  kg enthält diese Amoxicillin/Clavulansäure Krka-Formulierung bei einer Anwendung wie unten beschrieben eine tägliche Gesamtdosis von 2.400 mg Amoxicillin/600 mg Clavulansäure.

Wenn eine höhere tägliche Dosis von Amoxicillin nötig ist, wird empfohlen, eine andere Amoxicillin/Clavulansäure-Formulierung auszuwählen, um die Gabe unnötig hoher täglicher Dosen von Clavulansäure zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Dauer der Behandlung ist durch das Ansprechen des Patienten bestimmt. Einige Infektionen (z. B. Osteomyelitis) benötigen eine längere Behandlungsdauer. Die Behandlung darf ohne Überprüfung 14 Tage nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich einer längerfristigen Behandlung).

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

- dreimal täglich eine Dosis zu 500 mg/125 mg.

#### *Kinder und Jugendliche*

#### Kinder $< 40$ kg

Kinder können mit Amoxicillin/Clavulansäure Krka Filmtabletten oder Suspensionen behandelt werden.

- 20 mg/5 mg/kg/Tag bis 60 mg/15 mg/kg/Tag aufgeteilt in drei Tagesdosen.

Da die Filmtabletten nicht aufgeteilt werden können, dürfen Kinder unter 25 kg nicht mit Amoxicillin/Clavulansäure Krka Filmtabletten behandelt werden.

Die untenstehende Tabelle zeigt die erhaltene Dosis (mg/kg/KG) bei Kindern zwischen 25 kg und 40 kg nach Verabreichung einer einzelnen 500 mg/125 mg Tablette.

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

Kinder im Alter von 6 Jahren und jünger oder unter 25 kg sind vorzugsweise mit Amoxicillin/Clavulansäure Suspensionen zu behandeln.

Es sind keine klinischen Daten zu Amoxicillin/Clavulansäure Krka-4:1-Formulierungen in Dosen von mehr als 40 mg/10 mg/kg pro Tag bei Kindern unter 2 Jahren verfügbar.

#### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung wird als nicht erforderlich betrachtet.

#### *Eingeschränkte 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*

KrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg zweimal täglich
KrCl < 10 ml /min	500 mg/125 mg einmal täglich
Hämodialyse	500 mg/125 mg alle 24 Stunden, mit 500 mg/125 mg zusätzlich während der Dialyse, mit einer Wiederholung am Ende der Dialyse (da die Serumkonzentrationen sowohl von Amoxicillin als auch von Clavulansäure durch die Dialyse verringert werden)

#### *Kinder < 40 kg*

KrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg zweimal täglich (maximal 500 mg/125 mg zweimal täglich).
KrCl < 10 ml /min	15 mg/3,75 mg/kg einmal täglich (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. Um die Serumkonzentrationen wiederherzustellen, sollte nach der Hämodialyse 15 mg/3,75 mg pro kg gegeben werden.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

#### Art der Anwendung

Amoxicillin/Clavulansäure Krka ist zum Einnehmen bestimmt.

Zu Beginn einer Mahlzeit einnehmen, um eine mögliche Magen-Darm-Unverträglichkeit so weit wie möglich zu reduzieren.

Die Behandlung kann gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der intravenösen Formulierung parenteral eingeleitet und mit einer oralen Formulierung fortgesetzt werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, 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 Abschnitte 4.3 und 4.8).

Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktoide 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/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 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.

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

Diese Amoxicillin/Clavulansäure Krka-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. Dieses Präparat sollte nicht zur Behandlung von Penicillin-resistenten *S. pneumoniae* verwendet werden.

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 Krka 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 schwerwiegend sein, in sehr seltenen Fällen wurde über Todesfälle berichtet. Diese betrafen fast immer Patienten mit schwerwiegender 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 wurde über Fälle von Antibiotika-assoziiertes 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-assoziiertes Kolitis auftreten, muss Amoxicillin/Clavulansäure Krka 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, da nicht-enzymatische Methoden falsch-positive Ergebnisse ergeben können.

Die in Amoxicillin/Clavulansäure Krka 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.

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, 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 verringern und damit eine mögliche Erhöhung der Toxizität verursachen.

### Probenecid

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid wird nicht empfohlen. Probenecid vermindert die tubuläre Sekretion von Amoxicillin in der Niere. 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 eine Reduktion der Pre-Dosis Konzentration des aktiven Metaboliten Mycophenolsäure (MPA) von ungefähr 50% berichtet, nachdem mit der Behandlung mit oralem Amoxicillin und Clavulansäure begonnen wurde. Es kann sein, dass die Veränderung der Pre-Dosis Höhe nicht genau die Änderungen der gesamt MPA Exposition darstellt. Daher sollte, ohne klinischen Nachweis einer Transplantat Fehlfunktion, eine Änderung der Mycophenolat-Mofetil Dosierung normalerweise nicht notwendig sein. Dennoch sollte eine engmaschige klinische Überwachung während der Kombination und kurz nach Antibiotika Behandlung durchgeführt werden.

## **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 ist zu vermeiden, 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 ist zu berücksichtigen. Amoxicillin/Clavulansäure darf 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 Krka aus klinischen Studien und aus Berichten nach Markteinführung sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklassen sortiert aufgeführt.

- Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )
- Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )
- Gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$  bis  $< 1/100$ )
- Selten ( $\geq 1/10\ 000$  bis  $< 1/1\ 000$ )
- Sehr selten ( $< 1/10\ 000$ )
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Mukokutane Candidose
Nicht bekannt	Übermäßiges Wachstum von unempfindlichen Organismen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Reversible Leukopenie (einschließlich Neutropenie) Thrombozytopenie
Nicht bekannt	Reversible Agranulozytose

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung</b>
	Hämolytische Anämie Verlängerung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit <sup>1</sup>
Erkrankungen des Immunsystems <sup>10</sup>	
Nicht bekannt	Angioneurotisches Ödem Anaphylaxie Überempfindlichkeit wie bei Serumkrankheit Allergische Vaskulitis
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Schwindel Kopfschmerzen
Nicht bekannt	Reversible Hyperaktivität Krampfanfälle <sup>2</sup> Aseptische Meningitis
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Durchfall
Häufig	Übelkeit <sup>3</sup> Erbrechen
Gelegentlich	Magenverstimmung
Nicht bekannt	Antibiotika-assoziierte Kolitis <sup>4</sup> Schwarze Haarzunge Arzneimittelbedingtes Enterokolitissyndrom Akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Anstieg von AST und/oder ALT <sup>5</sup>
Nicht bekannt	Hepatitis <sup>6</sup>

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung</b>
	Cholestatischer Ikterus <sup>6</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes <sup>7</sup>	
Gelegentlich	Hautausschlag Pruritus Urtikaria
Selten	Erythema multiforme
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom Toxische epidermale Nekrolyse Bullöse exfoliative Dermatitis Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP) <sup>9</sup> Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) lineare IgA-Erkrankung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Interstitielle Nephritis Kristallurie <sup>8</sup> (einschließlich akuter Nierenschädigung)
<p><sup>1</sup> Siehe Abschnitt 4.4</p> <p><sup>2</sup> Siehe Abschnitt 4.4</p> <p><sup>3</sup> Übelkeit tritt häufiger in Verbindung mit höheren oralen Dosen auf. Das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen kann verringert werden, wenn Amoxicillin/Clavulansäure Krka zu Beginn einer Mahlzeit eingenommen wird.</p> <p><sup>4</sup> Einschließlich pseudomembranöser Kolitis und hämorrhagischer Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)</p> <p><sup>5</sup> Bei Patienten, die mit Betalaktam-Antibiotika behandelt wurden, war ein moderater Anstieg von AST und/oder ALT zu beobachten, dessen Bedeutung allerdings unklar ist.</p> <p><sup>6</sup> Diese Ereignisse wurden bei anderen Penicillinen und Cephalosporinen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4)</p> <p><sup>7</sup> Wenn eine entzündliche Überempfindlichkeitsreaktion der Haut auftritt, sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><sup>8</sup> Siehe Abschnitt 4.9</p> <p><sup>9</sup> Siehe Abschnitt 4.4</p> <p><sup>10</sup> Siehe Abschnitt 4.4</p>	

## **Kinder und Jugendliche**

Das Sicherheitsprofil für Cefuroximaxetil bei Kindern und Jugendlichen stimmt mit dem bei Erwachsenen beobachteten Profil überein.

## **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

Es kann zu gastrointestinalen Symptomen und zu Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kommen. Es wurde eine Amoxicillin-Kristallurie beschrieben, die in einigen Fällen zu einer Niereninsuffizienz führte (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

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. Betalaktamase-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 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 des Bakteriums 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.

#### Grenzwerte für Empfindlichkeiten

Die minimale Hemmstoffkonzentration (MHK) festgelegt vom „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)“ ist veröffentlicht auf der Webseite der European Medicines Agency (EMA): [https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section).

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.

<u>Üblicherweise empfindliche Spezies</u>
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich)£
<i>Koagulase-negative Staphylococce</i> n (Methicillin-empfindlich)
<i>Streptococcus agalactiae</i>

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

*Streptococcus pyogenes* und andere betahämolyisierende Streptokokken

*Streptococcus-viridans*-Gruppe

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

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

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

Anaerobe Mikroorganismen

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella* spp.

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

*Enterococcus faecium* §

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

Von Natur aus resistente Organismen

Gram-positive Aerobier:

*Streptococcus pneumoniae*

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Acinetobacter* sp.

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter* sp.

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Providencia* spp.

*Pseudomonas* sp.

*Serratia* sp.

*Stenotrophomonas maltophilia*

Andere Mikroorganismen

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetti*

*Mycoplasma pneumoniae*

§ Natürliche intermediäre Empfindlichkeit in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen.

£ Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure resistent.

<sup>1</sup> Streptococcus pneumoniae, der gegenüber Penicillin resistent ist, sollte mit dieser Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure nicht behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

<sup>2</sup> In manchen Ländern der EU wurde über Stämme mit einer verringerten Empfindlichkeit mit einer Häufigkeit von mehr als 10 % berichtet

## 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 Resorption von Amoxicillin/Clavulansäure wird bei Einnahme zu Beginn einer Mahlzeit verbessert. 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 Filmtabletten dreimal täglich) erhielten.

Mittelwerte ( $\pm$ Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter					
Verabreichte(r)	Dosis	$C_{max}$	$T_{max}^*$	AUC <sub>(0-24h)</sub>	$T_{1/2}$
Wirkstoff(e)	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
Amoxicillin					
AMX/CA	500	7,19	1,5	53,5	1,15

500/125 mg		± 2,26	(1,0-2,5)	± 8,87	± 0,20
Clavulansäure					
AMX/CA	125	2,40	1,5	15,72	0,98
500/125 mg		± 0,83	(1,0-2,0)	± 3,86	± 0,12
AMX – Amoxicillin, CA – Clavulansäure					
* Median (Spanne)					

Die durch Amoxicillin/Clavulansäure erzielten Amoxicillin- und Clavulansäure-Serumkonzentrationen 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 abdominellen 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 Hinweise auf 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 250 mg/125 mg oder 500 mg/125 mg Filmtabletten 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 Studien zur Sicherheitspharmakologie, Reproduktionstoxizität und Gentoxizität 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 Krka oder seinen Komponenten durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E460)

Natriumstärkeglycolat (typ A)

Kolloidales, wasserfreies Siliciumdioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Tablettenhülle

Titandioxid (E171)

Hypromellose (E464)

Propylenglykol (E1520)

Talk (E553b)

Ethylcellulose (E462)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

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

Folienstreifen und Blister

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

Folienstreifen (Alu/Alu): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 oder 500 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Blister (OPA/Alu/PVC-Alu): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 oder 500 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slowenien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 136357

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.07.2015

Datum der Verlängerung der Zulassung: 15.06.2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

03/2025

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (<https://www.basg.gv.at/>) verfügbar.