Amoxicillin/Clavulansäure A-med 500 mg/125 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält Amoxicillin-Trihydrat entsprechend 500 mg Amoxicillin und Kaliumclavulanat entsprechend 125 mg Clavulansäure.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.
Amoxicillin/Clavulansäure A-med 500 mg/125 mg Tabletten sind weiße, ovale Filmtabletten, die auf einer Seite die Aufschrift „A“ und auf der anderen Seite die Aufschrift „64“ tragen.
Amoxicillin/Clavulansäure A-med 875 mg/125 mg Tabletten sind weiße, kapselförmige Filmtabletten, die auf einer Seite die Aufschrift „A“ tragen und auf der anderen Seite zwischen „6“ und „5“ eine Bruchkerbe aufweisen.
Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Amoxicillin/Clavulansäure A-med ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1):

- Akute bakterielle Sinusitis (bei korrekter Diagnosestellung)
- Akute Otitis media
- Akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (bei korrekter Diagnosestellung)
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Zystitis
- Pyelonephritis
- Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere Cellulitis, Tierbisse, schwere Dentalabszesse mit sich ausbreitender Cellulitis.
- Knochen- und Gelenkinfektionen, insbesondere Osteomyelitis.

Die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosen werden jeweils als Gehalt an Amoxicillin / Clavulansäure angegeben, sofern nicht die Dosis eines Einzelbestandteils genannt wird.
Bei der für die Behandlung einer individuellen Infektion gewählten Dosierung von Amoxicillin/Clavulansäure A-med sollten die folgenden Faktoren berücksichtigt werden:

- Die vermuteten Erreger und deren zu erwartende Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika (siehe Abschnitt 4.4)
- Der Schweregrad und die Lokalisation der Infektion
- Alter, Körpergewicht und Nierenfunktion des Patienten gemäß den unten stehenden Angaben.

Die Anwendung anderer Zubereitungen von Amoxicillin / Clavulansäure (z.B. solcher, die höhere Dosen von Amoxicillin und/oder ein anderes Amoxicillin - Clavulansäure-Verhältnis bieten) sollte nach den jeweiligen Erfordernissen in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Für Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg sieht diese Formulierung von Amoxicillin/ Clavulansäure A-med eine Gesamttagesdosis von 1500 mg Amoxicillin/375 mg Clavulansäure vor, wenn sie wie unten empfohlen angewendet wird.
Für Kinder < 40 kg sieht diese Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure A-med eine Maximaltagesdosis von 2400 mg Amoxicillin/600 mg Clavulansäure vor, wenn sie wie unten empfohlen angewendet wird. Sollte in Betracht gezogen werden, dass eine höhere Tagesdosis von Amoxicillin erforderlich ist, wird empfohlen eine andere Darreichungsform von Amoxicillin/Clavulansäure A-med auszuwählen, um die Einnahme von unnötigen hohen Tagesdosen von Clavulansäure zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).
Für Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg sieht diese Formulierung von Amoxicillin/ Clavulansäure A-med eine Gesamttagesdosis von 1750 mg Amoxicillin/250 mg Clavulansäure bei zweimal täglicher Gabe und 2.625 mg Amoxicillin/375 mg Clavulansäure bei dreimal täglicher Gabe vor, wenn sie wie unten empfohlen angewendet wird.
Für Kinder < 40 kg sieht diese Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure A-med eine Maximaltagesdosis von 1000 - 2800 mg Amoxicillin/143 - 400 mg Clavulansäure vor, wenn sie wie unten empfohlen angewendet wird. Sollte in Betracht gezogen werden, dass eine höhere Tagesdosis von Amoxicillin erforderlich ist, wird empfohlen eine andere Darreichungsform von Amoxicillin/Clavulansäure A-med auszuwählen, um die Einnahme von unnötigen hohen Tagesdosen von Clavulansäure zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).
Die Dauer der Behandlung sollte abhängig vom Ansprechen des Patienten ermittelt werden. Manche Infektionen (z.B. Osteomyelitis) erfordern längere Behandlungsphasen. Die Behandlung sollte ohne erneute Verlaufsbeurteilung nicht über mehr als 14 Tage fortgeführt werden (bezüglich einer längerfristigen Therapie siehe Abschnitt 4.4).

500 mg/125 mg Tabletten:
Erwachsene und Kinder ≥40 kg
Dreimal täglich eine Tablette zu 500 mg/125 mg.
Kinder <40 kg
20 mg/5 mg/kg/Tag bis 60 mg/15 mg/kg/Tag, verteilt auf drei Einzeldosen.
Kinder können mit Amoxicillin/Clavulansäure Tabletten, Suspension oder Sachets für Kinder behandelt werden.
Kinder im Alter von 6 Jahren und darunter sollten vorzugsweise mit Amoxicillin/Clavulansäure Suspension oder Sachets für Kinder behandelt werden.
Es sind keine klinischen Daten zu Amoxicillin/Clavulansäure-4:1-Formulierungen in Dosen von mehr als 40 mg/10 mg/kg bei Kindern unter 2 Jahren verfügbar.
Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung wird nicht als erforderlich erachtet.
Eingeschränkte Nierenfunktion
Dosisanpassungen beziehen sich auf die empfohlenen Höchstdosen 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	Zweimal täglich 500 mg/125 mg
KrCl <10 ml/min	Einmal täglich 500 mg/125 mg
Hämodialyse	500 mg/125 mg alle 24 Stunden, plus 500 mg/125 mg während der Dialyse, die am Ende der Dialyse zu wiederholen sind (da die Serumkonzentrationen von Amoxicillin und Clavulansäure vermindert werden)

Kinder <40 kg

KrCl: 10 – 30 ml/ min	Zweimal täglich 15 mg/3,75 mg/kg (maximal zweimal täglich 500 mg/ 125 mg)
KrCl <10 ml/min	Einmal täglich 15 mg/3,75 mg/kg (maximal 500 mg/125 mg)
Hämodialyse	Einmal täglich 15 mg/3,75 mg/kg. Vor der Hämodialyse 15 mg / 3,75 mg/kg. Zur Aufrechterhaltung der zirkulierenden Wirkstoffspiegel sollten nach der Hämodialyse nochmals 15 mg/3,75 mg pro kg verabreicht werden.

875 mg/125 mg Tabletten:
Erwachsene und Kinder ≥40 kg
Empfohlene Dosen:
- Standarddosis (für alle Anwendungsgebiete): Zweimal täglich 875 mg/125 mg.
- Erhöhte Dosis – (insbesondere bei Infektionen wie Otitis media, Sinusitis, Infektionen der unteren Atemwege sowie Harnwegsinfektionen): Dreimal täglich 875 mg/125 mg.

Kinder <40 kg
Kinder können mit Amoxicillin/Clavulansäure Tabletten, Suspension oder Sachets für Kinder behandelt werden.
Empfohlene Dosen:
- 25 mg/3,6 mg/kg/Tag bis 45 mg/6,4 mg/kg/Tag verteilt auf zwei Einzeldosen.
- Bis zu 70 mg/10 mg/kg/Tag, verteilt auf zwei Einzeldosen, können bei bestimmten Infektionen (z.B. Otitis media, Sinusitis und Infektionen der unteren Atemwege) in Erwägung gezogen werden.

Es sind keine klinischen Daten zu Amoxicillin/Clavulansäure-7:1-Formulierungen in Dosen von mehr als 45 mg/6,4 mg je kg bei Kindern unter 2 Jahren verfügbar.
Es sind keine klinischen Daten zu Amoxicillin/Clavulansäure-7:1-Formulierungen bei Kindern unter 2 Monaten verfügbar. Daher können für diese Altersgruppe keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.
Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung wird als nicht erforderlich erachtet.
Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (KrCl) 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 Amoxicillin/Clavulansäure-Verhältnis von 7:1 nicht empfohlen, da keine Empfehlungen für eine Anpassung der Dosierung zur Verfügung stehen.
Eingeschränkte Leberfunktion
Mit Vorsicht dosieren und die Leberfunktion regelmäßig kontrollieren (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Art der Anwendung
Amoxicillin/Clavulansäure A-med ist zur oralen Einnahme bestimmt.

Zu Beginn einer Mahlzeit einnehmen, um mögliche Magen-Darm-Unverträglichkeiten zu minimieren und eine optimale Resorption von Amoxicillin/Clavulansäure zu erreichen.
Die Therapie kann parenteral begonnen werden gemäß der Fachinformation für i.v. Formulierung und kann mit einer oralen Zubereitung fortgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, jedes andere Penicillin oder einen der in Abschnitt 6.1 sonstigen Bestandteile.
- Aus der Vorgeschichte bekannte Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp (z. B. Anaphylaxie) auf einen anderen Betalaktam-Wirkstoff (z. B. Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam).
- Frühere Gelbsucht/Leberfunktionsstörung, 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 sollte der Patient sorgfältig nach früheren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika befragt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).
Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und manchmal tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) beschrieben. Menschen mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicilline in der Vorgeschichte und Menschen mit einer Atopie tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen. Sollte es zu einer allergischen Reaktion kommen, muss die Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure beendet und eine geeignete Alternativ-Therapie begonnen werden.
Sollte nachgewiesen werden, dass eine Infektion durch einen oder mehrere Amoxicillin-empfindliche Erreger verursacht wurde, sollte in Betracht gezogen werden, gemäß offiziellen Richtlinien von Amoxicillin/Clavulansäure auf Amoxicillin umzustellen.
Die Anwendung dieser Zubereitung von Amoxicillin/ Clavulansäure A-med ist nicht angezeigt, wenn ein hohes Risiko besteht, dass die vermuteten Erreger eine verminderte Empfindlichkeit oder eine Resistenz gegenüber Betalaktam-Antibiotika aufweisen, die nicht durch Clavulansäure-sensible Betalaktamasen vermittelt wird. Dieses Präparat sollte nicht zur Behandlung von Penicillin-resistenten S. pneumoniae angewendet werden.
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten, die mit hohen Dosen behandelt werden, kann es zu Krampfanfällen kommen (siehe Abschnitts 4.8).
Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei Verdacht auf eine infektiöse Mononukleose vermieden werden, da es nach der Anwendung von Amoxicillin bei dieser Erkrankung zu einem masernartigen Hautausschlag kam.
Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol im Verlauf einer Behandlung mit Amoxicillin kann das Risiko für allergische Hautreaktionen erhöhen.
Eine längerfristige Anwendung kann fallweise zu einer Überwucherung durch unempfindliche Erreger führen.
Das Auftreten eines fieberhaften generalisierten Erythems in Verbindung mit Pusteln zu Beginn der Behandlung kann ein Anzeichen für ein akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP) sein (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktion erfordert das Absetzen von Amoxicillin/Clavulansäure A-med und stellt für jede weitere Verabreichung von Amoxicillin eine Kontraindikation dar.
Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei Patienten, bei denen Hinweise auf eine Einschränkung der Leberfunktion vorliegen, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8).
Über unerwünschte hepatische Ereignisse wurde vorwiegend bei Männern und älteren Patienten berichtet; ein Zusammenhang mit einer längerfristigen Behandlung ist möglich. In sehr seltenen Fällen wurde über derartige Ereignisse bei Kindern berichtet. In allen Patientengruppen treten die Symptome für gewöhnlich während oder kurz nach der Behandlung auf, in manchen Fällen können sie aber auch erst einige Wochen nach Beendigung der Therapie in Erscheinung treten. Sie sind für gewöhnlich reversibel. Hepatische Ereignisse können schwerwiegend sein, unter extrem seltenen Umständen wurde über Todesfälle berichtet. Diese traten fast immer bei Patienten auf, die an einer schweren Grunderkrankung litten oder die gleichzeitig Arzneimittel mit bekanntem Potential für hepatische Nebenwirkungen einnahmen (siehe Abschnitt 4.8).
Bei fast allen Antibiotika einschließlich Amoxicillin wurde über Fälle von Antibiotika-assoziierter Colitis berichtet, die leicht aber auch lebensbedrohlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, bei Patienten, bei denen es während oder nach der Verabreichung irgendeines Antibiotikums zu Durchfall kommt, an diese Diagnose zu denken. Sollte es zu einer Antibiotika-assoziierten Colitis kommen, sollte Amoxicillin/Clavulansäure A-med unverzüglich abgesetzt, ein Arzt konsultiert und eine adäquate Therapie eingeleitet werden. Antiperistaltische Arzneimittel sind in dieser Situation kontraindiziert.
Während einer längerfristigen Behandlung sollte die Funktion von Organsystemen wie die Funktion der Nieren, der Leber und die hämatopoetische Funktion regelmäßig kontrolliert werden.
Bei mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelten Patienten wurde in seltenen Fällen über eine Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet. Bei gleichzeitiger Verordnung von Antikoagulantien sollten geeignete Kontrollen durchgeführt werden. Möglicherweise muss die Dosis des oralen Antikoagulantiums angepasst werden, um den gewünschten Grad an Antikoagulation zu erzielen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis dem Schweregrad der Nierenfunktionsstö-

rung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Patienten mit verminderter Harnmenge wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie beobachtet, und zwar vorwiegend unter einer parenteralen Therapie. Während der Anwendung hoher Amoxicillin-Dosen ist auf eine adäquate Flüssigkeitszufuhr und Harnmenge zu achten, um das Risiko für eine Amoxicillin-Kristallurie zu verringern. Bei Patienten mit Blasenkatheter sollte die Durchgängigkeit des Katheters regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.9).
Während einer Behandlung mit Amoxicillin sollte zur Urinzuckerbestimmung eine enzymatische Glucoseoxidase-Methode verwendet werden, da nicht-enzymatische Methoden zu falsch positiven Ergebnissen führen können.
Die in Amoxicillin/Clavulansäure A-med enthaltene Clavulansäure kann zu einer unspezifischen Bindung von IgG und Albumin an Erythrozytenmembranen führen, woraus ein falsch positiver Coombs-Test resultieren kann.
Es wurde über positive Testergebnisse bei Verwendung eines Platelia Aspergillus-EIA-Tests (Bio-Rad Laboratories) bei mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelten Patienten berichtet bei denen im weiteren Verlauf keine Aspergillus-Infektion bestätigt werden konnte. Über Kreuzreaktionen des Platelia Aspergillus-EIA-Tests der Bio-Rad Laboratories mit Polysacchariden und Polyfuranosen, die nicht von Aspergillus stammen, wurde berichtet. Daher sollten positive Testergebnisse bei Patienten, die Amoxicillin/Clavulansäure erhalten, zurückhaltend interpretiert und mittels anderer diagnostischer Verfahren gesichert werden.

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 INR-Werten (International Normalised Ratio) beschrieben, die Patienten betrafen, die mit Acenocoumarol oder Warfarin behandelt wurden und denen ein Zyklus Amoxicillin verordnet wurde. Wenn eine gemeinsame Verabreichung 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 Elimination von Methotrexat vermindern und dadurch potentiell zu einer gesteigerten Toxizität führen.

Probenecid

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid wird nicht empfohlen. Probenecid vermindert die renale tubuläre Sekretion von Amoxicillin. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid kann zu erhöhten und länger anhaltenden Konzentrationen von Amoxicillin, aber nicht von Clavulansäure, im Blut führen.

Mycophenolatmofetil

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.
In den ersten Tagen nach Beginn einer oralen Therapie mit Amoxicillin plus Clavulansäure wurde bei Nierentransplantationspatienten eine Reduktion der MPA-Talspiegel um circa 50% berichtet. Dieser Effekt tendierte während einer andauernden Gabe von Amoxicillin plus Clavulansäure dazu, sich abzuschwächen und innerhalb weniger Tage nach ihrem Absetzen wegzufallen. Die Veränderung der Talspiegel könnte möglicherweise die Veränderungen der Gesamt-MPA-Exposition nicht korrekt widerspiegeln. Daher sollte normalerweise und solange keine klinische Evidenz einer Dysfunktion des transplantierten Organs vorliegt, eine Änderung der Dosis von Mycophenolatmofetil nicht notwendig sein. Während der Kombinationstherapie und für kurze Zeit nach der Antibiotikabehandlung sollte 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 zur Anwendung von Amoxicillin/Clavulansäure in der Schwangerschaft beim Menschen lassen nicht auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen schließen. In einer einzelnen Studie zu Frauen mit vorzeitigem Blasensprung wurde beschrieben, dass die prophylaktische Anwendung von Amoxicillin/Clavulansäure mit einem erhöhten Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis beim Neugeborenen verbunden sein kann. Die Anwendung in der Schwangerschaft sollte vermieden werden, es sei denn, der behandelnde Arzt hält sie für unverzichtbar.

Stillzeit

Beide Substanzen werden in die Muttermilch ausgeschieden (über die Auswirkungen von Clavulansäure auf den Säugling ist nichts bekannt). Demzufolge kann es beim Säugling zu Diarrhoe und einer Pilzinfektion der Schleimhäute kommen, so dass unter Umständen abgestillt werden muss.
Amoxicillin/Clavulansäure sollte in der Stillzeit nur nach einer Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt angewendet werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten angegebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen.

Nachfolgend werden die im Rahmen von klinischen Studien und Beobachtungen nach der Markteinführung im Zusammenhang mit Amoxicillin/Clavulansäure erfassten UAW, geordnet nach MedDRA-Systemorganklassen, aufgelistet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Mukokutane Candidose	Häufig
Superinfektion durch resistente Mikroorganismen	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Reversible Leukopenie (einschließlich Neutropenie)	Selten
Thrombozytopenie	Selten
Reversible Agranulozytose	Nicht bekannt
Hämolytische Anämie	Nicht bekannt
Verlängerung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit[1]	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems[10]	
Angioneurotisches Ödem	Nicht bekannt
Anaphylaxie	Nicht bekannt
Serumkrankheit-ähnliches Syndrom	Nicht bekannt
Hypersensitivitätsvaskulitis	Nicht bekannt
Kounis-Syndrom	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	
Schwindelgefühl	Gelegentlich
Kopfschmerzen	Gelegentlich
Reversible Hyperaktivität	Nicht bekannt
Konvulsionen[2]	Nicht bekannt
Aseptische Meningitis	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Diarrhoe	Sehr häufig
Übelkeit[3]	Häufig
Erbrechen	Häufig
Indigestion	Gelegentlich
Antibiotika-assoziierte Colitis[4]	Nicht bekannt
Schwarze Haarzunge	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	
Anstieg von AST und/oder ALT[5]	Gelegentlich
Hepatitis[6]	Nicht bekannt
Cholestatische Gelbsucht[6]	Nicht bekannt
Cholangitis	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes[7]	
Hautausschlag	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich
Urtikaria	Gelegentlich
Erythema multiforme	Selten
Stevens-Johnson-Syndrom	Nicht bekannt

Epidermolysis acuta toxica	Nicht bekannt
Bullöse exfoliative Dermatitis	Nicht bekannt
Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP)[9]	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Interstitielle Nephritis	Nicht bekannt
Kristallurie[8]	Nicht bekannt

1 Siehe Abschnitt 4.4
2 Siehe Abschnitt 4.4
3 Übelkeit tritt häufiger in Verbindung mit höheren oralen Dosen auf. Eventuelle gastrointestinale Nebenwirkungen lassen sich möglicherweise verringern, wenn Amoxicillin/ Clavulansäure zu Beginn einer Mahlzeit eingenommen wird.
4 Einschließlich pseudomembranöser Colitis und hämorrhagischer Colitis (siehe Abschnitt 4.4)
5 Bei Patienten, die mit Betalaktam-Antibiotika behandelt wurden, wurde ein mäßiger Anstieg der AST und/oder der ALT beschrieben, dessen Bedeutung allerdings unklar ist.
6 Diese Ereignisse wurden unter anderen Penicillinen und Cephalosporinen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
7 Bei jedem Auftreten einer auf Überempfindlichkeit beruhenden Dermatitis sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.4)
8 Siehe Abschnitt 4.9
9 Siehe Abschnitt 4.4
10 Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen einer Überdosierung

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

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

Es wurde beschrieben, dass Amoxicillin in Blasenkathetern ausfällt, und zwar insbesondere nach intravenöser Verabreichung hoher Dosen. Die Durchgängigkeit der Katheter sollte regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung einer Intoxikation

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

Amoxicillin/Clavulansäure kann mittels Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase- Inhibitoren.
ATC-Code J01CR 02.

Wirkmechanismus

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (Betalaktam-Antibiotikum), das eines oder mehrere der für die Biosynthese von bakteriellem Peptidoglykan erforderlichen Enzyme hemmt (diese werden oft auch als Penicillin-bindende Proteine, PBPs, bezeichnet); Peptidoglykan ist ein integraler struktureller Bestandteil der bakteriellen Zellwand. Die Hemmung der Peptidoglykan-Synthese hat eine Schwächung der Zellwand zur Folge, die in der Regel zur Zelllyse und zum Absterben des Bakteriums führt.

Amoxicillin kann durch von resistenten Bakterien gebildete Betalaktamasen abgebaut werden, so dass das Wirkspektrum von Amoxicillin allein keine Erreger umfasst, die diese Enzyme bilden.

Clavulansäure ist ein mit den Penicillinen strukturell verwandtes Betalaktam. Sie inaktiviert einige Betalaktamasen und verhindert somit die Inaktivierung von Amoxicillin. Clavulansäure allein entfaltet keine klinisch relevante antibakterielle Wirkung.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Zeit oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (T>MHK) gilt als die wichtigste Determinante für die Wirksamkeit von Amoxicillin.

Resistenzmechanismen

Die beiden wichtigsten Resistenzmechanismen gegen Amoxicillin/Clavulansäure sind:

- Inaktivierung durch bakterielle Betalaktamasen, die selbst nicht durch Clavulansäure gehemmt werden, einschließlich Klassen B, C und D.
- Veränderung von PBPs, die die Affinität des Antibiotikums zu seinem Angriffspunkt herabsetzen.

Eine Impermeabilität von Bakterien oder Effluxpumpen können, insbesondere bei gramnegativen Bakterien, eine Resistenz verursachen oder hierzu beitragen.

Breakpoint-Werte

Die MHK-Breakpoint-Werte für Amoxicillin/Clavulansäure entsprechen denen des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Organismus	***Breakpoint-Werte für die Empfindlichkeit (µg/ml)***		
	Sensibel	Intermediär	Resistent
Haemophilus influenzae[1]	≤1	-	>1
Moraxella catarrhalis[1]	≤1	-	>1
Staphylococcus aureus[2]	≤2	-	>2
Koagulase-negative Staphylokokken[2]	≤0,25		>0,25
Enterococcus[1]	≤4	8	>8
Streptococcus A, B, C, G[5]	≤0,25	-	>0,25
Streptococcus pneumoniae[3]	≤0.5	1-2	>2
Enterobacteriaceae[1,4]	-	-	>8
Gramnegative Anaerobier [1]	≤4	8	>8
Grampositive Anaerobier[1]	≤4	8	>8
Nicht speziesbezogene Breakpoints[1]	≤2	4-8	>8

1 Die angegebenen Werte beziehen sich auf Amoxicillin-Konzentrationen. Für Empfindlichkeitstestungen wird die Clavulansäure-Konzentration auf 2 mg/l festgesetzt.
2 Die angegebenen Werte sind Oxacillin-Konzentrationen.
3 Die in der Tabelle angegebenen Breakpoint-Werte basieren auf Ampicillin-Breakpoints.
4 Der Resistenz-Breakpoint von R>8 mg/l gewährleistet, dass alle Isolate mit Resistenzmechanismen als resistent angegeben werden.
5 Die in der Tabelle angegebenen Breakpoint-Werte basieren auf Benzylpenicillin-Breakpoints.

Die Prävalenz von Resistenzen kann für einzelne Spezies geographisch und über die Zeit schwanken. Insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen sind Informationen zu lokalen Resistenzen wünschenswert. Wenn der Nutzen eines Wirkstoffes zumindest bei einigen Infektionen aufgrund der lokalen Prävalenz von Resistenzen fraglich ist, ist im Bedarfsfall der Rat eines Experten einzuholen.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe grampositive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich)[£]
Koagulase-negative Staphylokokken (Methicillin-empfindlich)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae[1]
Streptococcus pyogenes und andere Beta-hämolysierende Streptokokken
Streptococcus viridans-Gruppe

Aerobe gramnegative Mikroorganismen
Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae[2]
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können

Aerobe grampositive Mikroorganismen
Enterococcus faecium [$]

Aerobe gramnegative Mikroorganismen
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Von Natur aus resistente Organismen

Aerobe gramnegative 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 gegen Amoxicillin/Clavulansäure resistent 1 Penicillin-resistente Streptococci pneumoniae sollten nicht mit dieser Zubereitung von Amoxicillin/Clavulansäure behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). 2 In einigen Staaten der EU wurde über Stämme mit verminderter Empfindlichkeit mit einer Häufigkeit von mehr als 10% berichtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Amoxicillin und Clavulansäure sind in wässriger Lösung bei physiologischem pH-Wert vollständig gelöst. Beide Bestandteile werden nach oraler Verabreichung schnell und gut resorbiert. Die Resorption von Amoxicillin/Clavulansäure ist bei Einnahme zu Beginn einer Mahlzeit optimal. Die Bioverfügbarkeit von Amoxicillin und Clavulansäure liegt nach oraler Verabreichung bei etwa 70%. Die Plasmaprofile der beiden Bestandteile ähneln einander und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) beträgt in beiden Fällen etwa eine Stunde.

Nachfolgend werden die pharmakokinetischen Ergebnisse einer Studie dargestellt, in der Gruppen von nüchternen, gesunden Probanden Amoxicillin/Clavulansäure (500 mg/ 125 mg Tabletten dreimal täglich) verabreicht wurde.

Mittelwerte (± SD) pharmakokinetischer Parameter					
Verabreichte Wirkstoffe	Dosis	C_{max}	T_{max}*	AUC (0-24h)	T 1/2
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoxicillin					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Clavulansäure					
AMX/CA 500/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
AMX-Amoxicillin, CA-Clavulansäure * Median (Spannweite)					

Nachfolgend werden die pharmakokinetischen Ergebnisse einer Studie dargestellt, in der Gruppen von nüchternen, gesunden Probanden Amoxicillin/Clavulansäure (875 mg / 125 mg Tabletten zweimal täglich) verabreicht wurde.

Mittelwerte (± SD) pharmakokinetischer Parameter					
Verabreichte Wirkstoffe	Dosis	C_{max}	T_{max}*	AUC (0-24h)	T 1/2
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoxicillin					
AMX/CA 875/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
Clavulansäure					
AMX/CA 875/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
AMX-Amoxicillin, CA-Clavulansäure * Median (Spannweite)					

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

Verteilung

Ca. 25% der gesamten im Plasma auftretenden Clavulansäure und 18% des gesamten Amoxicillins im Plasma werden an Eiweiße gebunden. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt für Amoxicillin etwa 0,3 – 0,4 l/kg und für Clavulansäure etwa 0,2 l/kg.

Nach intravenöser Verabreichung konnten sowohl Amoxicillin als auch Clavulansäure in Gallenblase, Abdo-

minalgewebe, Haut-, Fett-, und Muskelgewebe, Synovial- und Peritonealflüssigkeit sowie in der Galle und in Eiter nachgewiesen werden. Amoxicillin wird nicht hinreichend in den Liquor cerebrospinalis umverteilt.
Tierexperimentelle Studien ergaben für keinen der Bestandteile Hinweise auf eine relevante 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 partiell in einem Ausmaß von bis zu 10 bis 25% der Initialdosis als inaktive Penicilloinsäure im Urin ausgeschieden. Clavulansäure wird beim Menschen in großem Umfang metabolisiert und mit dem Urin und über die Faeces eliminiert und außerdem als Kohlendioxid ausgeatmet.

Elimination

Die Elimination von Amoxicillin erfolgt hauptsächlich über die Nieren, während Clavulansäure sowohl über renale als auch über nicht-renale Mechanismen eliminiert wird.
Amoxicillin/Clavulansäure hat bei gesunden Probanden eine mittlere Eliminationshalbwertzeit 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 Einmalgabe von Amoxicillin/Clavulansäure 250 mg/125 mg oder 500 mg / 125 mg Tabletten unverändert im Urin ausgeschieden. Unterschiedliche Studien zeigten, dass über einen 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 Verabreichung von Probenecid führt zu einer verzögerten Exkretion von Amoxicillin, die renale Elimination von Clavulansäure wird hingegen nicht verzögert (siehe Abschnitt 4.5).

Alter

Die Eliminationshalbwertzeit von Amoxicillin ist bei kleinen Kindern im Alter von etwa 3 Monaten bis 2 Jahren derjenigen bei älteren Kindern und Erwachsenen ähnlich. Bei sehr jungen Kindern (einschließlich Frühgeborenen) sollte das Verabreichungsintervall in der ersten Lebenswoche aufgrund der Unreife des renalen Eliminationsweges eine zweimal tägliche Gabe nicht überschreiten. Da ältere Patienten häufiger eine Einschränkung der Nierenfunktion aufweisen, ist die Dosis mit Vorsicht zu wählen und eine Überwachung der Nierenfunktion kann hilfreich sein.

Geschlecht

Nach oraler Verabreichung von Amoxicillin/Clavulansäure an gesunde Männer und Frauen hat das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin oder Clavulansäure.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion muss die Dosierung vorsichtig bestimmt und die Leberfunktion in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

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 Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure kam es zu Magenreizung und Erbrechen sowie zu einer Verfärbung der Zunge.
Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Amoxicillin/Clavulansäure oder seinen Bestandteilen durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:

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

Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in Alu/Alu-(Polyamid/Aluminium/PVC-Aluminiumfolie)-Blisterpackungen in einer Schachtel abgepackt.
Amoxicillin/Clavulansäure A-med Tabletten sind in Blisterpackungen mit 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 24, 25, 30, 35, 40, 50, 100, 500 Filmtabletten erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

A-med GmbH
General-Arnold-Straße 6
5020 Salzburg
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–29145

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22. April 2010 / 5. Dezember 2014

10. Stand der Information

März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.