Curam intravenös 500 mg/100 mg-Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Amoxicillin (als Natriumsalz) und 100 mg Clavulansäure (als Kaliumsalz).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Der Natriumgehalt jeder Durchstechflasche beträgt 1,4 mmol.
Der Kaliumgehalt jeder Durchstechflasche beträgt 0,5 mmol.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
Kristallines, weißes oder annähernd weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Curam intravenös 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
- Urozystitis
- Pyelonephritis
- Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere Infektionen der unteren Hautschichten, Tierbisse, schwere dentale Abszesse mit sich lokal ausbreitender Infektion
- Knochen- und Gelenkinfektionen, insbesondere Osteomyelitis
- intraabdominelle Infektionen
- Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane

Prophylaxe von Infektionen im Zusammenhang mit größeren operativen Eingriffen folgender Arten:

- 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

Die Dosen werden jeweils als Gehalt an Amoxicillin/Clavulansäure angegeben, sofern nicht die Dosis eines Einzelbestandteils genannt wird.

Dosierung

Die Dosis von Curam intravenös, 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)
- die Schwere und den Ort der Infektion
- das Alter, Gewicht und die Nierenfunktion des Patienten wie unten dargestellt.

Der Gebrauch von alternativen Curam intravenös-Formulierungen (z.B. solchen, die höhere Dosen von Amoxicillin und/oder unterschiedliche Verhältnisse von Amoxicillin zu Clavulansäure bieten) sollte gegebenenfalls berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Bei einer Anwendung wie unten empfohlen enthält dieses Amoxicillin/Clavulansäure Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung eine tägliche Gesamtdosis von bis zu 3000 mg Amoxicillin und 600 mg Clavulansäure. Wenn eine höhere tägliche Dosis an Amoxicillin für nötig erachtet wird, darf dies nicht durch eine Erhöhung der Dosis an Curam intravenös erreicht werden. Dies dient dazu, unnötig hohe tägliche Dosen an Clavulansäure zu vermeiden.

Die Dauer der Behandlung sollte durch das Ansprechen des Patienten bestimmt werden. Einige Infektionen (z.B. Osteomyelitis) benötigen eine längere Behandlungsdauer. Die Behandlung sollte ohne Überprüfung 14 Tage nicht 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:

- 1000 mg/200 mg alle 8 Stunden

Perioperative Prophylaxe	Bei Eingriffen mit einer Dauer von weniger als 1 Stunde ist die empfohlene Do-

	sis 1000 mg/200 mg bis 2000 mg/200 mg bei Narkoseeinleitung (Dosen von 2000 mg/200 mg können durch verwendung einer Anderen Darreichungsform von Curam intravenös erreicht werden). Bei Eingriffen mit einer Dauer von mehr als 1 Stunde ist die empfohlene Dosis 1000 mg/200 mg bis 2000 mg/200 mg bei Narkoseeinleitung mit bis zu drei 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 und Jugendliche

Kinder <40 kg

Empfohlene Dosen:

- ***Kinder im Alter von 3 Monaten und älter:*** 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

CrCl: 10-30 ml/min	Anfangsdosis 1000 mg/200 mg und dann 500 mg/100 mg zweimal täglich
CrCl <10 ml/min	Anfangsdosis 1000 mg/200 mg und dann 500 mg/100 mg alle 24 Stunden
Hämodialyse	Anfangsdosis 1000 mg/200 mg und dann 500 mg/100 mg alle 24 Stunden, zusätzlich eine Dosis von 500 mg/100 mg am Ende der Dialyse (da die Serumkonzentration sowohl von Amoxicillin als auch Clavulansäure vermindert ist)

Kinder <40 kg

CrCl: 10 bis 30 ml/min	25 mg/5 mg pro kg alle 12 Stunden
CrCl <10 ml/min	25 mg/5 mg pro kg alle 24 Stunden
Hämodialyse	25 mg/5 mg pro kg alle 24 Stunden, zusätzlich eine Dosis 12,5 mg/2,5 mg pro kg am Ende der Dialyse (da die Serumkonzentration sowohl von Amoxicillin als auch Clavulansäure vermindert ist)

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Curam intravenös ist für die intravenöse Anwendung bestimmt.

Curam intravenös 500 mg/100 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung kann entweder als langsame intravenöse Injektion über einen Zeitraum von 3 bis 4 Minuten direkt in eine Vene oder über einen Infusionsschlauch oder aber als Infusion über 30 bis 40 Minuten verabreicht werden. Curam intravenös ist nicht für die intramuskuläre Anwendung geeignet.

Kinder unter 3 Monaten sollten Curam intravenös ausschließlich als Infusion erhalten.

Die Behandlung mit Curam intravenös 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 des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Schwere allergische Sofortreaktion (z.B. Anaphylaxie) gegen ein anderes Betalaktam-Antibiotikum (z.B. einem Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam) in der Krankheitsgeschichte.

Gelbsucht/Leberfunktionsstörung in der Krankheitsgeschichte, die durch Amoxicillin/Clavulansäure hervorgerufen wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn einer Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure ist der Patient sorgfältig nach früheren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika zu befragen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).

Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und manchmal tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) beschrieben. Personen mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicilline in der Vorgeschichte und atopische Personen tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen. Sollte es zu einer allergischen Reaktion kommen, muss die Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure beendet und eine geeignete Alternativ-Therapie begonnen werden.

In Fällen, in denen eine Infektion nachweislich durch Amoxicillin-empfindliche Erreger verursacht wird, sollte in Übereinstimmung mit den offiziellen Richtlinien ein Wechsel von einer Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure zu einer Therapie mit Amoxicillin in Erwägung gezogen werden.
Diese Amoxicillin/Clavulansäure -Formulierung ist möglicherweise nicht für den Gebrauch 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 sind und die vergleichbaren Daten mit oralen Formen grenzwertig sind, ist diese Formulierung (ohne zusätzliches Amoxicillin) möglicherweise nicht für die Behandlung von Penicillin-resistentem S. pneumoniae geeignet.
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten, die hohe Dosen erhalten, können Krampfanfälle auftreten (siehe Abschnitt 4.8).
Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei Verdacht auf eine infektiöse Mononukleose vermieden werden, da es bei der Anwendung von Amoxicillin bei dieser Erkrankung zu einem masernartigen Hautausschlag kommen kann.
Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol während einer Behandlung mit Amoxicillin kann die Wahrscheinlichkeit für allergische Hautreaktionen erhöhen.
Bei längerfristiger Anwendung kann es fallweise 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 einer akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) sein (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktion erfordert ein Absetzen von Curam intravenös und ist eine Gegenanzeige für jegliche darauffolgende Gabe von Amoxicillin.
Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei Patienten, bei denen nachweislich eine Einschränkung der Leberfunktion vorliegt, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8).
Hepatische Ereignisse wurden vorwiegend bei männlichen Patienten und bei älteren Patienten beschrieben und können mit einer längerfristigen Behandlung einhergehen. Derartige Ereignisse wurden bei Kindern sehr selten beschrieben. In allen Populationen treten die Anzeichen und Symptome in der Regel während oder kurz nach der Behandlung auf, in einigen Fällen aber auch erst mehrere Wochen nach Behandlungsende. In der Regel sind diese Ereignisse reversibel. Hepatische Ereignisse können schwerwiegend sein, in sehr seltenen Fällen wurde über Todesfälle berichtet. Diese betrafen fast immer Patienten mit schwerwiegender Grunderkrankung oder solche, die gleichzeitig Arzneimittel einnahmen, von denen bekannt ist, dass sie hepatische Nebenwirkungen verursachen können (siehe Abschnitt 4.8).
Bei fast allen Antibiotika einschließlich Amoxicillin wurde über Fälle von Antibiotika-assoziierter Kolitis berichtet, deren Schweregrad leicht bis lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, bei Patienten, bei denen es während oder nach Anwendung eines Antibiotikums zu Durchfall kommt, an diese Diagnose zu denken. Sollte eine Antibiotika-assoziierte Kolitis auftreten, 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 sollte die Organfunktion, einschließlich Nieren-, Leber- und hämatopoetische Funktion, regelmäßig kontrolliert werden.
Bei mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelten Patienten wurde in seltenen Fällen über eine Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet. Bei gleichzeitiger Verordnung von Antikoagulantien sind angemessene Kontrollen durchzuführen. Möglicherweise muss die Dosis von oralen Antikoagulantien angepasst werden, um den gewünschten Grad an Antikoagulation zu erzielen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis dem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie 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 4.9).
Während der Behandlung mit Amoxicillin sollten bei der Glucose-Bestimmung im Urin stets enzymatische Methoden auf der Basis von Glucoseoxidasen verwendet werden, da nicht-enzymatische Methoden falsch-positive Ergebnisse ergeben können.
Die in Curam intravenös enthaltene Clavulansäure kann eine unspezifische Bindung von IgG und Albumin an die Erythrozytenmembran verursachen, was ein falsch-positives Ergebnis im Coombs-Test zur Folge haben kann.
Es gab Berichte über positive Versuchsergebnisse bei Verwendung des Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA-Tests bei Patienten, die Amoxicillin/Clavulansäure erhalten haben und bei denen anschließend festgestellt wurde, dass sie keine Aspergillus-Infektion hatten. Von Kreuzreaktionen mit Polysacchariden und Polyfuranosen von nicht-Aspergillus-Spezies unter Verwendung des Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA-Tests wurde berichtet. Daher sollten positive Ergebnisse bei Patienten, die Amoxicillin/Clavulansäure erhalten, mit Vorsicht interpretiert werden und durch weitere diagnostische Methoden bestätigt werden.

Dieses Arzneimittel enthält je Durchstechflasche oder Flasche 31,4 mg (1,4 mmol) Natrium. Dies ist bei Personen unter Natrium-kontrollierter Diät zu berücksichtigen.
Dieses Arzneimittel enthält je Durchstechflasche oder Flasche 19,6 mg (0,5 mmol) Kalium. 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, sollten zu Beginn und am Ende der Behandlung mit Amoxicillin die Prothrombinzeit oder der INR-Wert sorgfältig überwacht werden. Zusätzlich können Dosisanpassungen bei den oralen Antikoagulantien notwendig werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Methotrexat

Penicilline können die Ausscheidung von Methotrexat verringern und damit eine mögliche Erhöhung der Toxizität verursachen.

Probenecid

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid wird nicht empfohlen. Probenecid vermindert die tubuläre Sekretion von Amoxicillin in der Niere. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid kann erhöhte und länger anhaltende Blutspiegel von Amoxicillin, aber nicht von Clavulansäure, zur Folge haben.

Mycophenolat-Mofetil

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Begrenzte Daten beim Menschen zur Verwendung von Amoxicillin/Clavulansäure während der Schwangerschaft weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko von kongenitalen Missbildungen 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 Substanzen gehen in die Muttermilch über (es ist nichts über die Auswirkungen von Clavulansäure auf den gestillten Säugling bekannt). Folglich sind Durchfall und eine Pilzinfektion der Schleimhäute beim gestillten Säugling möglich, so dass eventuell abgestillt werden muss. 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. 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 Curam intravenös 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)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Mukokutane Candidose	Häufig

Übermäßiges Wachstum von unempfindlichen Organismen	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
Überempfindlichkeit wie bei Serumkrankheit	Nicht bekannt
Allergische Vaskulitis	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	
Schwindel	Gelegentlich
Kopfschmerzen	Gelegentlich
Krampfanfälle[2]	Nicht bekannt
Aseptische Meningitis	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	
Thrombophlebitis[3]	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Durchfall	Häufig
Übelkeit	Gelegentlich
Erbrechen	Gelegentlich
Magenverstimmung	Gelegentlich
Antibiotika-assoziierte Kolitis[4]	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	
Anstieg von AST und/oder ALT[5]	Gelegentlich
Hepatitis[6]	Nicht bekannt
Cholestatischer Ikterus[6]	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes[7]	
Hautausschlag	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich
Urtikaria	Gelegentlich
Erythema multiforme	Selten
Stevens-Johnson-Syndrom	Nicht bekannt
Toxische epidermale Nekrolyse	Nicht bekannt
Bullöse exfoliative Dermatitis	Nicht bekannt
Akute generalisierte exanthematische Pustulose (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 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 Ereignisse wurden bei anderen Penicillinen und Cephalosporinen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4)
7 Wenn eine entzündliche Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut auftritt, 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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Symptome 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: 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 Penicillin- bindende Proteine genannt, PBP) hemmt, welches ein integraler struktureller Bestandteil der Bakterienzellwand ist. Die Hemmung der Peptidoglycan-Synthese hat eine Schwächung der Zellwand zur Folge, was in der Regel zur Zelllyse 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 Wirstoffspiegels oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (T>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 (µg/ml)		
	Empfindlich	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
Gram-negative Anaerobier[1]	≤4	8	>8
Gram-positive Anaerobier[1]	≤4	8	>8

Nicht Spezies-bezogene Grenzwerte[1]	≤2	4 – 8	>8

[1] Die angegebenen Werte gelten für die Amoxicillin-Konzentrationen. Zum Zwecke von Empfindlichkeitstests wurde die Clavulansäure-Konzentration auf 2 mg/l festgelegt.
[2] Die angegebenen Werte sind Oxacillin-Konzentrationen.
[3] Die Grenzwerte in der Tabelle basieren auf den Ampicillin-Grenzwerten.
[4] Der Resistenz-Grenzwert von R>8 mg/l gewährleistet, dass alle Isolate mit Resistenzmechanismen als resistent angegeben werden.
[5] 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)[£]
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae[1]
Streptococcus pyogenes und andere betahämolysierende Streptokokken
Streptococcus-viridans-Gruppe

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Actinobacillus actinomycetemcomitans
Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae[2]
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae[§]
Pasteurella multocida

Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecium [$]

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Von Natur aus resistente Organismen

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 burnetti
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, der gegenüber Penicillin resistent ist (siehe Abschnitte 4.2 and 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 als Gabe von 500 mg/100 mg oder 1000 mg/200 mg als intravenöse Bolus-Injektion verabreicht wurden.

Mittelwerte (± Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter
Intravenöse Bolusinjektion

Verabreichte Dosis	Amoxicillin				
	Dosis	C_{max} (µg/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h x 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 bis 0,4 l/kg für Amoxicillin und etwa 0,2 l/kg für Clavulansäure.

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

Tierexperimentelle Studien ergaben für keinen der Bestandteile Hinweise auf eine signifikante Geweberetention der jeweiligen Metaboliten. Amoxicillin ist wie die meisten Penicilline in der Muttermilch nachweisbar. Clavulansäure tritt ebenfalls in Spuren in der Muttermilch auf (siehe Abschnitt 4.6).

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

Wie auch andere Penicilline wird Amoxicillin 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 500 mg/ 100 mg oder einer einzelnen 1000 mg/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).

Kinder und Jugendliche

Die Eliminationshalbwertszeit von Amoxicillin ist bei kleinen Kindern im Alter von etwa 3 Monaten bis 2 Jahren ähnlich wie diejenige bei älteren Kindern und Erwachsenen. Für sehr kleine Kinder (einschließlich Frühgeborene) sollte der Abstand der Gaben in der ersten Lebenswoche eine zweimal tägliche Gabe nicht überschreiten, da die Elimination über die Niere noch nicht vollständig ausgebildet ist.

Ältere Patienten

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 war 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, wäh-

rend adäquate Konzentrationen an Clavulansäure erhalten bleiben müssen (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten mit Vorsicht dosiert werden, und die Leberfunktion sollte in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In an Hunden durchgeführten Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure kam es zu Magenreizung und Erbrechen sowie zu einer Verfärbung der Zunge.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Curam intravenös darf nicht mit Aminosäure-Lösungen, Lipidemulsionen, Blut- und Glucose-Lösungen gemischt werden.

Curam intravenös ist in Infusionen, die Dextran oder Bicarbonat enthalten, weniger stabil. Die zubereitete Lösung sollte daher solchen Infusionen nicht hinzugefügt werden, kann jedoch innerhalb eines Zeitraums von drei bis vier Minuten in den Infusionsschlauch injiziert werden.

Wegen der Inaktivierung von Aminoglykosiden durch Amoxicillin sollte eine in-vitro-Mischung vermieden werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Zubereitete Lösung:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für die zubereitete Injektionslösung über 15 Minuten bei 25°C und für die zubereitete Infusionslösung über 60 Minuten bei 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollten die Injektions- und die Infusionslösungen sofort verwendet werden, außer die Zubereitungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn sie nicht sofort verwendet werden, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungszeiten und die Bedingungen beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Behälter im Außenkarton aufbewahren.

Aufbewahrungsbedingungen nach der Zubereitung: Nicht über 25°C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach der Lösung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml Durchstechflaschen aus farblosem Glas Typ II mit halogeniertem Butyl-Gummistopfen und Flip-off-Aluminiumdeckel.

Packungsgrößen zu 1, 5, 10, 20, 30, 50 und 100 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Lösung muss vor der Anwendung visuell auf Partikel überprüft werden. Die Lösung sollte nur angewendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist. Jede nicht verwendete Lösung sollte verworfen werden.

Nur zum Einmalgebrauch.

Zubereitung intravenöser Injektionen:

Die Durchstechflaschen zu 500 mg/100 mg werden mit 10 ml oder bis zu 20 ml Wasser für Injektionszwecke verdünnt.

Durchstechflasche zu	Wasser für Injektionszwecke	Volumen nach der Zubereitung *	Konzentration nach der Zubereitung *
500 mg/100 mg	10 ml	10,0 ml	50,0/10,0 mg/ml
500 mg/100 mg	20 ml	20,2 ml	24,8/5,0 mg/ml

* Die Daten beruhen auf Laboruntersuchungen

Zubereitung intravenöser Infusionen:

Die Zubereitung der gebrauchsfertigen Infusionslösung muss in zwei Schritten erfolgen, um die Zubereitung der notwendigen Menge der Infusionslösung zu ermöglichen:

Die Durchstechflasche zu 500 mg/100 mg wird zuerst mit einer der kompatiblen intravenösen Flüssigkeiten in der Durchstechflasche zubereitet. Diese Lösung muss dann in einen passenden Infusionsbeutel übertragen werden, der dieselbe kompatible Flüssigkeit enthalten muss, die bei der Lösung verwendet wurde. Kontrollierte und validierte aseptische Bedingungen sind zu beachten.

Die Durchstechflaschen zu 500 mg/100 mg werden mit 25 ml oder bis zu 50 ml Wasser für Injektionszwecke

oder mit folgenden Flüssigkeiten verdünnt:
Physiologische Kochsalzlösung,
Natriumlactat 167 mmol/l,
Ringerlösung,
Hartmann'sche Lösung.
Wenn das Produkt in Wasser für Injektionszwecke wie angegeben gelöst wird, kann die Lösung mit den folgenden Flüssigkeiten gemischt werden: Wasser für Injektionszwecke, physiologische Kochsalzlösung, Natriumlactat 167 mmol/l, Ringerlösung, Hartmann'sche Lösung.
Lösungen für intravenöse Infusionen müssen innerhalb von 60 min nach der Zubereitung vollständig appliziert werden.
Nach der Auflösung in Wasser für Injektionszwecke kann es vorübergehend zu einer rosaroten Verfärbung kommen; die Lösung wird danach schnell wieder klar.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Sandoz GmbH,
6250 Kundl,
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–26284

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. März 2006 / 31. August 2009

10. Stand der Information

September 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.