

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amoxiclav Aristo 500 mg/125 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Amoxicillin-Trihydrat, entsprechen 500 mg Amoxicillin und Kaliumclavulanat, entsprechen 125 mg Clavulansäure.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis fast weiß 22 mm x 8 mm längliche Filmtablette mit Bruchkerbe.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Amoxicillin/Clavulansäure 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 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.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Die Dosis von Amoxiclav Aristo, 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 Amoxicillin/Clavulansäure-Formulierungen (z. B. solchen, die höhere Dosen von Amoxicillin und/oder unterschiedliche Verhältnisse von Amoxicillin zu Clavulansäure bieten) sollte

| Körpergewicht [kg] | 40 | 35 | 30 | 25 | Empfohlene Einzeldosis [mg/kg Körpergewicht] (siehe unten) |
|--|------|------|------|------|--|
| Amoxicillin [mg/kg Körpergewicht] pro Einzeldosis (1 Filmtablette) | 12,5 | 14,3 | 16,7 | 20,0 | 6,67 – 20 |
| Clavulansäure [mg/kg Körpergewicht] pro Einzeldosis (1 Filmtablette) | 3,1 | 3,6 | 4,2 | 5,0 | 1,67 – 5 |

gegebenenfalls berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Für Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg enthält Amoxicillin Aristo-Formulierung bei einer Anwendung wie unten beschrieben eine tägliche Gesamtdosis von 1.500 mg Amoxicillin/375 mg Clavulansäure. Für Kinder < 40 kg enthält Amoxicillin Aristo-Formulierung bei einer Anwendung wie unten beschrieben eine maximale tägliche Dosis von 2.400 mg Amoxicillin/600 mg Clavulansäure. Wenn eine höhere tägliche Dosis von Amoxicillin nötig ist, wird empfohlen, eine andere Zubereitung von Amoxicillin/Clavulansäure auszuwählen, um die Gabe unnötig hoher täglicher Dosen von Clavulansäure zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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).

Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg

Eine Filmtablette 500 mg/125 mg dreimal täglich.

Kinder < 40 kg

20 mg/5 mg/kg/Tag bis 60 mg/15 mg/kg/Tag in drei Einzeldosen gegeben.

Kinder können mit Amoxicillin/Clavulansäure Filmtabletten, Suspensionen oder mit Suspension zum Einnehmen in Beuteln behandelt werden.

Da die Filmtabletten nicht geteilt werden können, dürfen Kinder mit einem Körpergewicht unter 25 kg nicht mit Amoxiclav Aristo 500 mg/125 mg Filmtabletten behandelt werden.

In der oben stehenden Tabelle wird die Dosis (mg/kg Körpergewicht) angegeben, die Kinder mit einem Körpergewicht von 25 kg bis 40 kg bei Einnahme einer 500 mg/125 mg Filmtablette erhalten.

Kinder im Alter von 6 Jahren und jünger sollten mit Amoxicillin/Clavulansäure Suspensionen oder mit Suspension zum Einnehmen in Beuteln behandelt werden.

Es sind keine klinischen Daten zu Amoxicillin/Clavulansäure-4 : 1-Formulierungen in Dosen von mehr als 40 mg/10 mg je kg pro Tag bei Kindern unter 2 Jahren verfügbar.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung wird als nicht erforderlich betrachtet.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosierungsanpassungen beruhen auf dem maximal empfohlenen Amoxicillinlevel.

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 | 500 mg/125 mg zweimal täglich |
| KrCl: < 10 ml/min | 500 mg/125 mg einmal täglich |
| Hämodialyse | 500 mg/125 mg alle 24 Stunden, zusätzlich 500 mg/125 mg während der Dialyse, wiederholend am Ende der Dialyse (da die Serumkonzentrationen von Amoxicillin und Clavulansäure reduziert sind) |

Kinder < 40 kg

| | |
|----------------------|--|
| KrCl: 10 – 30 ml/min | 15 mg/3,75 mg/kg zweimal täglich (maximal 500 mg/125 mg) |
| KrCl: < 10 ml/min | 15 mg/3,75 mg/kg als tägliche Einzeldosis (Maximum 500 mg/125 mg) |
| Hämodialyse | 15 mg/3,75 mg/kg pro Tag einmal täglich Vor der Hämodialyse 15 mg/3,75 mg/kg. Um die zirkulierende Blutkonzentration wiederherzustellen, sollten 15 mg/3,75 mg pro kg nach der Hämodialyse verabreicht werden. |

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Amoxiclav Aristo ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Einnahme sollte zu Beginn einer Mahlzeit erfolgen, um eine mögliche Magen-Darm-Unverträglichkeit so weit wie möglich zu reduzieren und eine optimale Resorption von Amoxicillin/Clavulansäure zu erreichen.

Die Behandlung kann gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels einer intravenösen Amoxicillin/Clavulansäure-Formulierung parenteral eingeleitet und mit einer oralen Formulierung fortgesetzt werden.

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, Clavulansäure und Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika zu befragen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktoider und schwerer kutaner Reaktionen) beschrieben. 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 Amoxiclav Aristo-Formulierung ist nicht geeignet, wenn ein hohes Risiko besteht, dass die vermuteten Erreger eine Resistenz gegenüber Betalaktam-Antibiotika aufweisen, die nicht durch Betalaktamase hervorgerufen wird. Dieses Präparat sollte nicht zur Behandlung von Penicillin-resistenten *S. pneumoniae* verwendet werden.

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 Amoxi-

illin kann die Wahrscheinlichkeit für allergische Hautreaktionen erhöhen.

Bei längerfristiger Anwendung kann es gelegentlich zu einem übermäßigen Wachstum von unempfindlichen Erregern kommen.

Das Auftreten eines fieberhaften, generalisierten Erythems, das mit Pustelbildung verbunden ist, zu Beginn der Behandlung kann ein Symptom eines akuten generalisierten pustulösen Exanthems (AGEP) sein (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktion erfordert ein Absetzen von Amoxicillin/Clavulansäure 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-assoziiierter Kolitis berichtet, deren Schweregrad leicht bis lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, bei Patienten, bei denen es während oder nach Anwendung eines Antibiotikums zu Durchfall kommt, an diese Diagnose zu denken. 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 sollten die Organfunktionen, 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 nichtenzymatische Methoden falsch-positive Ergebnisse ergeben können.

Die in Amoxicillin/Clavulansäure 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.

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 Acenocumarol 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.

Mycophenolatmofetil

Bei Patienten, die Mycophenolatmofetil erhalten, wurde nach Beginn einer oralen Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure eine Reduktion der Talspiegel des aktiven Metaboliten Mycophenolsäure (MPA) um ca. 50 % berichtet. Die Veränderung der Talspiegel könnte möglicherweise die Veränderungen der Gesamt-MPA-Exposition nicht korrekt widerspiegeln. Daher 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 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 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 Amoxicillin/Clavulansäure aus klinischen Studien und aus Berichten nach Markteinführung sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklassen sortiert aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen einer Überdosierung

Es kann zu gastrointestinalen Symptomen und zu Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kommen. Es wurde eine Amoxicillin-Kristallurie beschrieben, die in

einigen Fällen zu einer Niereninsuffizienz führte (siehe Abschnitt 4.4).

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

Es wurde über eine Ausfällung von Amoxicillin in Blasenkatetern 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

Wirkungsweise

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (Betalaktam-Antibiotikum), das eines oder mehrere der für die Biosynthese des

| <u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u> | |
|--|---------------|
| Mukokutane Candidose | Häufig |
| Übermäßiges Wachstum von unempfindlichen Organismen | Nicht bekannt |
| <u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u> | |
| Reversible Leukopenie (einschließlich Neutropenie) | Selten |
| Thrombozytopenie | Selten |
| Reversible Agranulozytose | Nicht bekannt |
| Hämolytische Anämie | Nicht bekannt |
| Verlängerung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit ¹ | Nicht bekannt |
| <u>Erkrankungen des Immunsystems¹⁰</u> | |
| Angioneurotisches Ödem | Nicht bekannt |
| Anaphylaxie | Nicht bekannt |
| Überempfindlichkeit wie bei Serumkrankheit | Nicht bekannt |
| Allergische Vaskulitis | Nicht bekannt |
| <u>Erkrankungen des Nervensystems</u> | |
| Schwindel | Gelegentlich |
| Kopfschmerzen | Gelegentlich |
| Reversible Hyperaktivität | Nicht bekannt |
| Krämpfanfälle ² | Nicht bekannt |
| Aseptische Meningitis | Nicht bekannt |
| <u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> | |
| Durchfall | Sehr häufig |
| Übelkeit ³ | Häufig |
| Erbrechen | Häufig |
| Magenverstimmung | Gelegentlich |
| Antibiotika-assoziierte Kolitis ⁴ | Nicht bekannt |
| Schwarze Haarzunge | Nicht bekannt |

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

| | |
|--|---------------|
| <u>Leber- und Gallenerkrankungen</u> | |
| Anstieg von AST und/oder ALT ⁵ | Gelegentlich |
| Hepatitis ⁵ | Nicht bekannt |
| Cholestatischer Ikterus ⁶ | Nicht bekannt |
| <u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes⁷</u> | |
| Hautausschlag | Gelegentlich |
| Pruritus | Gelegentlich |
| Urtikaria | Gelegentlich |
| Erythema multiforme | Selten |
| Steve-Johnson-Syndrome | Nicht bekannt |
| Toxische epidermale Nekrolyse | Nicht bekannt |
| Bullöse exfoliative Dermatitis | Nicht bekannt |
| Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP) ⁹ | Nicht bekannt |
| Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) | Nicht bekannt |
| <u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u> | |
| 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. Das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen kann verringert werden, wenn Amoxicillin/Clavulansäure zu Beginn einer Mahlzeit eingenommen wird.
⁴ Einschließlich pseudomembranöser Kolitis und hämorrhagischer Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
⁵ Bei Patienten, die mit Betalaktam-Antibiotika behandelt wurden, war ein moderater Anstieg von AST und/oder ALT zu beobachten, dessen Bedeutung allerdings unklar ist.
⁶ Diese Ereignisse wurden bei anderen Penicillinen und Cephalosporinen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
⁷ Wenn eine entzündliche Überempfindlichkeitsreaktion der Haut auftritt, sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
⁸ Siehe Abschnitt 4.9
⁹ Siehe Abschnitt 4.3
¹⁰ Siehe Abschnitt 4.4

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 Zellyse und zum Absterben führt.

Amoxicillin kann durch Betalaktamasen, die von resistenten Bakterien gebildet werden, abgebaut werden, so dass das Wirkspek-

| Erreger | Grenzwerte für die Empfindlichkeit (µg/ml) | | |
|--|--|-------------|-----------|
| | Empfindlich | Intermediär | Resistent |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ¹ | ≤ 1 | – | > 1 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> ¹ | ≤ 1 | – | > 1 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ² | ≤ 2 | – | > 2 |
| Koagulase-negative Staphylokokken ² | ≤ 0,25 | – | > 0,25 |
| <i>Enterococcus</i> ¹ | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵ | ≤ 0,25 | – | > 0,25 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ³ | ≤ 0,5 | 1–2 | > 2 |
| <i>Enterobacteriaceae</i> ^{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.

trum von Amoxicillin allein keine Erreger umfasst, die diese Enzyme bilden.

Clavulansäure ist ein Betalaktam, das strukturell mit den Penicillinen verwandt ist. Es inaktiviert einige Betalaktamasen und verhindert dadurch die Inaktivierung von Amoxicillin. Clavulansäure allein übt keine klinisch relevante antibakterielle Wirkung aus.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Zeitdauer des Wirkstoffspiegels oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (T > 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)“.

Siehe Tabelle links unten

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.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten mit Stand von Oktober 2009. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Amoxicillin/Clavulansäure in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11. am Ende dieser Fachinformation.

| Üblicherweise empfindliche Erreger |
|---|
| Aerobe Gram-positive Mikroorganismen |
| <i>Enterococcus faecalis</i> |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich) ^f |
| Koagulase-negative Staphylokokken (Methicillin-empfindlich) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> und andere betahämolisierende Streptokokken |
| <i>Streptococcus viridans</i> -Gruppe |

| |
|--|
| Aerobe Gram-negative Mikroorganismen |
| <i>Capnocytophaga</i> spp. |
| <i>Eikenella corrodens</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ² |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <i>Pasteurella multocida</i> |
| Anaerobe Mikroorganismen |
| <i>Bacteroides fragilis</i> |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> |
| <i>Prevotella</i> spp. |
| Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann |
| Aerobe Gram-positive Mikroorganismen |
| <i>Enterococcus faecium</i> ⁵ |
| Aerobe Gram-negative Mikroorganismen |
| <i>Escherichia coli</i> |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| <i>Proteus mirabilis</i> |
| <i>Proteus vulgaris</i> |
| Von Natur aus resistente Organismen |
| Aerobe Gram-negative Mikroorganismen |
| <i>Acinetobacter</i> sp. |
| <i>Citrobacter freundii</i> |
| <i>Enterobacter</i> sp. |
| <i>Legionella pneumophila</i> |
| <i>Morganella morganii</i> |
| <i>Providencia</i> spp. |
| <i>Pseudomonas</i> sp. |
| <i>Serratia</i> sp. |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| Andere Mikroorganismen |
| <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> |
| <i>Chlamydomphila psittaci</i> |
| <i>Coxiella burnetii</i> |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |

- ⁵ Natürliche intermediäre Empfindlichkeit in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen.
- ^e Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure resistent.
- ¹ *Streptococcus pneumoniae*, der gegenüber Penicillin resistent ist, sollte mit dieser Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure nicht behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
- ² In manchen Ländern der EU wurde über Stämme mit einer verringerten Empfindlichkeit mit einer Häufigkeit von mehr als 10 % berichtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Amoxicillin und Clavulansäure sind in wässriger Lösung bei physiologischem pH-Wert vollständig gelöst. Beide Bestandteile werden nach oraler Verabreichung schnell und

Mittelwerte (± Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter

| Verabreichte(r) Wirkstoff(e) | Dosis (mg) | C _{max} (µg/ml) | T _{max} * (h) | AUC _(0-24h) (µg × h/ml) | T _{1/2} (h) |
|------------------------------|------------|--------------------------|------------------------|------------------------------------|----------------------|
| Amoxicillin | | | | | |
| AMX/CA 500 mg/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 mg/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 (Spanne)

gut resorbiert. Die Resorption von Amoxicillin/Clavulansäure wird bei Einnahme zu Beginn einer Mahlzeit verbessert. 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 Folgenden werden die pharmakokinetischen Ergebnisse aus einer Studie dargestellt, in denen gesunde Probanden im nüchternen Zustand Amoxicillin/Clavulansäure (500 mg/125 mg Filmtabletten zweimal täglich) erhielten.

Siehe Tabelle oben

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

Es wurde gezeigt, dass sowohl Amoxicillin als auch Clavulansäure die Plazentaschranke passieren (siehe Abschnitt 4.6).

Biotransformation

Amoxicillin wird teilweise als inaktive Penicilloinsäure im Urin ausgeschieden, und zwar in einem Ausmaß von bis zu 10 bis 25 % der Initialdosis. Clavulansäure wird beim Menschen weitgehend metabolisiert

und im Urin und Stuhl eliminiert sowie als Kohlendioxid ausgeatmet.

Elimination

Amoxicillin wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden, während Clavulansäure sowohl über renale als auch über nicht-renale Mechanismen ausgeschieden wird.

Amoxicillin/Clavulansäure hat bei gesunden Probanden eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von etwa einer Stunde und eine mittlere Gesamt-Clearance von etwa 25 l/h. Etwa 60 bis 70 % des Amoxicillins und etwa 40 bis 65 % der Clavulansäure werden in den ersten 6 Stunden nach Verabreichung einzelner Amoxicillin/Clavulansäure 250 mg/125 mg oder 500 mg/125 mg Filmtabletten unverändert im Urin ausgeschieden. Unterschiedliche Studien zeigten, dass über den Zeitraum von 24 Stunden 50–85 % des Amoxicillins und 27–60 % der Clavulansäure über den Urin ausgeschieden werden. Bei Clavulansäure wird die größte Menge in den ersten beiden Stunden nach der Verabreichung ausgeschieden.

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid verzögert die Amoxicillin-Exkretion, nicht aber die renale Exkretion von Clavulansäure (siehe Abschnitt 4.5).

Alter

Die Eliminationshalbwertszeit von Amoxicillin ist bei kleinen Kindern im Alter von etwa 3 Monaten bis 2 Jahren ähnlich wie diejenige bei älteren Kindern und Erwachsenen. Für sehr kleine Kinder (einschließlich Frühgeborene) sollte 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. 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.

Geschlecht

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamt-Serumclearance von Amoxicillin/Clavulansäure nimmt proportional mit der Einschränkung der Nierenfunktion ab. Die Abnahme der Arzneimittel-Clearance ist bei Amoxicillin ausgeprägter als bei Clavu-

lansäure, da ein höherer Anteil von Amoxicillin über die Nieren ausgeschieden wird. Daher muss die Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion eine übermäßige Akkumulation von Amoxicillin verhindern, während adäquate Konzentrationen an Clavulansäure erhalten bleiben müssen (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion 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 Gen-toxizität 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

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A (Ph. Eur.), Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Basisches Butylmethacrylat Copolymer (Ph. Eur.), Titandioxid (E 171), Talkum, Macrogol 6000

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

OPA/Al/PVC-Al Blisterpackung

Packungsgrößen: 10 und 20 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

94637.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

20.08.2015

10. STAND DER INFORMATION

April 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Februar 2018) finden Sie in folgender Tabelle:

| Üblicherweise empfindliche Spezies |
|---|
| Aerobe Gram-positive Mikroorganismen |
| <i>Enterococcus faecalis</i> |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> ^o |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich) ^f |
| Koagulase-negative Staphylokokken (Methicillin-empfindlich) ^f |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> und andere betahämolyisierende Streptokokken |
| <i>Streptococcus-viridans</i> -Gruppe ^o |
| Aerobe Gram-negative Mikroorganismen |
| <i>Capnocytophaga</i> spp. ^o |
| <i>Citrobacter koseri</i> |
| <i>Eikenella corrodens</i> ^o |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ² |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <i>Pasteurella multocida</i> ^o |
| <i>Proteus mirabilis</i> ^{s N &} |
| Anaerobe Mikroorganismen |
| <i>Bacteroides fragilis</i> ^o |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> ^o |
| <i>Prevotella</i> spp. ^o |
| Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können |
| Aerobe Gram-positive Mikroorganismen |
| <i>Enterococcus faecium</i> ^s |
| Aerobe Gram-negative Mikroorganismen |
| <i>Escherichia coli</i> ^{s N &} |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> ^{s N} |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> ^{s N} |
| <i>Proteus vulgaris</i> ^{s N} |
| Von Natur aus resistente Spezies |
| Aerobe Gram-negative Mikroorganismen |
| <i>Acinetobacter</i> spp. |
| <i>Citrobacter freundii</i> |
| <i>Enterobacter</i> spp. |

| |
|--|
| <i>Legionella pneumophila</i> |
| <i>Morganella morganii</i> |
| <i>Providencia</i> spp. |
| <i>Pseudomonas</i> spp. |
| <i>Serratia</i> spp. |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| Aerobe Gram-positive Mikroorganismen |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) |
| Andere Mikroorganismen |
| <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> |
| <i>Chlamydomphila psittaci</i> |
| <i>Coxiella burnetti</i> |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> |

^o Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

^s Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

^N Das Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee für Deutschland (NAK) hat für Isolate folgender Enterobakterien ohne Resistenzmechanismen (Wildtyp) einen Grenzwert für den intermediären Bereich festgelegt: *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*, *Proteus vulgaris*, *Raoultella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia pseudotuberculosis* I: > 0,5 ≤ 8 mg/l.

D.h., dass eine Therapie von systemischen Infektionen durch Enterobakterien mit Amoxicillin/Clavulansäure einer höheren Dosis (z. B. 3 x 2,2 g parenteral bei Patienten ohne modifizierende Faktoren) bedarf. Bei der Dosierung sollte beachtet werden, dass die tägliche Dosis von Clavulansäure maximal 600 mg beträgt.

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

[&] Bei Isolaten von Patientinnen mit unkomplizierter Cystitis beträgt die Resistenzrate < 10 %.

¹ *Streptococcus pneumoniae*, der gegenüber Penicillin resistent ist, sollte mit dieser Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure nicht behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin