

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AMOXICLAV IBISQUS 1000 mg/200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche oder Flasche enthält 1000 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Natrium) und 200 mg Clavulansäure (als Kaliumclavulanat)

Jede Durchstechflasche oder Flasche enthält 2,7 mmol (62,9 mg) Natrium Jede Durchstechflasche oder Flasche enthält 1 mmol (39,3 mg) Kalium

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung Weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AMOXICLAV IBISQUS ist für die Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen und Kindern indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1):

- schwere Infektionen von Hals, Nase und Ohr (wie Mastoiditis, Peritonsillarinfektionen, Epiglottitis und Sinusitis mit einhergehenden schweren systemischen Anzeichen und Symptomen)
- akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (nach adäquater Diagnosestellung)
- ambulant erworbene Pneumonie
- Urozystitis
- Pyelonephritis
- Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere Infektionen der unteren Hautschichten, Tierbisse, schwere dentale Abszesse mit sich lokal ausbreitender Cellulitis
- Knochen- und Gelenkinfektionen, insbesondere Osteomyelitis
- intraabdominale Infektionen
- Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane

Prophylaxe von Infektionen im Zusammenhang mit größeren operativen Eingriffen bei Erwachsenen, wie solche:

- am Magen- und Darmtrakt
- in der Beckenhöhle
- an Kopf und Hals
- am Gallentrakt

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 Amoxicillin/Clavulansäure, 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 gegebenenfalls berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Bei einer Anwendung wie unten beschrieben enthält dieses Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung eine tägliche Gesamtdosis von bis zu 3000 mg Amoxicillin und 600 mg Clavulansäure. Wenn eine höhere Dosis an Amoxicillin für nötig erachtet wird, wird die Wahl einer alternativen intravenösen Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure empfohlen. Dies dient dazu, unnötig hohe tägliche Dosen an Clavulansäure zu vermeiden.

Die Dauer der Behandlung sollte durch das Ansprechen des Patienten bestimmt werden. Einige Infektionen (z. B. Osteomyelitis) benötigen eine längere Behandlungsdauer. Die Behandlung sollte ohne Überprüfung 14 Tage nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich einer längerfristigen Behandlung).

Die lokalen Richtlinien für angemessene Dosierungshäufigkeiten von Amoxicillin/Clavulansäure sind zu beachten.

Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg

Empfohlene Dosen für die Behandlung von Infektionen gemäß Abschnitt 4.1: Amoxicillin/Clavulansäure 1000 mg/200 mg alle 8 Stunden

Perioperative Prophylaxe	Bei Eingriffen mit einer Dauer von weniger als 1 Stunde ist die empfohlene Dosis Amoxicillin/ Clavulansäure 1000 mg/200 mg bis 2000 mg/200 mg bei Narkoseeinleitung (Dosen von 2000/200 mg können durch das Verwenden einer alternativen intravenösen Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure erreicht werden).
	Bei Eingriffen mit einer Dauer von mehr als 1 Stunde ist die empfohlene Dosis Amoxicillin/ Clavulansäure 1000 mg/200 mg bis 2000 mg/200 mg bei Narkoseeinleitung mit bis zu 3 Dosen von 1000 mg/200 mg in 24 Stunden. Wenn bei der Operation eindeutige klinische Anzeichen einer Infektion vorliegen, ist postoperativ ein normaler intravenöser oder oraler Behandlungszyklus erforderlich.

Kinder < 40 kg

Empfohlene Dosen:

- *Kinder im Alter von 3 Monaten und älter:* 25 mg/5 mg je kg alle 8 Stunden
- *Kinder im Alter von unter 3 Monaten oder mit einem Körpergewicht von unter 4 kg:* 25 mg/5 mg je kg alle 12 Stunden

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung wird als nicht erforderlich betrachtet.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosisanpassungen basieren auf der empfohlenen Höchstkonzentration von Amoxicillin. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (KrCl) von mehr als 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg

KrCl: 10-30 ml/min	Anfangsdosis von 1000/200 mg und anschließend 500 mg/100 mg zweimal täglich
KrCl < 10 ml /min	Anfangsdosis von 1000/200 mg und anschließend 500 mg/100 mg alle 24 Stunden
Hämodialyse	Anfangsdosis von 1000/200 mg und anschließend 500 mg/100 mg alle 24 Stunden mit einer zusätzlichen Dosis von 500/100 mg am Ende der Dialyse (da die Serumkonzentrationen sowohl von Amoxicillin als auch von Clavulansäure durch die Dialyse verringert werden)

Kinder < 40 kg

KrCl: 10-30 ml/min	25 mg/5 mg je kg alle 12 Stunden
KrCl < 10 ml /min	25 mg/5 mg je kg alle 24 Stunden
Hämodialyse	25 mg/5 mg je kg alle 24 Stunden, mit einer zusätzlichen Gabe von 12,5 mg/2,5 mg je kg am Ende der Dialyse (da die Serumkonzentrationen sowohl von Amoxicillin als auch von Clavulansäure durch die Dialyse verringert werden)

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

AMOXICLAV IBISQUS 1000 mg/200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung



Art der Anwendung

AMOXICLAV IBISQUS ist für die intravenöse Anwendung bestimmt.

AMOXICLAV IBISQUS kann entweder als langsame intravenöse Injektion über einen Zeitraum von 3 bis 4 Minuten direkt in eine Vene oder über einen Tropfschlauch oder aber als Infusion über 30 bis 40 Minuten verabreicht werden. AMOXICLAV IBISQUS ist nicht für die intramuskuläre Anwendung geeignet.

Kinder unter 3 Monaten sollten AMOXICLAV IBISQUS ausschließlich als Infusion erhalten.

Die Behandlung mit AMOXICLAV IBISQUS kann durch die Anwendung einer intravenösen Formulierung eingeleitet und durch eine geeignete orale Formulierung, welche für den individuellen Patienten als geeignet erachtet wird, abgeschlossen werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder gegen Penicilline
- Schwere allergische Sofortreaktion (z. B. Anaphylaxie) gegen ein anderes Betalaktam-Antibiotikum (z. B. einem Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam) in der Krankheitsgeschichte
- Gelbsucht/Leberfunktionsstörung in der Krankheitsgeschichte, die durch Amoxicillin/Clavulansäure hervorgerufen wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und 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 Amoxicillin/Clavulansäure-Formulierung ist möglicherweise nicht für den Gebrauch geeignet, wenn ein hohes Risiko besteht, dass die vermuteten Erreger eine Resistenz gegenüber Betalaktam-Antibiotika aufweisen, die nicht durch Betalaktamasen hervorgerufen wird, die empfindlich gegen-

über einer Hemmung durch Clavulansäure sind. Da keine spezifischen Daten für T>MHK verfügbar und die Daten für vergleichbare orale Formulierung grenzwertig sind, ist diese Formulierung (ohne zusätzliches Amoxicillin) möglicherweise nicht für die Behandlung von Penicillin-resistenten *S. pneumoniae* geeignet.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten, die hohe Dosen erhalten, können Krampfanfälle auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei Verdacht auf eine infektiöse Mononukleose vermieden werden, da es bei der Anwendung von Amoxicillin bei dieser Erkrankung zu einem masernartigen Hautausschlag kommen kann.

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

Bei längerfristiger Anwendung kann es 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 AMOXICLAV IBISQUS 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 sollte die Organfunktion, einschließlich Nieren-, Leber- und hämatopoetische Funktion, regelmäßig kontrolliert werden.

Bei mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelten Patienten wurde in seltenen Fällen über eine Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet. Bei gleichzeitiger Verordnung von Antikoagulantien sind angemessene Kontrollen durchzuführen. Möglicherweise muss die Dosis von oralen Antikoagulantien angepasst werden, um den gewünschten Grad an Antikoagulation zu erzielen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis dem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie beobachtet, und zwar vorwiegend unter einer parenteralen Therapie. Während der Anwendung hoher Amoxicillin-Dosen ist auf eine adäquate Flüssigkeitszufuhr und Harnausscheidung zu achten, um das Risiko für eine Amoxicillin-Kristallurie zu verringern. Bei Patienten mit Blasenkatheter ist die Durchgängigkeit des Katheters regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.9).

Während der Behandlung mit Amoxicillin sollten bei der Glucose-Bestimmung im Urin stets enzymatische Methoden auf der Basis von Glucoseoxidasen verwendet werden, da nichtenzymatische Methoden falsch-positive Ergebnisse ergeben können.

Die in AMOXICLAV IBISQUS enthaltene Clavulansäure kann eine unspezifische Bindung von IgG und Albumin an die Erythrozytenmembran verursachen, was ein falsch-positives Ergebnis im Coombs-Test zur Folge haben kann.

Es gab Berichte über positive Versuchsergebnisse bei Verwendung des Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-Tests bei Patienten, die Amoxicillin/Clavulansäure erhalten haben und bei denen anschließend festgestellt wurde, dass sie keine *Aspergillus*-Infektion hatten. Von Kreuzreaktionen mit Polysacchariden und Polyfuranosen von nicht-*Aspergillus*-Spezies unter Verwendung des Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-Tests wurde berichtet. Daher sollten positive Ergebnisse bei Patienten, die Amoxicillin/Clavulansäure erhalten, mit Vorsicht interpretiert werden und durch weitere diagnostische Methoden bestätigt werden.

Dieses Arzneimittel enthält je Durchstechflasche oder Flasche 62,9 mg Natrium, entsprechend 3,14 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält je Durchstechflasche oder Flasche 39,3 mg (1 mmol) Kalium. Dies ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter Kalium-kontrollierter Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulantien

Orale Antikoagulantien und Penicillin-Antibiotika finden breite Anwendung in der Praxis, und es liegen keine Berichte über Wechselwirkungen vor. Allerdings wurden in der Literatur Fälle von erhöhten Werten der International Normalised Ratio (INR) bei Patienten beschrieben, die mit Acenocoumarol oder Warfarin behandelt wurden und denen eine Behandlung mit Amoxicillin verordnet wurde. Wenn eine gemeinsame Anwendung notwendig ist, sollten zu Beginn und am Ende der Behandlung mit Amoxicillin die Prothrombinzeit oder der INR-Wert sorgfältig überwacht werden. Zusätzlich können Dosisanpassungen bei den oralen Antikoagulantien notwendig werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Methotrexat

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

Probenecid

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

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 ($\geq 1/10$)

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)

Siehe Tabelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
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 Prothrombinzeit ¹
Erkrankungen des Immunsystems¹⁰	Nicht bekannt	Angioneurotisches Ödem Anaphylaxie Überempfindlichkeit wie bei Serumkrankheit Allergische Vaskulitis
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Schwindel Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Krämpfanfälle ² Aseptische Meningitis
Gefäßerkrankungen	Selten	Thrombophlebitis ³
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall
	Gelegentlich	Übelkeit Erbrechen Magenvorstimmung
	Nicht bekannt	Antibiotika-assoziierte Kolitis ⁴
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Anstieg von AST und/oder ALT ⁵
	Nicht bekannt	Hepatitis ⁶ Cholestatischer Ikterus ⁶
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 Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

AMOXICLAV IBISQUS 1000 mg/200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung



Fortsetzung der Tabelle

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Interstitielle Nephritis Kristallurie ⁸
¹ Siehe Abschnitt 4.4 ² Siehe Abschnitt 4.4 ³ An der Injektionsstelle ⁴ Einschließlich pseudomembranöser Kolitis und hämorrhagischer Kolitis (siehe Abschnitt 4.4) ⁵ Bei Patienten, die mit Betalaktam-Antibiotika behandelt wurden, wurde ein moderater Anstieg von AST und/oder ALT beschrieben, dessen Bedeutung allerdings unklar ist. ⁶ Diese Ereignisse wurden bei anderen Penicillinen und Cephalosporinen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). ⁷ Wenn eine entzündliche Überempfindlichkeitsreaktion der Haut auftritt, sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.4). ⁸ Siehe Abschnitt 4.9 ⁹ Siehe Abschnitt 4.4 ¹⁰ Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4		

liche 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 Blasenkathetern berichtet, und zwar insbesondere nach intravenöser Verabreichung hoher Dosen. Die Durchgängigkeit der Katheter ist regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung einer Intoxikation

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

Amoxicillin/Clavulansäure lässt sich mittels Hämodialyse aus dem Blut entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Kombinationen von Penicillinen, inkl. Betalaktamase-Inhibitoren ATC-Code: J01CR02.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Wirkmechanismus

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (Betalaktam-Antibiotikum), das eines oder mehrere der für die Biosynthese des bakteriellen Peptidoglycans notwendigen Enzyme (häufig Penicillinbindende Proteine genannt, PBP) hemmt, welches ein integraler struk-

tureller 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 ($T > \text{MHK}$) 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 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 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

Erreger	Grenzwerte für die Empfindlichkeit (µg/ml)		
	Empfindlich	Intermediär	Resistent
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 2	-	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus</i> spp.	Fußnote ^{2,3}	-	Fußnote ^{2,3}
<i>Enterococcus</i> spp. ⁷	≤ 4 ¹	8	> 8 ¹
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G ⁸	Fußnote ⁶	-	Fußnote ⁶
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Fußnote ⁴		Fußnote ⁴
Enterobacterales ^{1,5} (nur unkomplizierter HWI)	≤ 8 ≤ 32	-	> 8 > 32
Gram-negative Anaerobier ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-positive Anaerobier ¹	≤ 4	8	> 8
Nicht Spezies-bezogene Grenzwerte ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Zum Zwecke von Empfindlichkeitstests wurde die Clavulansäure-Konzentration auf 2 mg/l festgelegt.

² Die meisten Staphylokokken produzieren Penicillinase und sind daher resistent gegen Amoxicillin. Wenn Staphylokokken als empfindlich gegenüber Benzylpenicillin und Cefoxitin getestet werden, können sie als empfindlich gegenüber dem oben genannten Wirkstoff eingestuft werden.

³ Ampicillin empfindliche *S. saprophyticus* sind *mecA*-negativ und empfindlich gegenüber Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (ohne oder mit Beta-Lactamase-Inhibitor).

⁴ Empfindlichkeit, abgeleitet von Ampicillin (MHK oder Zonendurchmesser).

⁵ Wildtyp-Enterobacteriaceae werden als Aminopenicillin-empfindlich eingestuft. Einige Länder ziehen es vor, Wildtyp-Isolate von *E. coli* und *P. mirabilis* als intermediär zu klassifizieren. In diesem Fall verwenden Sie den MHK-Grenzwert $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ und den entsprechenden Zonendurchmesser-Grenzwert $S \geq 50 \text{ mm}$.

⁶ Die Empfindlichkeit von Streptokokken der Gruppen A, B, C und G gegenüber Penicillinen wird von der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit abgeleitet mit Ausnahme von Phenoxymethylpenicillin und Isoxazolylpenicillinen für Streptokokken der Gruppe B.

⁷ Die Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin mit und ohne Beta-Lactamase-Inhibitor kann aus Ampicillin abgeleitet werden.

⁸ Streptokokken der Gruppen A, B, C und G produzieren keine Beta-Lactamase. Die Gabe eines Beta-Lactamase-Inhibitors bringt keinen klinischen Nutzen.

der lokalen Prävalenz von Resistenzen fraglich ist.

Üblicherweise empfindliche Erreger

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich) §
Koagulase-negative Staphylokokken (Methicillin-empfindlich)
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes und andere betahämolyisierende Streptokokken
Streptococcus viridans-Gruppe

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Actinobacillus actinomycetemcomitans
Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae §
Pasteurella multocida

Anaerobe Mikroorganismen

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus faecium §

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Von Natur aus resistente Organismen

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

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

Andere Mikroorganismen

Chlamydia trachomatis
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Natürliche intermediäre Empfindlichkeit in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen.

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

§ Alle Stämme mit Resistenz gegenüber Amoxicillin, die nicht durch Betalaktamasen hervorgerufen wird, sind gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure resistent.

¹ Diese Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure ist möglicherweise nicht geeignet für die Behandlung von *Streptococcus pneumoniae*, die gegenüber Penicillin resistent sind (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.

5.3 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 deren Komponenten durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

AMOXICLAV IBISQUS sollte nicht mit Blutzubereitungen, anderen proteinhaltigen Flüssigkeiten wie Proteinhydrolysaten oder mit intravenösen Lipidemulsionen gemischt werden. Wenn gleichzeitig ein Aminoglykosid verschrieben wird, dürfen die beiden Antibiotika nicht in der Spritze, im Lösemittelbehälter oder im Verabreichungsset gemischt werden, weil unter diesen Bedingungen ein Verlust der Wirksamkeit der Aminoglykoside auftreten kann. AMOXICLAV IBISQUS -Lösungen sollten nicht mit Infusionslösungen gemischt werden, die Glucose, Dextran oder Hydrogencarbonat enthalten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung oder Rekonstitution

Rekonstituierte Durchstechflaschen (für intravenöse Injektion oder vor Verdünnung zur Infusion)

Die rekonstituierte Lösung (eine 1000 mg/200 mg Durchstechflasche mit 20 mL Wasser für Injektionszwecke) sollte sofort, d. h.

innerhalb von 15 Minuten, verwendet oder weiter zur intravenösen Infusion verdünnt werden.

Rekonstituierte und verdünnte Lösung (zur intravenösen Infusion)

Chemische und physikalische „in-use“ Stabilität wurde nach Rekonstitution und weiterer Verdünnung auf 50 mL (500 mg/100 mg) 100 mL (1000 mg/200 mg) gemäß der nachfolgenden Tabelle nachgewiesen:

Siehe Tabelle unten

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort angewendet werden, es sei denn die zur Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung verwendete Methodik schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Sollte die Verwendung nicht umgehend erfolgen, liegen die „in use“- Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der alleinigen Verantwortung des Anwenders und nicht über den oben genannten Zeiten für die chemische und physikalische „in-use“ Stabilität.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses <und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation>

Durchstechflasche oder Flasche aus Klarglas (Eur.Ph. Typ III) mit Chlorobutyl-Gummistopfen und Aluminiumring.

Packungsgrößen: 1 oder 10 Durchstechflaschen oder Flaschen pro Karton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Die Rekonstitution/Verdünnung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Lösung muss vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden. Die Lösung sollte nur verwendet werden, wenn sie klar und partikelfrei ist.

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

Herstellung von Lösungen für die intravenöse Injektion

Das normale Lösungsmittel ist Wasser für Injektionszwecke Ph. Eur.

Infusionsflüssigkeit	Lagertemperatur der Lösung	
	5 °C	25 °C
WFI	1 h	1 h
0,9 % Natriumchloridlösung zur intravenösen Infusion	1 h	1 h
Ringer-Lösung	-	1 h
Hartmann-Lösung; Ringer- Lactatlösung	-	1 h
0,3 % Kaliumchlorid – 0,9 % Natriumchloridlösung zur Infusion	-	1 h

AMOXICLAV IBISQUS 1000 mg/200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung



AMOXICLAV IBISQUS 1000 mg/200 mg sollte in 20 ml Lösungsmittel aufgelöst werden. Dies ergibt etwa 20,8 ml Lösung für die Anwendung als Einzeldosis.

Während der Zubereitung kann sich eine vorübergehende Rosafärbung ergeben, die aber nicht auftreten muss.

Die rekonstituierten Lösungen sind normalerweise farblos oder blass strohfarben. Amoxicillin/Clavulanlösung sollte sofort verabreicht werden.

Herstellung von Lösungen für die intravenöse Infusion

Durchstechflaschen mit AMOXICLAV IBISQUS sind nicht für die Herstellung mehrerer Dosen geeignet.

AMOXICLAV IBISQUS 1000/200 mg sollte wie oben beschrieben für die Injektion rekonstituiert werden. Die rekonstituierte Lösung sollte unverzüglich unter Verwendung eines Minibags oder einer In-Line-Bürette zu mindestens 100 ml Infusionsflüssigkeit hinzugefügt werden.

Intravenöse Infusionen von AMOXICLAV IBISQUS können mit den folgenden Infusionsflüssigkeiten verabreicht werden.

Kompatible Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke Ph. Eur.
9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung für die Infusion

Ringer-Lösung

Hartmann-Lösung; Ringer-Lactatlösung
9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung zur Infusion

Ausreichende Antibiotika Konzentrationen können in den empfohlenen Volumina der obigen Infusionslösungen bei Raumtemperatur (25 °C) für die in der Tabelle in Abschnitt 6.3 angeführten Zeiten beibehalten werden. Zubereitete, bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrte Infusionslösungen sollten innerhalb der in der Tabelle in Abschnitt 6.3 angeführten Zeiten vollständig verabreicht werden.

Die Stabilität von Amoxicillin/Clavulansäure-Lösungen für die intravenöse Anwendung ist konzentrationsabhängig. Falls höher konzentrierte Lösungen benötigt werden, sollten die Stabilitätszeiträume entsprechend angepasst werden.

Amoxicillin/Clavulansäure für die intravenöse Anwendung ist weniger stabil in Infusionen, die Glukose, Dextran oder Bicarbonat enthalten. Rekonstituierte Lösungen von Amoxicillin/Clavulansäure sollten daher nicht mit solchen Infusionen vorgemischt werden, können aber über einen Zeitraum von 3 bis 4 Minuten in den Infusionsschlauch injiziert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Istituto Biochimico Italiano g. Lorenzini SpA
Via Fossignano 2
04011 – Aprilia (LT) Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

99628.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28 Mai 2020

10. STAND DER INFORMATION

31 Juli 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt