

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amoxiclavulan 1A Pharma 1 g (875 mg/125 mg) - Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 875 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat) und 125 mg Clavulansäure (als Kaliumclavulanat). Das Verhältnis beträgt 7:1.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 0,143 mmol (3,29 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Amoxiclavulan 1A Pharma 1 g (875 mg/125 mg) sind weiße bis cremeweiße, längliche Filmtabletten mit abgeschrägter Kante, Bruchkerbe und folgender Prägung: 875/125 auf der einen und AMC auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1. Anwendungsgebiete

Amoxiclavulan 1A Pharma 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 Exazerbation einer chronischen Bronchitis (nach adäquater Diagnosestellung)
- ambulant erworbene Pneumonie
- Zystitis
- Pyelonephritis
- Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere Cellulitis, Tierbisse, schwere dentale Abszesse mit sich ausbreitender Cellulitis.
- Knochen- und Gelenksinfektionen, 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, außer die Dosen werden in Form der einzelnen Wirkstoffe angeführt.

Die Dosis von Amoxiclavulan 1A Pharma, die zur Behandlung einer bestimmten Infektion ausgewählt wird, sollte folgendes berücksichtigen:

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

Der Gebrauch von alternativen Formulierungen von Amoxicillin/Clavulansäure Kombinationen (z.B. solche die höhere Dosen von Amoxicillin und/oder ein anderes Verhältnis von Amoxicillin zu Clavulansäure beinhalten) sollte gegebenenfalls berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

Für Erwachsene, Jugendliche und Kinder  $\geq 40$  kg enthält diese Formulierung von Amoxiclavulan 1A Pharma, bei Anwendung wie unten beschrieben, eine Tagesdosis von 1750 mg Amoxicillin / 250 mg Clavulansäure bei zweimal täglicher Gabe und 2625 mg Amoxicillin / 375 mg Clavulansäure bei dreimal täglicher Gabe. Für Kinder  $< 40$  kg enthält diese Amoxiclavulan-Formulierung eine maximale Tagesdosis von 1000 – 2800 mg Amoxicillin / 143 – 400 mg Clavulansäure, bei Anwendung wie unten beschrieben. Wenn eine höhere tägliche Dosis von Amoxicillin notwendig ist, wird die Gabe einer anderen Zubereitung von Amoxicillin/Clavulansäure empfohlen um die Gabe unnötig hoher Tagesdosen von Clavulansäure zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die Dauer der Behandlung sollte durch das Ansprechen des Patienten bestimmt werden. Einige Infektionen (z.B. Osteomyelitis) erfordern eine längere Therapiedauer. Die Behandlung sollte ohne Kontrolle 14 Tage nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich der längeren Therapiedauer).

### **Erwachsene, Jugendliche und Kinder $\geq 40$ kg**

#### Empfohlene Dosen:

- Standarddosis: (für alle Indikationen) 875 mg/125 mg zweimal täglich;
- Höhere Dosis – (speziell bei Infektionen wie Otitis media, Sinusitis, Infektionen der unteren Atemwege und Harnwegsinfektionen): 875 mg/125 mg dreimal täglich.

### **Kinder $< 40$ kg**

Kinder können mit Amoxiclavulan 1A Pharma Filmtabletten, Suspensionen oder pädiatrischen Präparaten in Beuteln behandelt werden.

#### Empfohlene Dosen:

- 25 mg/3,6 mg/kg/Tag bis 45 mg/6,4 mg/kg/Tag aufgeteilt auf zwei Dosen pro Tag
- bis zu 70 mg/10 mg/ kg/Tag aufgeteilt auf zwei Dosen pro Tag können bei einigen Infektionen in Betracht gezogen werden (z.B. Otitis media, Sinusitis und Infektionen der unteren Atemwege).

Da die Tabletten nicht geteilt werden können, dürfen Kinder mit einem Körpergewicht unter 25 kg nicht mit Amoclanhexal 1 g – Filmtabletten behandelt werden.

Die nachstehende Tabelle zeigt die Dosen (mg/kg Körpergewicht) bei Kindern mit 25 bis 40 kg bei Gabe einer Filmtablette (875/125 mg Tablette).

Körpergewicht (kg)	40	35	30	25	Empfohlene [mg/kg Körpergewicht] (siehe oben)
Amoxicillin [mg/kg Körpergewicht] per Einzeldosis (1 Filmtablette)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (bis zu 35)
Clavulansäure [mg/kg Körpergewicht] per Einzeldosis (1 Filmtablette)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (bis zu 5)

Kinder, die weniger als 25 kg wiegen, sollten vorzugsweise mit Amoxicillin/Clavulansäure Suspensionen oder pädiatrischen Präparaten in Beuteln behandelt werden.

Es sind keine klinischen Daten für Amoxicillin/Clavulansäure 7:1 Formulierungen in Dosen, die höher als 45 mg/6,4 mg/kg/Tag bei Kindern unter 2 Jahren verfügbar.

Es sind keine klinischen Daten für Amoxicillin/Clavulansäure 7:1 Formulierungen für Patienten unter 2 Monaten verfügbar. Daher können für diese Altersgruppe keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

#### **Ältere Patienten**

Eine Dosisanpassung wird als nicht notwendig erachtet.

#### **Patienten mit Nierenfunktionsstörungen**

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

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 30 ml/min, wird die Anwendung von Amoxicillin/Clavulansäure-Präparaten mit einem Verhältnis von Amoxicillin zu Clavulansäure von 7:1 nicht empfohlen, da keine Empfehlungen für eine Dosisanpassung verfügbar sind.

#### **Patienten mit Leberfunktionsstörungen**

Mit Vorsicht dosieren und die Leberfunktion in regelmäßigen Abständen kontrollieren (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### **Art der Anwendung**

Amoxiclavulan 1A Pharma ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Einnahme von Amoxiclavulan 1A Pharma soll zur Minimierung einer möglichen gastrointestinalen Unverträglichkeit mit einer Mahlzeit erfolgen.

Die Therapie kann parenteral gemäß der Fachinformation der intravenösen Formulierung parenteral begonnen und mit der oralen Formulierung weitergeführt werden.

### **4.3. Gegenanzeigen**

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

Schwere allergische Sofortreaktionen (z.B. Anaphylaxie) gegen ein anderes  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum (z.B. einem Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam) in der Krankheitsgeschichte.

Gelbsucht/Leberfunktionsstörungen durch Amoxicillin/Clavulansäure in der Krankheitsgeschichte (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  $\beta$ -Lactam-Antibiotika zu befragen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und fallweise tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktoider und schwerer kutaner Reaktionen) beschrieben. Personen mit einer Überempfindlichkeit gegen Penicilline in der Krankheitsgeschichte und atopische Personen haben ein höheres Risiko für diese Reaktionen. Wenn es zu einer allergischen Reaktion kommt, muss die Therapie mit

Amoxicillin/Clavulansäure abgebrochen und eine passende alternative Therapie eingeleitet werden.

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

Diese Zubereitung von Amoxiclavulan 1A Pharma ist nicht geeignet, wenn ein hohes Risiko besteht, dass die vermutlichen Erreger eine Resistenz gegen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika aufweisen, die nicht durch  $\beta$ -Laktamasen hervorgerufen wird. Diese Zubereitung sollte nicht zur Behandlung von Penicillin-resistenten *S. pneumoniae* verwendet werden.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder bei der Gabe hoher Dosen 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 maserartigen Hautausschlag kommen kann.

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

Die längere Anwendung kann fallweise zu übermäßigem Wachstum von unempfindlichen Erregern führen.

Das Auftreten eines fieberhaften, generalisierten Erythems mit Pustelbildung zu Beginn der Behandlung kann ein Symptom eines akuten generalisierten pustulösen Exanthems (AGEP) sein (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktion erfordert den Abbruch der Therapie mit Amoxiclavulan 1A Pharma und ist eine Gegenanzeige für jegliche darauffolgende Gabe von Amoxicillin.

Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8).

Hepatische Ereignisse wurden vorwiegend bei männlichen und älteren Patienten beschrieben und können mit einer längeren Therapiedauer einhergehen. Derartige Ereignisse wurden bei Kindern sehr selten berichtet. 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. Die hepatischen Ereignisse können schwerwiegend sein, in extrem seltenen Fällen wurde über Todesfälle berichtet. Diese betrafen fast immer Patienten mit schwerwiegenden Grunderkrankungen oder Patienten die gleichzeitig Arzneimittel einnahmen die hepatische Nebenwirkungen verursachen können (siehe Abschnitt 4.8).

Bei nahezu allen Antibiotika einschließlich Amoxicillin wurde über Fälle von Antibiotika-assoziiierter Kolitis berichtet, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohend sein kann (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, bei Patienten, die während oder nach der Anwendung von Antibiotika an Durchfall leiden, diese Diagnose in Betracht zu ziehen. Wenn eine Antibiotika-assoziierte Kolitis auftritt, muss Amoxiclavulan 1A Pharma sofort abgesetzt, ein Arzt aufgesucht und eine entsprechende alternative Therapie eingeleitet werden. Peristaltik-hemmende Arzneimittel sind in diesem Fall kontraindiziert.

Während einer längeren Behandlung ist es ratsam die Organfunktionen, einschließlich Nieren-, Leber- und hämatopoetischer Funktion, regelmäßig zu kontrollieren.

Bei Patienten die mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelten wurden, wurde in seltenen Fällen über eine verlängerte Prothrombinzeit berichtet. Wenn gleichzeitig Antikoagulantien verschrieben werden, sollten entsprechende Kontrollen gemacht werden. Möglicherweise muss die Dosis von

oralen Antikoagulantien angepasst werden, um die gewünschte Antikoagulation zu erreichen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollte die Dosis entsprechend dem Schweregrad der Funktionsstörung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen, vorwiegend bei parenteraler Therapie, eine Kristallurie beobachtet. Während der Anwendung hoher Dosen von Amoxicillin ist es daher ratsam, auf eine adäquate Flüssigkeitszufuhr und Harnausscheidung zu achten, um das Risiko einer Amoxicillin-Kristallurie zu reduzieren. Bei Patienten mit Blasenkatheter sollte die Durchgängigkeit regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.9).

Während der Behandlung mit Amoxicillin sollten bei der Glucosebestimmung im Urin immer enzymatische Methoden (Glucoseoxidasen) verwendet werden, da nicht-enzymatische Methoden falsch-positive Ergebnisse ergeben können.

Die in Amoxiclavulan 1A Pharma enthaltene Clavulansäure kann eine unspezifische Bindung von IgG und Albumin an die Erythrozytenmembran verursachen, was zu einem falsch-positiven Ergebnis im Coombs-Test führen kann.

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

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

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

##### Orale Antikoagulantien

Orale Antikoagulantien und Penicillin-Antibiotika wurden in der Praxis weitgehend verwendet und es liegen keine Berichte über Wechselwirkungen vor. Dennoch wurden in der Literatur Fälle erhöhter INR-Werte (International normalised ratio) bei Patienten beschrieben, die mit Acenocoumarol oder Warfarin behandelt wurden und Amoxicillin verordnet hatten. 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 reduzieren und damit die Toxizität erhöhen.

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

##### Stillzeit

Beide Wirkstoffe gehen in die Muttermilch über (es ist nichts über die Auswirkung von Clavulansäure auf den gestillten Säugling bekannt). Daher sind Durchfall oder Pilzinfektionen der Schleimhäute beim gestillten Säugling möglich, so dass eventuell abgestillt werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist zu berücksichtigen.

Amoxicillin/Clavulansäure sollte während der Stillzeit nur nach einer Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt verabreicht werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings kann es zu Nebenwirkungen (z.B. allergische 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 Amoxiclavulan 1A Pharma aus klinischen Studien und Berichten nach Markteinführung sind anschließend, nach MedDRA-Systemorganklassen sortiert, angeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu den Nebenwirkungen wurden 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)

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

Reversible Agranulozytose	Nicht bekannt
Hämolytische Anämie	Nicht bekannt
Verlängerung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit <sup>1</sup>	Nicht bekannt
<b><u>Erkrankungen des Immunsystems<sup>10</sup></u></b>	
Angioneurotisches Ödem	Nicht bekannt
Anaphylaxie	Nicht bekannt
Überempfindlichkeit wie bei Serumkrankheit	Nicht bekannt
Allergische Vaskulitis	Nicht bekannt
<b><u>Erkrankungen des Nervensystems</u></b>	
Schwindel	Gelegentlich
Kopfschmerzen	Gelegentlich
Reversible Hyperaktivität	Nicht bekannt
Krampfanfälle <sup>2</sup>	Nicht bekannt
Aseptische Meningitis	Nicht bekannt
<b><u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u></b>	
Durchfall	Sehr häufig
Übelkeit <sup>3</sup>	Häufig
Erbrechen	Häufig
Magenverstimmung	Gelegentlich
Antibiotika-assoziierte Kolitis <sup>4</sup>	Nicht bekannt
Schwarze Haarzunge	Nicht bekannt
<b><u>Leber- und Gallenerkrankungen</u></b>	
Anstieg von AST und/oder ALT <sup>5</sup>	Gelegentlich
Hepatitis <sup>6</sup>	Nicht bekannt
Cholestatischer Ikterus <sup>6</sup>	Nicht bekannt
<b><u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes<sup>7</sup></u></b>	
Hautausschlag	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich
Urtikaria	Gelegentlich
Erythema multiforme	Selten
Stevens-Johnson-Syndrom	Nicht bekannt
Toxische epidermale Nekrolyse	Nicht bekannt
Bullöse exfoliative Dermatitis	Nicht bekannt
Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP) <sup>9</sup>	Nicht bekannt
Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Nicht bekannt
<b><u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u></b>	
Interstitielle Nephritis	Nicht bekannt
Kristallurie <sup>8</sup>	Nicht bekannt
<sup>1</sup> siehe Abschnitt 4.4 <sup>2</sup> siehe Abschnitt 4.4 <sup>3</sup> Übelkeit tritt häufiger in Verbindung mit höheren Dosen auf. Das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen kann verringert werden, wenn Amoxiclavulan 1A Pharma mit einer Mahlzeit eingenommen wird. <sup>4</sup> Einschließlich pseudomembranöser Kolitis und hämorrhagischer Kolitits (siehe Abschnitt 4.4) <sup>5</sup> Bei Patienten, die mit $\beta$ -Laktam-Antibiotika behandelt wurden, war ein moderater Anstieg von AST und/oder ALT zu beobachten, dessen Bedeutung allerdings unklar ist	

- <sup>6</sup> Diese Ereignisse wurden bei anderen Penicillinen und Cephalosporinen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4)
- <sup>7</sup> Wenn eine entzündliche Überempfindlichkeitsreaktion der Haut auftritt, sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.4)
- <sup>8</sup> siehe Abschnitt 4.9
- <sup>9</sup> siehe Abschnitt 4.4
- <sup>10</sup> siehe Abschnitt 4.3, 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

## **4.9. Überdosierung**

### Symptome und Anzeichen einer Überdosierung

Es kann zu gastrointestinalen Symptomen und zu Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kommen. 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 der 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. Daher sollte die Durchgängigkeit des Katheters regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Behandlung einer Überdosierung

Gastrointestinale Symptome können unter Berücksichtigung des Wasser- 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; Beta-Lactam-Antibiotika, Penicilline; Kombination aus Penicillinen, inkl. Beta-Laktamase-Hemmer  
ATC-Code: J01CR02

### Wirkmechanismus

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin ( $\beta$ -Laktam-Antibiotikum), das eines oder mehrere Enzyme, die für die Biosynthese des bakteriellen Peptidoglykan notwendig sind, hemmt (häufig Penicillin-bindende Proteine genannt, PBP). Peptidoglykane sind ein integraler struktureller Bestandteil der Bakterienzellwand. Die Hemmung der Peptidoglykan-Synthese schwächt die Zellwand und führt in der Regel zur Zellyse und zum Absterben der Zellen.



Amoxicillin kann durch  $\beta$ -Laktamasen, 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  $\beta$ -Laktam, das strukturell mit dem Penicillin verwandt ist. Es inaktiviert einige  $\beta$ -Laktamasen und verhindert so die Inaktivierung von Amoxicillin. Clavulansäure allein hat keine klinisch relevante antibakterielle Wirkung.

#### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Zeitspanne, in der die Wirkstoffkonzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration liegt, ( $T > \text{MHK}$ ) ist eine wichtige Kenngröße für die Wirksamkeit von Amoxicillin.

#### Resistenzmechanismen

Die zwei wichtigsten Resistenzmechanismen gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure sind:

- Inaktivierung durch solche bakteriellen  $\beta$ -Laktamasen, 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.

Die Undurchlässigkeit 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 die des „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“ (EUCAST):

Erreger	Grenzwerte für die Empfindlichkeit ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Empfindlich	Intermediär	Resistent
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$
Koagulase-negative Staphylokokken <sup>2</sup>	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G <sup>5</sup>	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	$\leq 0,5$	1 – 2	$> 2$
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,4</sup>	-	-	$> 8$
Gram-negative Anaerobier <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Gram-positive Anaerobier <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Nicht Spezies-bezogene Grenzwerte <sup>1</sup>	$\leq 2$	4 – 8	$> 8$

<sup>1</sup> Die angegebenen Werte beziehen sich auf die Amoxicillin-Konzentrationen. Zum Zwecke von Empfindlichkeitstests wurde die Clavulansäure-Konzentration auf 2 mg/l festgelegt.

<sup>2</sup> Die angegebenen Werte beziehen sich auf Oxacillin-Konzentrationen.

<sup>3</sup> Die Grenzwerte in der Tabelle basieren auf den Ampicillin-Grenzwerten.

<sup>4</sup> Der Resistenz-Grenzwert von  $R > 8$  mg/l gewährleistet, dass alle Isolate mit Resistenzmechanismen als resistent angegeben werden.

<sup>5</sup> Die Grenzwerte in der Tabelle basieren auf den Benzylpenicillin-Grenzwerten.

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**

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

*Enterococcus faecalis*  
*Gardnerella vaginalis*  
*Staphylococcus aureus* (Methicillin-empfindlich)<sup>£</sup>  
Koagulase-negative Staphylokokken (Methicillin-empfindlich)  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>  
*Streptococcus pyogenes* und andere betahämolysierende Streptokokken  
*Streptococcus viridans*-Gruppe

Aerobe Gram-negative 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*<sup>§</sup>

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Escherichia coli*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*

**Von Natur aus resistente Mikroorganismen**

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

Im Anschluss sind die pharmakokinetischen Ergebnisse aus einer Studie, in denen gesunde Probanden im Nüchternzustand Amoxicillin/Clavulansäure (875 mg/125 mg Tabletten zweimal täglich) erhielten, aufgelistet.

Mittelwerte ( $\pm$ Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter					
Verabreichter Wirkstoff	Dosis (mg)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/ml)	T <sub>max</sub> * (h)	AUC (0-24h) ( $\mu$ g x h/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)
Amoxicillin					
AMX/CA 875mg/125mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,50 (1,0- 2,5)	53,52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
Clavulansäure					
AMX/CA 875mg/125mg	125	2,18 $\pm$ 0,99	1,25 (1,0- 2,0)	10,16 $\pm$ 3,04	0,96 $\pm$ 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 0,3 – 0,4 l/kg für Amoxicillin und etwa 0,2 l/kg für Clavulansäure.

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

Tierexperimentelle Studien ergaben für keinen der Inhaltsstoffe 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.

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 Patienten eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von etwa einer Stunde und eine mittlere Gesamt-Clearance von etwa 25l/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 Tabletten unverändert im Urin ausgeschieden. Unterschiedliche Studien zeigen, 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 die bei älteren Kindern und Erwachsenen. Für sehr kleine Kinder (einschließlich Frühgeborene) sollte der Abstand der Verabreichung 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 ist ratsam.

#### Geschlecht

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

#### Nierenfunktionsstörungen

Die Gesamt-Serumclearance von Amoxicillin/Clavulansäure nimmt proportional mit der Störung der Nierenfunktion ab. Die Abnahme der 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).

#### Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollte die Dosierung mit Vorsicht erfolgen und die Leberfunktion regelmäßig kontrolliert werden.

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

Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Reproduktionstoxizität und Genotoxizität 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 Magenreizungen und Erbrechen sowie zur Verfärbung der Zunge.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Tablettenkern: Kolloidales Siliciumdioxid wasserfrei, Crospovidon, Croscarmellose-Natrium, Magnesium-Stearat, Mikrokristalline Cellulose

Tablettenfilm: Hydroxypropylcellulose, Ethylcellulose, Polysorbat 80, Triethylcitrat, Titandioxid E 171, Talkum.

## **6.2. Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3. Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

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

Nicht über 25°C lagern.

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

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

Al/Al Blisterpackungen im Umkarton mit 10, 12, 14, 20 oder 50 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungen in den Verkehr gebracht.

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

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-25015

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 22.07.2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22.07.2008

## **10. STAND DER INFORMATION**

September 2018

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.