

1. Bezeichnung des Arzneimittels

**Amoxicillin plus Heumann 875 mg/
125 mg Filmtabletten**

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält Amoxicillin-Trihydrat entsprechend 875 mg Amoxicillin, und Kaliumclavulanat entsprechend 125 mg Clavulansäure.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weiß bis fast weiß Filmtabletten, Abmessungen 21,5 × 10,0 mm.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Amoxicillin plus Heumann 875 mg/125 mg Filmtabletten sind angezeigt zur Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen und Kindern (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1):

- Akute bakterielle Sinusitis (angemessen diagnostiziert)
- Akute Otitis media
- Akute Verschlimmerung einer chronischen Bronchitis (angemessen diagnostiziert)
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Blasenentzündung (Cystitis)
- Nierenbeckenentzündung (Pyelonephritis)
- Infektionen der Haut und Weichteile, insbesondere des Unterhautfettgewebes (Cellulitis), Bisswunden durch Tiere, schwere Zahn-Abszesse mit sich ausdehnender Cellulitis
- Infektionen der Knochen und Gelenke, insbesondere Osteomyelitis.

Offizielle Richtlinien und Empfehlungen zur sachgerechten Anwendung von antibakteriell wirksamen Substanzen sind zu beachten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierungsangaben beziehen sich durchweg auf den Gehalt von Amoxicillin/Clavulansäure, es sei denn, Einzelbestandteile sind ausdrücklich genannt.

Bei der Wahl der Dosierung von Amoxicillin plus Heumann 875 mg/125 mg Filmtabletten zur Behandlung einer bestimmten Infektion sollte Folgendes berücksichtigt werden:

- Die zu erwartenden pathogenen Erreger und deren wahrscheinliche Empfindlichkeit gegenüber der antibakteriellen Substanz (siehe Abschnitt 4.4).
- Die Schwere und Lokalisation der Infektion.
- Das Alter, Gewicht und die Nierenfunktion des Patienten, wie weiter unten ausgeführt.

Die Anwendung alternativer Arzneimittel (z. B. solcher mit einem höheren Wirkstoffgehalt an Amoxicillin und/oder unterschiedlichem Verhältnis von Amoxicillin zu Clavu-

lansäure) sollte gegebenenfalls in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Wenn Amoxicillin plus Heumann 875 mg/125 mg Filmtabletten gemäß unten genannten Empfehlungen eingenommen werden, werden folgende maximale Tagesdosen erzielt:

Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg:

- bei zweimal täglicher Einnahme: 1.750 mg Amoxicillin/250 mg Clavulansäure,
- bei dreimal täglicher Einnahme: 2.625 mg Amoxicillin/375 mg Clavulansäure.

Kinder < 40 kg:

- 1.000–2.800 mg Amoxicillin/
143–400 mg Clavulansäure.

Wenn eine höhere Dosierung von Amoxicillin für notwendig erachtet wird, sollten alternative Präparate gewählt werden, um eine Zufuhr unnötig hoher Clavulansäure-Mengen zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Dauer der Therapie sollte in Abhängigkeit des Ansprechens des Patienten festgelegt werden. Einige Infektionen (z. B. Osteomyelitis) bedürfen einer längeren Behandlungsdauer. Die Behandlungsdauer sollte ohne erneute Überprüfung 14 Tage nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich längerfristiger Therapiedauer).

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg ist

- in der Standarddosierung für alle Indikationen: 1 Filmtablette zweimal täglich,
- in höherer Dosierung (insbesondere für Otitis media, Sinusitis, Infektionen der unteren Atemwege und Harnwegsinfektionen): 1 Filmtablette dreimal täglich.

Die empfohlene Dosierung für Kinder < 40 kg ist

- 25 mg/3,6 mg/kg/Tag bis 45 mg/6,4 mg/kg/Tag in zwei Einzeldosen, bis zu 70 mg/10 mg/kg/Tag in zwei Einzeldosen kann für einige Infektionen erwogen werden (z. B. Otitis media, Sinusitis, Infektionen der unteren Atemwege).

Gegebenenfalls sollte für Kinder eine andere Darreichungsform (z. B. Suspension) gewählt werden.

Zu Dosierungen höher als 45 mg/6,4 mg pro kg Körpergewicht pro Tag bei Kindern unter 2 Jahren liegen keine klinische Daten für Amoxicillin/Clavulansäure-Zubereitungen im Verhältnis 7 : 1 vor.

Für Kinder unter 2 Monaten liegen keine klinischen Daten zu Amoxicillin/Clavulansäure-Zubereitungen im Verhältnis 7 : 1 vor. Deshalb können für Patienten dieser Altersgruppe keine Dosierungsempfehlungen angegeben werden.

Ältere Patienten

Die Dosierung muss nicht angepasst werden.

Niereninsuffizienz

Für Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate größer als 30 ml/min ist keine Dosierungsanpassung erforderlich.

Für Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate kleiner als 30 ml/min wird die Anwendung von Amoxicillin plus Heumann 875 mg/125 mg Filmtabletten nicht empfohlen, da keine Empfehlungen für eine Dosierungsanpassung verfügbar sind.

Leberfunktionsstörung

Die Dosierung sollte mit Vorsicht festgelegt werden. Die Leberfunktionswerte sollten bei Patienten mit Anzeichen von Leberschäden in regelmäßigen Abständen überprüft werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Art der Anwendung

Amoxicillin plus Heumann 875 mg/125 mg Filmtabletten sind für die orale Anwendung bestimmt (zum Schlucken).

Um etwaige Magen-Darm-Unverträglichkeiten zu minimieren, sollte die Filmtablette vor den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Resorption von Amoxicillin/Clavulansäure wird durch die Einnahme der Filmtablette vor den Mahlzeiten verbessert.

Die Therapie kann mit einer parenteralen Zubereitung gemäß entsprechender Fachinformation begonnen, und mit Amoxicillin plus Heumann 875 mg/125 mg Filmtabletten oral fortgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Amoxicillin/Clavulansäure ist bei Patienten, die gegenüber den arzneilich wirksamen Bestandteilen Amoxicillin und Clavulansäure, anderen Penicillinen oder einem der sonstigen Bestandteile überempfindlich sind, kontraindiziert.

Amoxicillin/Clavulansäure darf bei Patienten, die nach einer vorangegangenen Behandlung mit anderen Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam) schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) zeigten, nicht angewendet werden.

Amoxicillin/Clavulansäure darf bei Patienten, die nach einer vorangegangenen Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure eine Leberfunktionsstörung zeigten, wie beispielsweise Gelbsucht, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn der Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure muss eine sorgfältige Untersuchung zu vorangegangenen möglichen Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen oder anderen Beta-Laktam-Antibiotika erfolgen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Bei mit Penicillinen behandelten Patienten wurden ernste, manchmal auch tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) beschrieben. Diese Reaktionen sind wahrscheinlicher bei Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Penicillinen in der Anamnese und bei Atopikern. Falls der Patient eine Überempfindlichkeitsreaktion zeigt, muss die Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure abgebrochen und eine alternative Behandlung initiiert werden.

Falls eine Infektion nachgewiesener Weise von Amoxicillin-empfindlichen Erregern ver-

ursacht wird, sollte gemäß offizieller Richtlinien ein Wechsel von Amoxicillin/Clavulansäure auf ein Amoxicillin- Monopräparat in Erwägung gezogen werden.

Amoxicillin plus Heumann 875 mg/125 mg Filmtabletten sind nicht zur Anwendung geeignet, wenn ein hohes Risiko besteht, dass die vermuteten Erreger eine Resistenz gegen Beta-Laktam-Antibiotika aufweisen, die nicht durch Clavulansäure-empfindliche Betaaktamasen verursacht 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 Amoxicillin kann die Wahrscheinlichkeit für allergische Hautreaktionen erhöhen.

Die längere Anwendung kann gelegentlich auch zu einem übermäßigen Wachstum von unempfindlichen Erregern führen.

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 plus Heumann 875 mg/125 mg Filmtabletten und ist eine Gegenanzeige für jegliche darauffolgende Gabe von Amoxicillin.

Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei Patienten mit nachweislich eingeschränkter Leberfunktion 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, müssen Amoxicillin plus Heumann 875 mg/125 mg Filmtabletten 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 die Funktion der Nieren, Leber und blutbildenden Organe regelmäßig zu kontrollieren.

In seltenen Fällen wurde eine Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet bei Patienten, die Amoxicillin/Clavulansäure einnehmen. Bei Patienten, die regelmäßig mit Antikoagulantien behandelt werden, muss darauf geachtet werden, dass die notwendigen Kontrollen durchgeführt werden. 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 Niereninsuffizienz sollte die Dosis an den Schweregrad der Einschränkung 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 Blasen-katheter 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 Amoxicillin plus Heumann 875 mg/125 mg Filmtabletten enthaltene Clavulansäure kann eine unspezifische Bindung von IgG und Albumin an die Erythrozyten-membran verursachen, was ein falsch-positives Ergebnis im Coombs-Test zur Folge haben kann.

Es gab Berichte über positive Versuchsergebnisse bei Durchführung von Tests mit Platelia Aspergillus EIA (Bio-Rad Laboratories GmbH) 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, bisher ohne Berichte über Wechselwirkungen. Allerdings wurden in der Literatur Fälle von erhöhten Werten der International Normalised Ratio (INR) bei Patienten unter bestehender Acenocoumarol- oder Warfarin-Therapie beschrieben, 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 der 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 Einnahme mit Probenecid wird nicht empfohlen. Probenecid inhibiert die renale tubuläre Elimination von Amoxicillin. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid kann erhöhte und länger anhaltende Blutspiegel von Amoxicillin, aber nicht von Clavulansäure, zur Folge haben.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien geben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (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 werden in die Muttermilch ausgeschieden (über die Wirkungen von Clavulansäure auf den gestillten Säugling ist nichts bekannt). Daher sind Durchfälle und Pilzinfektionen der Schleimhäute beim gestillten Säugling möglich, so dass möglicherweise abgestillt werden muss. Amoxicillin/Clavulansäure sollte während der Stillzeit nur nach einer Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt eingesetzt 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 Fä-

higkeit 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, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Mukokutane Candidose
Nicht bekannt: Übermäßiges Wachstum von unempfindlichen Organismen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Reversible Leukopenie (einschließlich Neutropenie), Thrombozytopenie
Nicht bekannt: Reversible Agranulozytose, hämolytische Anämie, Verlängerung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit¹

Erkrankungen des Immunsystems¹⁰

Nicht bekannt: Angioneurotisches Ödem, Anaphylaxie, Überempfindlichkeit wie bei Serumkrankheit, allergische Vaskulitis

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel, Kopfschmerzen
Nicht bekannt: Reversible Hyperaktivität, Krampfanfälle²

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Durchfall
Häufig: Übelkeit³, Erbrechen
Gelegentlich: Magenverstimmung
Nicht bekannt: Antibiotika-assoziierte Kolitis⁴, schwarze Haarzunge

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg von AST und/oder ALT⁵
Nicht bekannt: Hepatitis⁶, cholestatischer Ikterus⁶

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes⁷

Gelegentlich: Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria
Selten: Erythema multiforme
Nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, bullöse exfoliative Dermatitis, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP)⁹

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Interstitielle Nephritis, Kristallurie⁸.

- 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 plus Heumann 875 mg/125 mg Filmtabletten zu Beginn einer Mahlzeit eingenommen werden.
- 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

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 beobachtet, 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

Die Behandlung sollte sich nach den Symptomen richten und bestrebt sein, das Gleichgewicht des Wasser-/Elektrolythaushalts wieder herzustellen.

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Laktamase-Inhibitoren.
ATC-Code: J01CR02

Wirkungsweise

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (Beta-Laktam-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 Zellyse 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 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.

Die MHK-Grenzwerte für Amoxicillin/Clavulansäure sind diejenigen des „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)“.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann geographisch und im zeitlichen Verlauf für ausgewählte Spezies variieren, und Informationen über die lokale Resistenzsituation sind wünschenswert, besonders bei der Behandlung von schweren Infektionen. Gegebenenfalls ist der Expertenrat einzuholen, wenn die lokale Prävalenz der Resistenz so ist, dass der Einsatz eines Agens zumindest bei einigen Infektionsarten fragwürdig ist.

Grenzwerte

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
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.

Normalerweise empfindliche Spezies

Gram-positive Aerobier

Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus
 (Methicillin-empfindlich)
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes und andere
 betahämolisierende Streptokokken
Streptococcus viridans-Gruppe

Gram-negative Aerobier

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

Anaerobier

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Spezies, bei denen die erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann

Gram-positive Aerobier

*Enterococcus faecium*⁵

Gram-negative Aerobier

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Von Natur aus resistente Mikroorganismen

Gram-negative Aerobier

Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Sonstige Mikroorganismen

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

⁵ Natürliche intermediäre Empfindlichkeit in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen.

² 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 Wirkstoffe werden nach oraler Einnahme schnell und gut resorbiert.

Amoxicillin plus Heumann wird besonders gut resorbiert, wenn es kurz vor einer Mahl-

zeit eingenommen wird. 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 Nüchternzustand Amoxicillin/Clavulansäure (875 mg/125 mg Filmtabletten zweimal täglich) erhielten.

Siehe Tabelle unten

Bei der Einnahme von Amoxicillin plus Heumann 875 mg/125 mg Filmtabletten sind die erzielten Serumkonzentrationen von Amoxicillin und Clavulansäure gleich den Serumkonzentrationen, die man bei der Einnahme gleicher Dosen von Amoxicillin oder Clavulansäure alleine erreicht.

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.

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

Biotransformation

Amoxicillin wird teilweise als inaktive Penicillinsäure 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.

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

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 Tabletten 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.

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

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 Ge-

notoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

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

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Amoxicillin plus Heumann 875 mg/125 mg Filmtabletten oder seiner Komponenten durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Poly(0-carboxymethyl)stärke, Natrium; Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]; hochdisperses Siliciumdioxid; mikrokristalline Cellulose

Filmüberzug:

Propylenglycol; Ethylcellulose; Hypromellose 15 cP; Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Flaschen:

2 Jahre.

Blister:

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Flaschen:

Flaschen gut verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Blister:

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in weißen Polyethylenflaschen (HDPE) mit weißem Polypropylen-Schraubverschluss und Trockenkapsel oder in Alu/Alu-Blister verpackt.

Packungsgrößen

10 N1, 14 N1 und 20 (2 × 10) N2 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht zutreffend.

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

8. Zulassungsnummer

61737.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

13.04.2005

10. Stand der Information

Dezember 2010

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin