

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amoxicillin/Clavulansäure IBISQUS 500 mg/100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Natrium) und 100 mg Clavulansäure (als Kaliumclavulanat).

Jede Durchstechflasche enthält 1,4 mmol (31,4 mg) Natrium.

Jede Durchstechflasche enthält 0,5 mmol (19,6 mg) Kalium.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- schwere Infektionen von Hals, Nase und Ohr (wie Mastoiditis, Peritonsillarinfektionen, Epiglottitis und Sinusitis mit einhergehenden schweren systemischen Anzeichen und Symptomen)
- akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (nach adäquater Diagnosestellung)
- ambulant erworbene Pneumonie
- Zystitis
- Pyelonephritis
- Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere Zellulitis, Tierbisse, schwere dentale Abszesse mit sich lokal ausbreitender Zellulitis
- Knochen- und Gelenkinfektionen, insbesondere Osteomyelitis
- intraabdominelle Infektionen
- Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane

Prophylaxe von Infektionen im Zusammenhang mit größeren operativen Eingriffen bei Erwachsenen, z.B betreffend:

- Magen- und Darmtrakt
- Beckenhöhle
- Kopf und Hals
- Gallentrakt

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 Auswahl der Dosis von Amoxicillin/Clavulansäure zur Behandlung einer bestimmten Infektion ist folgendes zu berücksichtigen:

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

Die Anwendung von alternativen Amoxicillin/Clavulansäure -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).

Bei einer Anwendung wie unten beschrieben enthält dieses Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung eine tägliche Gesamtdosis von bis zu 3000 mg Amoxicillin und 600 mg Clavulansäure. Wenn eine höhere Dosis an Amoxicillin für nötig erachtet wird, wird empfohlen eine alternative intravenöse Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure zu wählen, um unnötig hohe tägliche Dosen an Clavulansäure zu vermeiden.

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

Die lokalen Richtlinien für angemessene Dosierungshäufigkeiten von Amoxicillin/Clavulansäure sind zu beachten.

Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg

Empfohlene Dosen für die Behandlung von Infektionen gemäß Abschnitt 4.1:
Amoxicillin/Clavulansäure 1000 mg/200 mg alle 8 Stunden

Perioperative Prophylaxe	Bei Eingriffen mit einer Dauer von weniger als 1 Stunde beträgt die empfohlene Dosis Amoxicillin/Clavulansäure 1000 mg/200 mg bis 2000 mg/200 mg bei Narkoseeinleitung (Dosen von 2000/200 mg können durch Anwendung einer alternativen intravenösen Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure erreicht werden). Bei Eingriffen mit einer Dauer von mehr als 1 Stunde beträgt die empfohlene Dosis Amoxicillin/Clavulansäure 1000 mg/200 mg bis 2000 mg/200 mg bei Narkoseeinleitung mit bis zu 3 Dosen von 1000 mg/200 mg in 24 Stunden. Wenn bei der Operation eindeutige klinische Anzeichen einer Infektion vorliegen, ist postoperativ ein normaler intravenöser oder oraler Behandlungszyklus erforderlich.
--------------------------	--

Kinder < 40 kg

Empfohlene Dosen:

- *Kinder im Alter von über 3 Monaten:* 25 mg/5 mg je kg alle 8 Stunden
- *Kinder im Alter von unter 3 Monaten oder mit einem Körpergewicht von unter 4 kg:* 25 mg/5 mg je kg alle 12 Stunden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung wird als nicht erforderlich betrachtet.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosisanpassungen basieren auf der empfohlenen Höchstkonzentration von Amoxicillin. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (KrCl) von mehr als 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg

KrCl: 10-30 ml/min	Initialdosis von 1000/200 mg und anschließend 500 mg/100 mg zweimal täglich
KrCl < 10 ml /min	Initialdosis von 1000/200 mg und anschließend 500 mg/100 mg alle 24 Stunden
Hämodialyse	Initialdosis von 1000/200 mg und anschließend 500 mg/100 mg alle 24 Stunden mit einer zusätzlichen Dosis von 500/100 mg 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	25 mg/5 mg je kg alle 12 Stunden
KrCl < 10 ml /min	25 mg/5 mg je kg alle 24 Stunden
Hämodialyse	25 mg/5 mg je kg alle 24 Stunden, mit einer zusätzlichen Anwendung von 12,5 mg/2,5 mg je kg am Ende der Dialyse (da die Serumkonzentrationen sowohl von Amoxicillin als auch von Clavulansäure durch die Dialyse verringert werden)

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Amoxicillin/Clavulansäure IBISQUS ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Amoxicillin/Clavulansäure IBISQUS kann entweder als langsame intravenöse Injektion über einen Zeitraum von 3 bis 4 Minuten direkt in eine Vene oder über einen Tropfschlauch oder aber als Infusion über 30 bis 40 Minuten verabreicht werden. Amoxicillin/Clavulansäure IBISQUS ist nicht für die intramuskuläre Anwendung bestimmt.

Bei Kindern unter 3 Monaten ist Amoxicillin/Clavulansäure IBISQUS ausschließlich als Infusion anzuwenden.

Die Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure IBISQUS kann durch die Anwendung einer intravenösen Formulierung eingeleitet und durch eine geeignete orale Formulierung, welche für den individuellen Patienten als geeignet erachtet wird, abgeschlossen werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder gegen Penicilline
- 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 atopische Personen tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen. Kommt es zu einer allergischen Reaktion, 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 Verabreichung 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, ist in Übereinstimmung mit den offiziellen Richtlinien ein Wechsel von einer Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure zu einer Therapie mit Amoxicillin in Erwägung zu ziehen.

Diese Amoxicillin/Clavulansäure-Formulierung ist möglicherweise nicht geeignet, wenn ein hohes Risiko besteht, dass die vermuteten Erreger eine Resistenz gegenüber Betalaktam-Antibiotika aufweisen, die nicht durch Betalaktamasen hervorgerufen wird, die empfindlich gegenüber einer Hemmung durch Clavulansäure sind. Da keine spezifischen Daten für T>MHK verfügbar und die Daten für vergleichbare orale Formulierung grenzwertig sind, ist diese Formulierung (ohne zusätzliches Amoxicillin) möglicherweise nicht für die Behandlung von Penicillin-resistenten *S. pneumoniae* geeignet.

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

Amoxicillin/Clavulansäure ist bei Verdacht auf eine infektiöse Mononukleose zu vermeiden, 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 IBISQUS und ist eine Gegenanzeige für jegliche darauffolgende Anwendung von Amoxicillin.

Amoxicillin/Clavulansäure ist bei Patienten, bei denen nachweislich eine Einschränkung der Leberfunktion vorliegt, mit Vorsicht anzuwenden (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 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. Tritt eine Antibiotika-assoziierte Kolitis auf, 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 ist die Organfunktion, einschließlich Nieren-, Leber- und hämatopoetische Funktion, regelmäßig zu kontrollieren.

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 ist die Dosis dem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung anzupassen (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 Abschnitt 4.8 und 4.9).

Während der Behandlung mit Amoxicillin sind bei der Glucose-Bestimmung im Urin stets enzymatische Methoden auf der Basis von Glucoseoxidasen zu verwenden, da nichtenzymatische Methoden falsch-positive Ergebnisse ergeben können.

Die in Amoxicillin/Clavulansäure IBISQUS 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 sind positive Ergebnisse bei Patienten, die Amoxicillin/Clavulansäure erhalten, mit Vorsicht zu interpretieren und durch weitere diagnostische Methoden zu bestätigen.

Dieses Arzneimittel enthält 31,4 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,57 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 19,6 mg (0,5 mmol) Kalium pro Durchstechflasche. Dies ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter Kalium-kontrollierter Diät zu berücksichtigen.

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, sind zu Beginn und am Ende der Behandlung mit Amoxicillin die Prothrombinzeit oder der INR-Wert sorgfältig zu überwachen. 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.

Mycophenolatmofetil

Bei Patienten, die Mycophenolatmofetil erhalten, wurde nach Beginn einer oralen Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure eine Reduktion der Talspiegel des aktiven Metaboliten Mycophenolsäure (MPA) um ca. 50 % berichtet. Die Veränderung der Talspiegel könnte möglicherweise die Veränderungen der Gesamt-MPA-Exposition nicht korrekt widerspiegeln. Daher ist normalerweise und solange keine klinische Evidenz einer Dysfunktion des transplantierten Organs vorliegt, eine Änderung der Dosis von Mycophenolatmofetil nicht notwendig. Während der Kombinationstherapie und für kurze Zeit nach der Antibiotikabehandlung soll jedoch eine intensive klinische Kontrolle erfolgen.

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 Anwendung 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 Wirkstoffe 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 abgestellt werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist zu berücksichtigen. Amoxicillin/Clavulansäure ist während der Stillzeit nur nach einer Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt anzuwenden.

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.

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)

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
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 Hämolytische Anämie Verlängerung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit ¹
Erkrankungen des Immunsystems¹⁰	Nicht bekannt	Angioneurotisches Ödem Anaphylaxie Überempfindlichkeit wie bei Serumkrankheit Allergische Vaskulitis

Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Schwindel Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Krampfanfälle ² Aseptische Meningitis
Gefäßerkrankungen	Selten	Thrombophlebitis ³
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Kounis- Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall
	Gelegentlich	Übelkeit Erbrechen Magenverstimmung
	Nicht bekannt	Antibiotika-assoziierte Kolitis ⁴ arzneimittelbedingtes Enterokolitissyndrom akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Anstieg von AST und/oder ALT ⁵
	Nicht bekannt	Hepatitis ⁶ Cholestatischer Ikterus ⁶
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes⁷	Gelegentlich	Hautausschlag Pruritus Urtikaria
	Selten	Erythema multiforme
	Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom Toxische epidermale Nekrolyse Bullöse exfoliative Dermatitis Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP) ⁹ Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) lineare IgA-Erkrankung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Interstitielle Nephritis Kristallurie ⁸ (einschließlich akuter Nierenschädigung)

¹ Siehe Abschnitt 4.4
² Siehe Abschnitt 4.4
³ An der Injektionsstelle
⁴ Einschließlich pseudomembranöser Kolitis und hämorrhagischer Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
⁵ Bei Patienten, die mit Betalaktam-Antibiotika behandelt wurden, wurde ein moderater Anstieg von AST und/oder ALT beschrieben, dessen Bedeutung allerdings unklar ist.
⁶ Diese Nebenwirkungen wurden bei anderen Penicillinen und Cephalosporinen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
⁷ Wenn eine entzündliche Überempfindlichkeitsreaktion der Haut auftritt, ist die Behandlung zu beenden (siehe Abschnitt 4.4).
⁸ Siehe Abschnitt 4.9
⁹ Siehe Abschnitt 4.4
¹⁰ Siehe Abschnitte 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

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen einer Überdosierung

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 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: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Kombinationen von Penicillinen, inkl. Betalaktamase-Inhibitoren ATC-Code: J01CR02.

Wirkmechanismus

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.

Grenzwerte

Die MHK-Grenzwerte für Amoxicillin/Clavulansäure sind diejenigen des „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)“

Erreger	Grenzwerte für die Empfindlichkeit (mg/L)	
	Empfindlich	Resistent
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 2^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Staphylococcus</i> spp.	Fußnote ^{2,3,4}	Fußnote ^{2,3,4}
<i>Enterococcus</i> spp. ⁵	$\leq 4^{1,6}$	$> 8^{1,6}$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁷	Fußnote ⁸	Fußnote ⁸
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁷	Fußnote ^{9,10}	Fußnote ^{9,10}
Streptokokken der Viridans-Gruppe ⁷	Fußnote ¹¹⁻¹²	Fußnote ¹¹⁻¹²
Enterobacterales ¹³ (nur unkomplizierter HWI)	$\leq 8^1$ ($\leq 32^1$)	$> 8^1$ ($> 32^1$)
Gram-negative Anaerobier	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Gram-positive Anaerobier	$\leq 4^1$	$> 8^1$
<i>Pasteurella multocida</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 0.001^1$	$> 8^1$
<i>Kingella Kingae</i>	Fußnote ¹⁴	Fußnote ¹⁴
Nicht Spezies-bezogene Grenzwerte	$\leq 2^1$	$> 8^1$

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

²Die meisten Stämme des Bakteriums *S. aureus* bilden Penicillinase und einige sind resistent gegen Methicillin. Jeder dieser Mechanismen macht sie resistent gegen Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin und Ticarcillin. Für Isolate, die im Test empfindlich auf Benzylpenicillin und Cefoxitin reagieren, kann auch eine Empfindlichkeit auf alle anderen Penicilline berichtet werden. Isolate, die zwar gegen Benzylpenicillin resistent, gegen Cefoxitin aber empfindlich sind, zeigen auch eine Empfindlichkeit gegenüber Kombinationen aus Beta-Laktam-Antibiotika und Beta-Laktamase-Inhibitoren d. h. gegenüber den Isoxazolylpenicillinen (Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin) und Nafcillin. Bei oral verabreichten Mitteln ist auf eine ausreichende Exposition der Infektionsstelle zu achten. Isolate, die sich im Test resistent gegen Cefoxitin erweisen, sind auch gegen alle anderen Penicilline resistent.

³Die meisten Stämme der koagulase-negativen Staphylokokken bilden Penicillinase und einige sind resistent gegen Methicillin. Jeder dieser Mechanismen macht sie resistent gegen Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin und Ticarcillin. Es existiert derzeit kein Verfahren, mit dem die Bildung von Penicillinase bei koagulase-negativen Staphylokokken zuverlässig nachgewiesen werden kann, jedoch lässt sich die Methicillin-Resistenz wie beschrieben mit Cefoxitin belegen.

⁴Ampicillin empfindliche *S. saprophyticus* sind *mecA*-negativ und empfindlich gegenüber Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (ohne oder mit Beta-Lactamase-Inhibitor).

⁵Die antibiotischen Breakpoints (Grenzwerte) für Aminopenicillin bei Enterokokken basieren auf einer intravenösen Verabreichung. Die orale Verabreichung ist nur bei Infektionen des Harntraktes von Relevanz.

⁶Eine Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (mit und ohne Beta-Laktamase-Inhibitor) kann von Ampicillin abgeleitet werden. Eine Ampicillin-Resistenz ist bei *E. faecalis* eher ungewöhnlich (Bestätigung durch MHK), bei *E. faecium* aber häufig.

⁷Die Ergänzung eines Beta-Laktamase-Inhibitors birgt keinen zusätzlichen klinischen Nutzen.

⁸Die Empfindlichkeit der Streptokokkengruppen A, B, C und G gegenüber Penicillinen wird aus der Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin abgeleitet (außer bei Meningitis), mit Ausnahme von Phenoxymethylpenicillin und Isoxazolylpenicillinen für Streptokokken der Gruppe B.

⁹Zum Ausschluss von Beta-Laktam-Resistenzmechanismen ist der Test mit einem 1-µg-Oxacillin-Testblättchen oder ein Benzylpenicillin-MHK-Test zu verwenden.

¹⁰Von Ampicillin abgeleitete Empfindlichkeit (außer bei Meningitis).

¹¹Benzylpenicillin (MHK oder Plattendiffusionstest) kann zum Screening auf Beta-Laktam-Resistenz bei Streptokokken der Viridans-Gruppe verwendet werden. Isolate mit negativem Screening können als empfänglich für Betalaktam-Wirkstoffe gelten, für die klinisch geeignete Messwerte (Breakpoint-Grenzen) aufgeführt sind (einschließlich derer mit „Anmerkung“). Isolate mit positivem Screening sind auf Empfindlichkeit gegenüber einzelnen Erregern zu testen.

¹²Bei Isolaten mit negativem Benzylpenicillin-Screening (Hemmzone ≥ 18 mm oder MHK $\leq 0,25$ mg/l), kann die Empfindlichkeit von Benzylpenicillin oder Ampicillin abgeleitet werden. Bei Isolaten mit positivem Benzylpenicillin-Screening (Hemmzone ≥ 18 mm oder MHK $\leq 0,25$ mg/l), leitet sich die Empfindlichkeit von Ampicillin ab.

¹³Die antibiotischen Breakpoint-Grenzwerte für Aminopenicillin bei *Enterobakterien* basieren auf einer intravenösen Verabreichung. Bei der oralen Verabreichung sind die Breakpoint-Werte nur für Infektionen des Harntraktes von Relevanz. Breakpoint-Werte für andere Infektionen werden noch geprüft.

¹⁴Die intrinsische Aktivität von Clavulansäure bei *K. kingae* besteht darin, dass der Organismus durch 2 mg/L Clavulansäure gehemmt wird. Daher können keine Breakpoint-Grenzwerte für Amoxicillin-Clavulansäure angegeben werden.

*

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.

Üblicherweise empfindliche Erreger
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich) £ Koagulase-negative Staphylokokken (Methicillin-empfindlich) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> und andere betahämolisierende Streptokokken <i>Streptococcus-viridans</i> -Gruppe
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> § <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> §
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Von Natur aus resistente Organismen

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Andere Mikroorganismen

Chlamydia trachomatis
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Natürliche intermediäre Empfindlichkeit in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen.

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

§ Alle Stämme mit Resistenz gegenüber Amoxicillin, die nicht durch Betalaktamasen hervorgerufen wird, sind gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure resistent.

¹ Diese Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure ist möglicherweise nicht geeignet für die Behandlung von *Streptococcus pneumoniae*, die gegenüber Penicillin resistent sind (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

² 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

Im Folgenden sind die pharmakokinetischen Ergebnisse von Studien dargestellt, in denen Amoxicillin/Clavulansäure gesunden Probanden entweder 500 mg/100 mg oder 1000 mg/200 mg als intravenöse Bolusinjektion verabreicht wurden.

Mittelwerte (± Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter					
<i>Intravenöse Bolusinjektion</i>					
Verabreichte Dosis	Amoxicillin				
	Dosis	C _{max} (µg/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h·mg/l)	Wiederfindungsrate im Urin (%; 0 bis 6 h)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32.2	1.07	25.5	66.5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105.4	0.9	76.3	77.4
Clavulansäure					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10.5	1.12	9.2	46.0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28.5	0.9	27.9	63.8
AMX – amoxicillin, CA –Clavulansäure					

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 Anwendung 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 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 einer einzelnen Amoxicillin/Clavulansäure IBISQUS 500/100 mg oder 1000/200 mg

intravenösen Bolusinjektion 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 Amoxicillin/Clavulansäure IBISQUS in der ersten Lebenswoche nicht häufiger als zweimal täglich gegeben werden, 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.

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 sind mit Vorsicht zu dosieren, und die Leberfunktion ist in regelmäßigen Abständen zu überwachen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In an Hunden durchgeführten Studien zur Toxizität bei wiederholter Anwendung 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 oder deren Komponenten durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Amoxicillin/Clavulansäure IBISQUS darf nicht mit Blutzubereitungen, anderen proteinhaltigen Flüssigkeiten wie Proteinhydrolysaten oder mit intravenösen Lipidemulsionen gemischt werden. Wenn gleichzeitig ein Aminoglykosid verschrieben wird, dürfen die beiden Antibiotika nicht in der Spritze, im Lösemittelbehälter oder im Verabreichungsset gemischt werden, weil unter diesen Bedingungen ein Verlust der Wirksamkeit der Aminoglykoside auftreten kann.

Amoxicillin/Clavulansäure IBISQUS -Lösungen dürfen nicht mit Infusionslösungen gemischt werden, die Glucose, Dextran oder Hydrogencarbonat enthalten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung oder Rekonstitution

Rekonstituierte Durchstechflaschen (für intravenöse Injektion oder vor Verdünnung zur Infusion)

Die rekonstituierte Lösung (eine 500 mg/100 mg Durchstechflasche mit 10 mL Wasser für Injektionszwecke) ist sofort, d. h. innerhalb von 15 Minuten, anzuwenden oder weiter zur intravenösen Infusion zu verdünnen.

Rekonstituierte und verdünnte Lösung (zur intravenösen Infusion)

Chemische und physikalische „in-use“ Stabilität wurde nach Rekonstitution und weiterer Verdünnung auf 50 mL (500 mg/100 mg) gemäß der nachfolgenden Tabelle nachgewiesen:

Infusionsflüssigkeit	Lagertemperatur der Lösung	
	5 °C	25 °C
WFI	1h	1h
0,9 % Natriumchloridlösung zur intravenösen Infusion	1h	1h
Ringer-Lösung	-	1h
Hartmann-Lösung; Ringer-Lactatlösung	-	1h
0,3 % Kaliumchlorid – 0,9 % Natriumchloridlösung zur Infusion	-	1h

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort anzuwenden, es sei denn die zur Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung verwendete Methodik schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Erfolgt die Anwendung nicht umgehend, liegen die „in use“-Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders und dürfen die oben genannten Zeiten für die chemische und physikalische „in-use“ Stabilität nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Klarglas (Eur.Ph. Typ III) mit Chlorobutyl-Gummistopfen und Aluminiumring.

Packungsgrößen: 1 oder 10 Durchstechflaschen in einem Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Die Rekonstitution/Verdünnung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Lösung muss vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden. Die Lösung ist nur anzuwenden, wenn sie klar und partikelfrei ist.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend der nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Herstellung von Lösungen für die intravenöse Injektion

Das normale Lösungsmittel ist Wasser für Injektionszwecke Ph.Eur.

Amoxicillin/Clavulansäure IBISQUS 500 mg/100 mg ist in 10 ml Lösungsmittel aufzulösen. Dies ergibt etwa 10,2 ml Lösung für die Anwendung als Einzeldosis.

Während der Zubereitung kann sich eine vorübergehende Rosafärbung ergeben, die aber nicht auftreten muss.

Die rekonstituierten Lösungen sind normalerweise farblos oder blass strohfarben.

Amoxicillin/Clavulanlösung ist sofort anzuwenden.

Herstellung von Lösungen für die intravenöse Infusion

Durchstechflaschen mit Amoxicillin/Clavulansäure IBISQUS sind nicht für die Herstellung mehrerer Dosen geeignet.

Amoxicillin/Clavulansäure IBISQUS 500/100 mg ist wie oben beschrieben für die Injektion zu rekonstituieren. Die rekonstituierte Lösung ist unverzüglich unter Verwendung eines Minibags oder einer In-Line-Bürette zu mindestens 50 ml Infusionsflüssigkeit hinzuzufügen.

Intravenöse Infusionen von Amoxicillin/Clavulansäure IBISQUS können mit den folgenden Infusionsflüssigkeiten verabreicht werden.

Kompatible Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke Ph.Eur.

9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung zur Infusion

Ringer-Lösung

Hartmann-Lösung; Ringer-Lactatlösung

Kaliumchlorid- und Natriumchlorid-Lösung zur Infusion

Ausreichende Antibiotika-Konzentrationen können in den empfohlenen Volumina der obigen Infusionslösungen bei Raumtemperatur (25 °C) für die in der Tabelle in Abschnitt 6.3 angeführten Zeiten beibehalten werden. Zubereitete, bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrte Infusionslösungen sind innerhalb der in der Tabelle in Abschnitt 6.3 angeführten Zeiten vollständig zu verabreichen.

Die Stabilität von Amoxicillin/Clavulansäure-Lösungen für die intravenöse Anwendung ist konzentrationsabhängig. Falls höher konzentrierte Lösungen benötigt werden, sind die Stabilitätszeiträume entsprechend anzupassen.

Amoxicillin/Clavulansäure für die intravenöse Anwendung ist weniger stabil in Infusionen, die Glukose, Dextran oder Bicarbonat enthalten. Rekonstituierte Lösungen von Amoxicillin/Clavulansäure dürfen daher nicht mit solchen Infusionen vorgemischt werden, können aber über einen Zeitraum von 3 bis 4 Minuten in den Infusionsschlauch injiziert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Istituto Biochimico Italiano g. Lorenzini SpA

Via Fossignano 2

04011 – Aprilia (LT)

Italien

info@ibi-lorenzini.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 141452

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 4. November 2022

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. Mai 2024

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Commented [IW1]: Sollte Datum des letzten textrelevanten Verfahrens tragen. Dies war eine IB => Datum = Verfahrenseingang