

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Augmentin 400 mg/57 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Multifruktgeschmack

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach Rekonstitution enthält jeder ml Suspension zum Einnehmen Amoxicillin-Trihydrat entsprechend 80 mg Amoxicillin und Kaliumclavulanat entsprechend 11,4 mg Clavulansäure.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml enthält 2,5 mg Aspartam (E951)

Enthält Maltodextrin (Glucose)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Weißes bis cremefarbenes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Augmentin wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern zur Behandlung folgender Infektionen (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.

Bei der Auswahl der Augmentin-Dosis zur Behandlung einer bestimmten Infektion ist folgendes zu berücksichtigen:

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

Der Gebrauch alternativer Augmentin-Formulierungen (z. B. solcher, die höhere Amoxicillin - Dosen und/oder unterschiedliche Verhältnisse von Amoxicillin zu Clavulansäure aufweisen) ist bei Bedarf zu berücksichtigen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Für Kinder und Jugendliche < 40 kg enthält diese Augmentin-Formulierung bei einer Anwendung wie unten empfohlen eine maximale Tagesdosis von 1.000-2.800 mg Amoxicillin/143-400 mg Clavulansäure. Wenn eine höhere Amoxicillin Tagesdosis nötig ist, wird die Verwendung einer anderen Augmentin-Formulierung empfohlen, um die Gabe unnötig hoher Tagesdosen von Clavulansäure zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Behandlungsdauer wird durch das Ansprechen des Patienten bestimmt. Einige Infektionen (z.B. Osteomyelitis) benötigen eine längere Behandlungsdauer. Die Behandlung darf nicht ohne Kontrolle die Dauer von 14 Tagen überschreiten (siehe Abschnitt 4.4 zur längerfristigen Behandlungsdauer).

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 40 kg sind mit der Darreichungsform von Augmentin für Erwachsene zu behandeln.

Kinder und Jugendliche < 40 kg

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

Kinder und Jugendliche können mit Augmentin Tabletten oder Suspension behandelt werden. Kinder im Alter von 6 Jahren und jünger sind vorzugsweise mit Augmentin Suspension zu behandeln.

Es sind keine klinischen Daten zu Augmentin-7:1-Formulierungen in Dosen von mehr als 45 mg/6,4 mg je kg pro Tag bei Kleinkindern unter 2 Jahren verfügbar.

Es sind keine klinischen Daten zu Augmentin-7:1-Formulierungen bei Patienten unter 2 Monaten verfügbar. Daher können für diese Altersgruppe keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Ältere Patienten

Es wird keine Dosisanpassung für notwendig erachtet.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (K_{rCl}) 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 Augmentin-Präparaten mit einem Amoxicillin zu Clavulansäure Verhältnis von 7:1 nicht empfohlen, da keine Empfehlungen für eine Dosisanpassung verfügbar sind.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Augmentin ist zum Einnehmen bestimmt.

Zu Beginn einer Mahlzeit verabreichen um eine mögliche Magen-Darm-Unverträglichkeit zu minimieren und um die Resorption von Amoxicillin/Clavulansäure zu optimieren.

Die Behandlung kann unter Beachtung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der intravenösen Formulierung parenteral eingeleitet und mit einer oralen Formulierung fortgesetzt werden.

Schütteln, um das Pulver aufzulockern, gemäß Anleitung Wasser hinzufügen, die Flasche umdrehen und erneut schütteln.

Flasche vor jedem Gebrauch schütteln (siehe Abschnitt 6.6).

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. ein Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam) in der Krankheitsgeschichte.

Gelbsucht/Leberfunktionsstörung durch Amoxicillin/Clavulansäure in der Krankheitsgeschichte (siehe Abschnitt 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei Patienten unter Penicillin-Therapie wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) beschrieben. Diese Reaktionen treten mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Personen mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicilline in der Vorgeschichte und bei atopischen Personen auf. Wenn es zu einer allergischen Reaktion kommt, muss die Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure beendet und eine geeignete Alternativ-Therapie eingesetzt werden.

Im Fall, dass eine Infektion nachweislich durch Amoxicillin-empfindliche Erreger verursacht ist, ist in Übereinstimmung mit den offiziellen Richtlinien ein Wechsel von einer Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure zu einer Therapie mit Amoxicillin in Erwägung zu ziehen.

Diese Augmentin-Formulierung ist nicht für den Gebrauch geeignet, wenn ein hohes Risiko besteht, dass die vermuteten Erreger eine Resistenz gegenüber Betalaktam-Antibiotika aufweisen, die nicht von der Hemmung durch Clavulansäure empfindlichen Betalaktamasen hervorgerufen wird. Dieses Präparat darf 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 ist bei Verdacht auf eine infektiöse Mononukleose zu vermeiden, da das Auftreten eines masernartigen Hautausschlags nach Anwendung von Amoxicillin mit dieser Erkrankung einhergeht.

Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol während einer Behandlung mit Amoxicillin kann die Wahrscheinlichkeit allergischer Hautreaktionen erhöhen.

Längerfristige Anwendung kann gelegentlich zu übermäßigem Wachstum von unempfindlichen Erregern führen.

Ein zu Beginn der Behandlung auftretendes fieberhaftes, generalisiertes Erythem, das mit Pustelbildung verbunden ist, kann ein Symptom eines akuten generalisierten pustulösen Exanthems (AGEP) sein (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktion erfordert ein Absetzen von Augmentin und ist eine Gegenanzeige für eine jegliche spätere Gabe von Amoxicillin.

Amoxicillin/Clavulansäure ist bei Patienten, bei denen nachweislich eine Einschränkung der Leberfunktion vorliegt, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8).

Hepatische Ereignisse wurden vorwiegend bei männlichen und älteren Patienten beschrieben und können mit einer längerfristigen Behandlung assoziiert sein. 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, unter sehr seltenen Umständen wurde über Todesfälle berichtet. Diese betrafen fast immer Patienten mit schwerwiegender Grunderkrankung oder solche, die gleichzeitig Arzneimittel einnahmen, deren Potential für hepatische Nebenwirkungen bekannt ist (siehe Abschnitt 4.8).

Bei fast allen Antibiotika einschließlich Amoxicillin wurde über Fälle von Antibiotika-assoziierte Kolitis berichtet, deren Schweregrad leicht bis lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig diese Diagnose bei Patienten, bei denen es während oder nach Anwendung eines Antibiotikums zu Durchfall kommt, in Betracht zu ziehen. 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 ist es ratsam, die Organfunktionen, einschließlich Nieren-, Leber- und hämatopoetische Funktion, regelmäßig zu kontrollieren.

In seltenen Fällen wurde bei Patienten in Amoxicillin/Clavulansäure-Behandlung über eine Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet. Bei gleichzeitiger Verordnung von Antikoagulantien ist angemessenes Monitoring durchzuführen. Eine Anpassung der Dosis oraler Antikoagulantien kann notwendig sein, um den gewünschten Grad der Antikoagulation aufrechtzuerhalten (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis dem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie beobachtet, vorwiegend bei parenteraler Therapie. Während der Verabreichung hoher Amoxicillin-Dosen ist auf die Aufrechterhaltung von adäquater 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 sind bei der Glucose-Bestimmung im Urin stets enzymatische Methoden auf Basis von Glucoseoxidasen zu verwenden, da nicht-enzymatische Methoden zu falsch-positive Ergebnisse führen können.

Bei Verwendung des Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-Tests bei Patienten unter Amoxicillin/Clavulansäure wurde über positive Testergebnisse berichtet, obwohl anschließend festgestellt wurde, dass sie keine *Aspergillus*-Infektion hatten. Es wurden Kreuzreaktionen mit nicht-*Aspergillus* Polysacchariden und Polyfuranosen unter Verwendung des Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-Tests berichtet. Daher sind positive Ergebnisse bei Patienten, unter Amoxicillin/Clavulansäure mit Vorsicht zu interpretieren und durch weitere diagnostische Methoden zu bestätigen.

1 ml Augmentin 400 mg/57 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 2,5 mg Aspartam (E951), eine Phenylalaninquelle. Dieses Arzneimittel ist bei Patienten mit Phenylketonurie mit Vorsicht anzuwenden.

Dieses Arzneimittel enthält Maltodextrin (Glucose). Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulantien

Orale Antikoagulantien und Penicillin-Antibiotika finden breite Anwendung in der Praxis ohne dass Berichte über Wechselwirkungen vorliegen. 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 gleichzeitige Anwendung notwendig ist, ist die Prothrombinzeit oder der INR-Wert zu Beginn und Ende der Behandlung mit Amoxicillin sorgfältig zu überwachen. Ferner können Dosisanpassungen der oralen Antikoagulantien notwendig sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Methotrexat

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

Probenecid

Eine 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 erhielten, wurde eine Reduktion der Prä-Dosis Konzentration des aktiven Metaboliten Mycophenolsäure (MPA) von ungefähr 50% berichtet, nachdem die Behandlung mit oralem Amoxicillin und Clavulansäure begonnen wurde. Möglicherweise stellt die Veränderung der Prä-Dosis Höhe nicht genau die Änderungen der gesamt MPA Exposition dar. Daher ist eine Änderung der Mycophenolat-Mofetil Dosierung normalerweise ohne klinischen Nachweis einer Transplantat Fehlfunktion nicht notwendig. Jedoch ist eine engmaschige klinische Überwachung während der Kombination und kurz nach der Antibiotika Behandlung durchzuführen.

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 beim Menschen während der Schwangerschaft lassen nicht auf ein erhöhtes Risiko von Geburtsfehlern schließen. In einer einzelnen Studie an Frauen mit vorzeitigem, verfrühtem Blasensprung wurde beschrieben, dass die prophylaktische Behandlung mit Amoxicillin-Clavulansäure mit einem erhöhten

Risiko für nekrotisierende Enterokolitis des Neugeborenen einhergehen kann. Die Anwendung während der Schwangerschaft ist zu vermeiden, 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 Pilzinfektionen der Schleimhäute beim gestillten Säugling möglich, so dass eventuell abgestillt werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist zu berücksichtigen. Amoxicillin/Clavulansäure ist während der Stillzeit nur nach einer Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt anzuwenden.

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 Augmentin aus klinischen Studien und aus Überwachung nach Markteinführung sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklassen sortiert aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

| <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 |
| Serumkrankheitsähnliches Syndrom | Nicht bekannt |
| Allergische Vaskulitis | Nicht bekannt |

| <u>Erkrankungen des Nervensystems</u> | |
|---|---------------|
| Schwindel | Gelegentlich |
| Kopfschmerzen | Gelegentlich |
| Reversible Hyperaktivität | Nicht bekannt |
| Krampfanfälle ² | Nicht bekannt |
| Aseptische Meningitis | Nicht bekannt |
| <u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> | |
| Durchfall | Häufig |
| Übelkeit ³ | Häufig |
| Erbrechen | Häufig |
| Magenverstimmung | Gelegentlich |
| Antibiotika-assoziierte Kolitis ⁴ | Nicht bekannt |
| Schwarze Haarzunge | Nicht bekannt |
| Verfärbung der Zähne ¹¹ | Nicht bekannt |
| <u>Leber- und Gallenerkrankungen</u> | |
| Anstieg von AST und/oder ALT ⁵ | Gelegentlich |
| Hepatitis ⁶ | Nicht bekannt |
| Cholestatischer Ikterus ⁶ | Nicht bekannt |
| <u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes⁷</u> | |
| Hautausschlag | Gelegentlich |
| Pruritus | Gelegentlich |
| Urtikaria | Gelegentlich |
| Erythema multiforme | Selten |
| Stevens-Johnson-Syndrom | Nicht bekannt |
| Toxische epidermale Nekrolyse | Nicht bekannt |
| Bullöse exfoliative Dermatitis | Nicht bekannt |
| Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP) ⁹ | 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 Augmentin 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, ist die Behandlung zu beenden (siehe Abschnitt 4.4). ⁸ Siehe Abschnitt 4.9 ⁹ Siehe Abschnitt 4.4 ¹⁰ Siehe Abschnitt 4.3 und 4.4 ¹¹ In sehr seltenen Fällen wurde bei Kindern über oberflächliche Zahnverfärbungen berichtet. Eine gute Mundhygiene kann Zahnverfärbungen verhindern, da sich diese in der Regel beim Zähneputzen entfernen lassen. | |

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen einer Überdosierung

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

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

Es wurde berichtet, dass Amoxicillin in Blasenkathetern ausfällt, 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 Wasser- und Elektrolythaushalts symptomatisch behandelt werden.

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

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 führt zu einer Schwächung der Zellwand, in der Regel gefolgt von Zellyse und Zelltod.

Amoxicillin kann durch Betalaktamasen, die von resistenten Bakterien gebildet werden, abgebaut werden, so dass das Wirkspektrum von Amoxicillin allein keine Organismen 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.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Zeit oberhalb der minimalen Hemmkonzentration ($T > \text{MHK}$) 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 Effluxpumpen-Mechanismen können bakterielle Resistenz, insbesondere von 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 ($\mu\text{g/ml}$) | | |
|--|---|-------------|-----------|
| | 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 | $\leq 0,25$ | | $> 0,25$ |
| <i>Enterococcus</i> ¹ | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵ | $\leq 0,25$ | - | $> 0,25$ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ³ | $\leq 0,5$ | 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 Amoxicillin-Konzentrationen. Zum Zweck 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 Arten von Infektionen aufgrund der lokalen Prävalenz von Resistenzen fraglich ist.

Üblicherweise empfindliche Erreger

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich) [£]

Coagulase negative Staphylokokken (Methicillin-empfindlich)
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes und andere betahämolyisierende Streptokokken
Streptococcus-viridans-Gruppe

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Anaerobe Mikroorganismen

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus faecium §

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

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.

¹*Streptococcus pneumoniae*, der gegenüber Penicillin resistent ist, darf nicht mit dieser Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure 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 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 und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) beträgt in beiden Fällen etwa eine Stunde.

Im Folgenden werden die pharmakokinetischen Ergebnisse einer Studie dargestellt, in denen gesunde Probanden im Nüchternzustand Amoxicillin/Clavulansäure (875 mg/125 mg Tabletten zweimal täglich) erhielten.

| Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter | | | | | |
|---|---------------|-----------------------------------|--------------------|--|--------------------|
| Verabreichte(r) Wirkstoff(e) | Dosis (mg) | C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | T_{max} * (h) | AUC _(0-24h) ($\mu\text{g} \times \text{h/ml}$) | T 1/2 (h) |
| Amoxicillin | | | | | |
| AMX/CA 875 mg/125 mg | 875 | 11,64 \pm 2,78 | 1,50 (1,0-2,5) | 53,52 \pm 12,31 | 1,19 \pm 0,21 |
| Clavulansäure | | | | | |
| AMX/CA 875 mg/125 mg | 125 | 2,18 \pm 0,99 | 1,25 (1,0-2,0) | 10,16 \pm 3,04 | 0,96 \pm 0,12 |
| AMX – Amoxicillin, CA – Clavulansäure * Median (Spanne) | | | | | |

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

Verteilung

Etwa 25 % der gesamten im Plasma auftretenden Clavulansäure und 18 % des gesamten im Plasma auftretenden Amoxicillins sind an Proteine gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 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 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).

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 über 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 Augmentin 250 mg/125 mg oder 500 mg/125 mg Tabletten unverändert mit dem 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 Säuglingen und Kleinkindern im Alter von etwa 3 Monaten bis 2 Jahren ähnlich derjenigen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Für sehr kleine Kinder (einschließlich Frühgeborene) hat der Abstand der Gaben in der ersten Lebenswoche eine zweimal tägliche Gabe nicht zu 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 sinnvoll sein.

Geschlecht

Nach oraler Verabreichung von Amoxicillin/Clavulansäure an gesunde männliche und weibliche Probanden hat 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 Clavulansäure, da ein höherer Anteil von Amoxicillin über die Nieren ausgeschieden wird. Daher müssen die Dosierungen bei eingeschränkter Nierenfunktion eine übermäßige Akkumulation von Amoxicillin verhindern, während adäquate Konzentrationen an Clavulansäure erhalten bleiben müssen (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist mit Vorsicht zu dosieren und die Leberfunktion ist in regelmäßigen Abständen zu überwachen.

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 Potenzial von Amoxicillin/ Clavulansäure oder seinen Komponenten durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aspartam (E951)
Kolloidales wasserfreies Silicium
Hypromellose
Siliciumdioxid
Succinatsäure
Xanthangummi
Golden - Sirup Aroma (enthält Maltodextrin)
Orangenaroma 1 (enthält Maltodextrin)
Orangenaroma 2 (enthält Maltodextrin)
Himbeeraroma (enthält Maltodextrin)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Trockenpulver: 2 Jahre
Rekonstituierte Suspension: 7 Tage
Rekonstituierte Suspensionen sind bei 2°C – 8°C (aber nicht eingefroren) bis zu 7 Tage zu lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Nicht über 25°C lagern.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglasflaschen zu 107 ml, 147 ml, 190 ml oder 200 ml mit Pulver zur Rekonstitution für 35ml, 70 ml oder 140 ml mit einer Aluminium Roll-on Pilfer Proof (ROPP)-Kappe mit einem internen Lack und Polyolefin Mantel. Dies wird mit einem Plastik-Messlöffel, Plastik Messbecher oder einer Dosierspritze geliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung prüfen, ob die Versiegelung der Kappe intakt ist. Die Flasche schütteln, um das Pulver zu lockern. Die angegebene Menge Wasser hinzufügen (siehe Anleitung unten). Die Flasche umdrehen und gut schütteln.

| <u>Stärke</u> | <u>Bei der Zubereitung hinzuzufügende Menge Wasser (ml)</u> | <u>Endgültiges Volumen der zubereiteten Suspension zum Einnehmen (ml)</u> |
|-------------------|---|---|
| 400 mg/57 mg/5 ml | 31 | 35 |
| | 62 | 70 |
| | 124 | 140 |

Zusätzliche Information für Märkte, die eine Linie zur Befüllung auf der Flasche oder dem Etikett haben:

Alternativ die Flasche bis knapp unterhalb der Linie auf dem Etikett oder der Flasche mit Wasser füllen, umdrehen und gut schütteln. Anschließend bis genau zu dieser Linie mit Wasser auffüllen. Umdrehen und noch einmal gut schütteln.

Die Flasche vor jedem Gebrauch gut schütteln.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 138128

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.01.2018

10. STAND DER INFORMATION

06.2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.