

Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels (Summary of Product Characteristics)

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels:

Xiclav 400 mg/100 mg Filmtabletten für Hunde

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:

1 Filmtablette enthält:

Wirkstoff(e):

Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat) 400 mg

Clavulansäure (als Kaliumclavulanat) 100 mg

Sonstige Bestandteile:

Titandioxid (E171) 9 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform:

Filmtablette

Längliche, weiße bis fast weiße, geruchlose Filmtablette mit einseitiger Bruchrille.

4. Klinische Angaben:

4.1 Zieltierart(en):

Hund

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en):

Behandlung von Hauterkrankungen (einschließlich tiefer und oberflächlicher Pyodermie), Harnwegsinfektionen, Infektionen der oberen und unteren Atemwege und gastrointestinalen Infektionen.

Das Tierarzneimittel besitzt *in vitro* ein breites Wirkungsspektrum gegen klinisch relevante aerobe und anaerobe Bakterien, einschließlich:

Grampositiv:

Staphylococcus spp. (einschließlich β -Lactamase produzierende Stämme)

Clostridium spp.

Actinomyces spp.

Peptostreptococcus spp.

Streptococcus spp.

Enterococcus spp.

Gramnegativ:

Bacteroides spp. (einschließlich β -Lactamase produzierende Stämme)

Escherichia coli (einschließlich β -Lactamase produzierende Stämme)

Salmonella spp. (einschließlich β -Lactamase produzierende Stämme)

Bordetella bronchiseptica

Campylobacter spp.

Fusobacterium necrophorum

Klebsiella spp.

Pasteurella spp.

Proteus spp.

Das Tierarzneimittel ist nicht wirksam gegen *Pseudomonas* spp.

4.3 Gegenanzeigen:

Das Tierarzneimittel darf nicht bei Kaninchen, Meerschweinchen, Hamstern oder anderen kleinen Herbivoren angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

Keine bekannt.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

Nicht anwenden bei Tieren mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber β -Lactam-Antibiotika.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Basis einer Empfindlichkeitsprüfung der aus dem Tier isolierten Bakterien erfolgen. Die unsachgemäße Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterienstämmen, die gegen Amoxicillin/Clavulansäure resistent sind, erhöhen.

Die amtlichen und örtlichen Regelungen über den Einsatz von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Penicilline und Cephalosporine können bei Injektion, Inhalation, oraler Aufnahme oder Hautkontakt eine Überempfindlichkeit (Allergie) auslösen. Eine Allergie gegen Penicilline kann zu einer Kreuzallergie gegen Cephalosporine führen und umgekehrt. Allergische Reaktionen auf diese Substanzen können bisweilen schwerwiegend sein.

1. Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber den im Tierarzneimittel enthaltenen Substanzen sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden oder das Tierarzneimittel vorsichtig anwenden.
2. Handhaben Sie das Tierarzneimittel unter Anwendung aller empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen mit größter Sorgfalt, um eine Exposition zu vermeiden.
3. Sollte es nach Kontakt zu Symptomen wie Hautausschlag kommen, suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf und legen Sie die Packungsbeilage oder das Etikett vor. Das Anschwellen des Gesichts, der Lippen oder der Augenlider sowie Atemprobleme sind

schwerwiegendere Symptome und erfordern eine sofortige ärztliche Behandlung.
Nach der Anwendung Hände waschen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere):

In sehr seltenen Fällen wurden nach Anwendung des Tierarzneimittels gastrointestinale Symptome (Erbrechen und Diarrhoe) beobachtet.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode:

Das Tierarzneimittel kann während der Trächtigkeit und Laktation angewendet werden.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Chloramphenicol, Makrolide und Tetrazykline können aufgrund ihrer bakteriostatischen Wirkung die antibakterielle Aktivität von Penicillinen hemmen.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung:

Zum Eingeben. Die Tabletten können auch zerdrückt und mit etwas Futter vermischt verabreicht werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 12,5 mg pro kg Körpergewicht (KGW) zweimal täglich (d. h. 10 mg Amoxicillin und 2,5 mg Clavulansäure pro kg KGW zweimal täglich).

Dauer der Behandlung: 5 bis 7 Tage.

Empfohlen werden:

1 Tablette des Tierarzneimittels für 35 – 40 kg Körpergewicht,

1,5 Tabletten für 40 – 50 kg Körpergewicht,

2 Tabletten für > 50 kg Körpergewicht.

In schweren Fällen, speziell wenn die Atemwege betroffen sind, kann die Dosis auch verdoppelt werden (25 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich).

In folgenden Fällen wird eine verlängerte Behandlung empfohlen:

– chronische Hautinfektionen 10 bis 20 Tage,

– chronische Zystitis 10 bis 28 Tage,

– chronische Atemwegserkrankungen 8 bis 10 Tage.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen und Gegenmittel), falls erforderlich:

Die Toxizität des Tierarzneimittels ist sehr gering und die Tabletten werden von Hunden gut vertragen. Eine Überdosierung verursacht für gewöhnlich keine Nebenwirkungen. Wenn Anzeichen einer gastrointestinalen Störung auftreten, sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen.

- 4.11 Wartezeit(en):
Nicht zutreffend.

5. **Pharmakologische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Amoxicillin und Enzymhemmer
ATCvet Code: QJ01CR02

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:

Das Tierarzneimittel ist eine Kombination aus einem β -Lactam-Antibiotikum und einem β -Lactamase-Hemmer, der Amoxicillin vor einer Deaktivierung durch β -Lactamase produzierende Stämme schützt.

Amoxicillin ist ein bakterizides Antibiotikum, das die Synthese der Zellwände von Bakterien während ihrer Vermehrung hemmt. Die Vernetzung der linearen Peptidoglycanpolymerketten in den Zellwänden grampositiver Bakterien wird verhindert. Das Breitspektrum-Penicillin-Antibiotikum Amoxicillin ist auch gegen eine begrenzte Anzahl gramnegativer Bakterien wirksam, bei denen die Außenschicht der Bakterienwand aus Lipopolysacchariden und Protein besteht.

Im Wesentlichen gibt es drei Resistenzmechanismen gegen β -Lactam-Antibiotika: Produktion von β -Lactamasen, Veränderung der Penicillin-Bindungs-Proteine (PBP), reduzierte Permeabilität der Außenmembran. Einer der wichtigsten ist die Deaktivierung des Penicillin-Antibiotikums durch die von bestimmten Bakterien produzierten β -Lactam-Enzyme. Diese Enzyme spalten den β -Lactam-Ring des Penicillins und deaktivieren so das Antibiotikum.

Clavulansäure, ein Hemmer bakterieller β -Lactamasen, verhindert die Zerstörung des β -Lactam-Rings des Penicillins durch β -Lactamasen. Die Reaktion ist irreversibel – sowohl das Enzym als auch das Clavulanat werden dabei zerstört, während die Wirkung des Antibiotikums erhalten bleibt.

Die Funktion der Clavulansäure in der Kombination besteht nicht nur in der Hemmung der β -Lactamasen. Die klinische Wirksamkeit ist von zahlreichen Faktoren abhängig: hierzu zählen nicht nur die spezifischen antibakteriellen Eigenschaften, sondern auch eine positive Interaktion mit der Abwehr des Wirtsorganismus. Nach Exposition gegenüber einer antibakteriellen Substanz kann die daraus resultierende Störung der Zellwandintegrität und die Veränderung der bakteriellen Expression von Oberflächenproteinen, der Oberflächenbelastung und der Hydrophobizität die Phagozytoserate und das Ausmaß der intrazellulären Abtötung von Bakterien beeinflussen. In experimentellen Studien konnte eine Wirkung auf die Phagozytoserate und die intrazelluläre Killerfunktion von polymorphonukleären Leukozyten gezeigt werden.

Amoxicillin/Clavulanat besitzt ein breites Wirkungsspektrum, das sich über β -Lactamase produzierende Stämme, grampositiver und gramnegativer aerober sowie fakultativ und obligat anaerober Erreger, erstreckt. Für die antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfung wurden folgende Interpretationskriterien verwendet:

Klinische Grenzwerte nach CLSI für Amoxicillin/Clavulansäure (2008/2009, ursprgl. von humanmedizinischen Werten abgeleitet):

Staphylokokken: empfindlich: MHK < 4/2 $\mu\text{g/ml}$, resistent: MHK > 8/4 $\mu\text{g/ml}$

Sonstige Erreger: empfindlich: MHK < 8/4 $\mu\text{g/ml}$, resistent: HK > 32/16 $\mu\text{g/ml}$

Die minimalen Hemmkonzentrationen der Kombination Amoxicillin/Clavulansäure wurden für Bakterien bestimmt, die zwischen 2008 und 2010 in 10 europäischen Ländern von Hunden mit Haut-, Ohr- und Weichteilinfektionen, Harnwegsinfektionen einschließlich Prostatitis und Atemwegsinfektionen isoliert wurden.

Anzahl Isolate	Spezies	MHK 5	MHK 90	Resistent (gem. CLSI 2008)
672	<i>Staphylococcus intermedius</i>	0,12	0,12/0,25	3,2%
705	Sonstige <i>Staphylococcus</i> spp.	0,12	4	10%
102	<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	1	2,2
461	<i>Streptococcus</i> spp.	0,12	0,12	0,0
464	<i>Enterobacteriaceae</i>	4	8/32	14,3
336	<i>Escherichia coli</i>	4/8	8/16	8,3
36	<i>Pasteurella</i> spp.	0,25	0,25/5	3,8
50	Sonstige gramnegative Erreger (<i>Acinetobacter</i> spp., <i>Bordetella bronchiseptica</i> , <i>Stenotrophomonas</i>)	4	8	2,0
88	<i>Enterococcus</i> spp.	0,5/1	1/32	20,0
80	<i>Proteus mirabilis</i>	0,5	8	6,3
12	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	16	8,3

Die höchste Resistenzrate fand sich bei *Enterococcus* spp. (20%). Die Kombination ist nicht wirksam gegen *Pseudomonas* spp.

Die Empfindlichkeits- und Resistenzmuster variieren nach geographischer Lage und Bakterienstamm und können sich im Zeitverlauf ändern. Dies sollte bei der Interpretation der Empfindlichkeitsdaten in Betracht gezogen werden.

Im Jahr 2013 wurden neue Interpretationskriterien speziell für Hunde veröffentlicht. Berücksichtigt wurden MHK-Verteilung der Isolate, Wirksamkeitsdaten und PK/PD-Analysen für eine zweimal tägliche Verabreichung von Amoxicillin.

Klinische Grenzwerte nach CLSI für Amoxicillin/Clavulansäure (2013):

Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes:

Staphylococcus spp.: empfindlich: MHK $\leq$ 0,25/0,12 $\mu\text{g/ml}$, resistent: MHK $\geq$ 1/0,5 $\mu\text{g/ml}$

E.coli: empfindlich: MHK $\leq$ 0,25/0,12 $\mu\text{g/ml}$, resistent: MHK $\geq$ 1/0,5 $\mu\text{g/ml}$

Bei Harnwegsinfektionen sollte ein Grenzwert von ≤ 8 verwendet werden.

Sonstige Erreger * empfindlich: MHK $< 8/4 \mu\text{g/ml}$, resistent:

MHK $> 32/16 \mu\text{g/ml}$

(* von humanmedizinischen Werten abgeleitete MHK-Grenzwerte für tierpathogene Bakterien [CLSI, 2013]).

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik:

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Amoxicillin und Clavulansäure sind relativ ähnlich. Amoxicillin und Clavulansäure sind magensäurestabil und werden daher nach oraler Gabe leicht resorbiert. Beide Wirkstoffe penetrieren gut ins Gewebe und werden vorwiegend im Urin ausgeschieden.

Amoxicillin wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Bei Hunden beträgt die systemische Bioverfügbarkeit 60 bis 70%. Nach der Resorption wurden die höchsten Konzentrationen in den Nieren (Urin) und der Galle gefunden, gefolgt von Leber, Lunge, Herz und Milz. Die Verteilung von Amoxicillin in die Zerebrospinalflüssigkeit ist gering, sofern keine Meningitis vorliegt. Amoxicillin wird vorwiegend über die Nieren (unverändert im Urin) ausgeschieden.

Clavulansäure wird nach oraler Gabe gut resorbiert und ihre pharmakokinetischen Eigenschaften sind mit den Eigenschaften von Amoxicillin vergleichbar. Clavulansäure penetriert größtenteils in extrazelluläre Flüssigkeiten, die Penetration in Milch oder Zerebrospinalflüssigkeit ist gering. Die Ausscheidung erfolgt unverändert über die Nieren, die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 75 Minuten. Die Funktion der Clavulansäure im Körper ist abhängig vom Ausmaß der Interaktion mit β -Lactamase; daher konzentrierten sich die pharmakokinetischen Studien auf Amoxicillin.

Hund:

In vielen Studien, in denen insgesamt 60 Hunde eine Dosis von 12,5 mg/kg erhielten, wurde eine T_{max} zwischen 1 und 2 Stunden mit einer C_{max} von 5,0 bis 8,28 $\mu\text{g/ml}$ angegeben. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 1,15 und 1,44 Stunden. In einer Studie mit der Dosis 12,5 mg/kg zweimal täglich wurde eine tägliche C_{max} von 6,42 bis 6,90 $\mu\text{g/ml}$ 1 bis 1,5 Stunden nach Verabreichung und eine Eliminationshalbwertszeit von $1,1 \pm 0,12 \text{ h}$ nachgewiesen.

In einer veröffentlichten Studie mit der Dosis 25 mg/kg betrugen die Durchschnittswerte für die C_{max} $12,0 \pm 3,12 \mu\text{g/ml}$, die T_{max} $1,57 \pm 0,43$ Stunden und die Eliminationshalbwertszeit $1,51 \pm 0,21$ Stunden. Die entsprechenden Werte für die Clavulansäure waren: C_{max} $2,3 \pm 0,99 \mu\text{g/ml}$, T_{max} $1,05 \pm 0,51$ Stunden und Eliminationshalbwertszeit $0,83 \pm 0,18$ Stunden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile:

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose

Croscarmellose-Natrium/Crospovidon (Typ A)

Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Magnesiumstearat

Tablettenfilm:
Hyprolose
Ethylcellulose
Cetylalkohol
Titandioxid (E171)
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten:

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit:

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 36 Monate

6.4 Besondere Lagerungshinweise:

Nicht über 25°C lagern. Trocken lagern.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses:

Xiclav 200 mg/50 mg Filmtabletten sind in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit je 8 Filmtabletten in Faltschachteln verpackt.

Packungsgröße:

8, 16, 24, 32, 40, 80, 160, 240, 400 und 800 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle:

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

7. Zulassungsinhaber:

Novartis Tiergesundheit GmbH
Zielstattstr. 40
81379 München

8. Zulassungsnummer:

9. Datum der Erteilung der Erstzulassung / Verlängerung der Zulassung:

...

10. **Stand der Information**

...

11. **Verbot des Verkaufs, der Abgabe und/oder der Anwendung**

Nicht zutreffend.

12. **Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.