

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Bei dieser Fachinformation handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Original-Fachinformation aus dem Englischen.

Die registrierte Pharmazentralnummer (PZN) dieses Arzneimittels für den Verkehr in Deutschland lautet:

Moxiclav Bis 457 mg / 5 ml: 19096089.

Für den Verkehr in Deutschland ist als pharmazeutischer Unternehmer verantwortlich:

Burg Pharma GmbH

Wilhelmstr. 8

06406 Bernburg

Tel: 03471 634250

0157 52806479 (24h-Erreichbarkeit)

Email: qs@burgpharma.com

Sie können Nebenwirkungen in Deutschland auch direkt anzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Webseite: <https://www.bfarm.de/>

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Moxiclav Bis 457 mg / 5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Moxiclav Bis enthält 400 mg Amoxicillin und 57 mg Clavulansäure je 5 ml Suspension (Co-Amoxiclav 400/57).

Amoxicillin liegt als Amoxicillin-Trihydrat vor und Clavulansäure als Kaliumclavulanat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weißes bis cremeweißes, rieselfähiges Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Moxiclav Bis wird angewendet bei Erwachsenen 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 Exazerbation einer chronischen Bronchitis (nach adäquater Diagnosestellung)
- ambulant erworbene Pneumonie
- Zystitis
- Pyelonephritis
- Infektionen von Haut und Weichgewebe, insbesondere Cellulitis, durch Tiere verursachte Bissverletzungen sowie schwerer Dentalabszess mit sich lokal ausbreitender Cellulitis
- Knochen- und Gelenkinfektionen, insbesondere Osteomyelitis.

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung 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 Wahl der Dosis von Moxiclav Bis zur Behandlung einer individuellen Infektion ist Folgendes zu beachten:

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

Die Anwendung anderer Formulierungen von Moxiclav (z.B. solchen, die höhere Dosen von Amoxicillin und/oder unterschiedliche Verhältnisse von Amoxicillin zu Clavulansäure bieten) sollte gegebenenfalls in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Für Kinder < 40 kg enthält diese Formulierung von Moxiclav Bis bei einer Anwendung wie unten beschrieben eine maximale Tagesdosis von 1000–2800 mg Amoxicillin / 143–400 mg Clavulansäure. Wenn eine höhere Tagesdosis von Amoxicillin notwendig ist, empfiehlt es sich, eine andere Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure zu wählen, um die Gabe unnötig hoher täglicher Dosen von Clavulansäure zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Die Behandlungsdauer sollte sich nach dem Ansprechen des Patienten richten. Bei einigen Infektionen (z.B. Osteomyelitis) ist eine längere Behandlungsdauer erforderlich.

Die Therapie sollte ohne Überprüfung 14 Tage nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich längerfristiger Behandlung).

Kinder und Jugendliche

Kinder ≥ 40 kg sollten mit für Erwachsene vorgesehenen Formulierungen von Moxiclav behandelt werden.

Kinder < 40 kg

Kinder können mit Moxiclav Tabletten oder Suspension behandelt werden.

Die empfohlene Dosis beträgt:

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

Es liegen keinen klinischen Daten für Amoxicillin/Clavulansäure mit 7:1-Formulierungen in Dosen von mehr als 45 mg / 6,4 mg / kg pro Tag bei Kindern unter 2 Jahren vor.

Es liegen keinen klinischen Daten für Amoxicillin/Clavulansäure mit 7:1-Formulierungen bei Kindern unter 2 Monaten vor. Aus diesem Grund können für diese Altersgruppe keine Empfehlungen für die Dosierung gegeben werden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung wird nicht als notwendig erachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von mehr als 30 ml/min.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min wird die Anwendung von Amoxicillin/Clavulansäure mit einem Verhältnis von 7:1 für Amoxicillin zu Clavulansäure nicht empfohlen, da es keine Empfehlungen für die Dosisanpassung gibt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Dosierung sollte mit Bedacht gewählt und die Leberfunktion in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Art der Anwendung

Moxiclav Bis ist zur oralen Anwendung vorgesehen. Die Gabe sollte zu Beginn einer Mahlzeit erfolgen, um mögliche gastrointestinale Unverträglichkeiten zu minimieren und die Resorption von Amoxicillin/Clavulansäure zu optimieren.

Die Therapie kann entsprechend der Fachinformation für die intravenöse Formulierung parenteral begonnen und mit den Darreichungsformen zum Einnehmen fortgesetzt werden.

Die Flasche schütteln, um das Pulver zu lockern, nach Anweisung Wasser hinzufügen, umdrehen und schütteln.

Vor jeder Dosisgabe muss die Flasche geschüttelt werden (siehe Abschnitt 6.6). Anweisungen zur Rekonstruktion des Arzneimittels vor der Verabreichung können in Abschnitt 6.6 nachgelesen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen andere Penicilline oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile.
- Vorgeschichte einer schweren unmittelbaren Überempfindlichkeitsreaktion (z.B. Anaphylaxie) gegen ein anderes Beta-Lactam (z.B. ein Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam).
- Vorgeschichte eines Ikterus/einer Leberfunktionsstörung infolge von Amoxicillin/Clavulansäure (siehe Abschnitt 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn einer Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure sollten sorgfältige Erkundigungen bezüglich einer früheren Überempfindlichkeitsreaktion auf Penicilline, Cephalosporine oder andere Beta-Lactam-Wirkstoffe (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8) eingeholt werden.

Schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktoider und schwerer kutaner Nebenwirkungen) wurden bei Patienten, die mit Penicillin behandelt wurden, berichtet. Überempfindlichkeitsreaktionen können darüber hinaus zu einem Kounis-Syndrom fortschreiten. Dabei handelt es sich um eine schwerwiegende allergische Reaktion, die in einen Myokardinfarkt münden kann (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen treten mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Personen mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicillin in der Vorgeschichte und bei atopischen Personen auf. Wenn es zu einer allergischen Reaktion kommt, muss die Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure abgebrochen und eine geeignete Alternativtherapie eingeleitet werden.

Das arzneimittelinduzierte Enterokolitis-Syndrom (DIES) wurde hauptsächlich bei Kindern beobachtet, die mit Amoxicillin/Clavulanat behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Beim DIES handelt es sich um eine allergische Reaktion, dessen Kardinalsymptom länger anhaltendes Erbrechen ist (1–4 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels).

Allergische Haut- oder Atemwegssymptome fehlen. Als weitere Symptome können Bauchschmerzen, Diarrhoe, Hypotonie und eine Leukozytose mit Neutrophilie hinzukommen. Es wurden schwerwiegende Fälle beobachtet, auch solche mit Progression bis hin zum Schock.

Wenn der Nachweis erfolgt, dass eine Infektion durch einen Amoxicillin-empfindlichen Erreger verursacht wurde, sollte in Erwägung gezogen werden, die Therapie in Einklang mit den offiziellen Empfehlungen von Amoxicillin/Clavulansäure auf Amoxicillin umzustellen.

Diese Darreichungsform von Moxiclav Bis eignet sich nicht für die Anwendung, wenn ein hohes Risiko besteht, dass die mutmaßlichen Erreger eine verringerte Empfindlichkeit oder Resistenz gegenüber Beta-Lactam-Wirkstoffen aufweisen, die nicht durch Beta-Lactamasen vermittelt wird,

die für eine Hemmung durch Clavulansäure empfänglich sind. Diese Darreichungsform sollte nicht zur Behandlung von Penicillin-resistenten *S. pneumoniae* verwendet werden.

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

Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei Verdacht auf infektiöse Mononukleose vermieden werden, da es bei dieser Erkrankung zu einem Auftreten eines masernähnlichen Ausschlags nach der Anwendung von Amoxicillin kommen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol während der Behandlung mit Amoxicillin kann die Wahrscheinlichkeit von allergischen Hautreaktionen erhöhen.

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

Das Auftreten eines fieberhaften generalisierten Erythems zusammen mit Pusteln zu Beginn der Behandlung kann ein Symptom eines akuten generalisierten pustulösen Exanthems (AGEP) sein (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktion erfordert das Absetzen von Moxiclav Bis und jegliche nachfolgende Anwendung von Amoxicillin ist kontraindiziert.

Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei Patienten mit Anzeichen einer eingeschränkten Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.3 und 4.8).

Hepatische Ereignisse wurden vorwiegend bei männlichen und älteren Patienten beobachtet und könnten mit einer längerfristigen Behandlung assoziiert sein. Solcher Ereignisse wurden sehr selten bei Kindern berichtet. In allen Bevölkerungsgruppen treten Anzeichen und Symptome gewöhnlich während oder kurz nach der Behandlung auf. In einigen Fällen treten sie jedoch erst mehrere Wochen nach Ende der Behandlung zutage. Sie sind im Allgemeinen reversibel. Hepatische Ereignisse können schwerwiegend verlaufen und in extrem seltenen Fällen zum Tod führen. Dies war fast immer dann der Fall, wenn die Patienten an einer schwerwiegenden Begleiterkrankung litten oder gleichzeitig andere Medikamente anwendeten, die bekanntermaßen leberschädigende Effekte haben können (siehe Abschnitt 4.8).

Antibiotika-assoziierte Kolitis wurde bei fast allen antibiotischen Wirkstoffen, einschließlich Amoxicillin, berichtet. Ihr Schweregrad kann leicht bis lebensbedrohlich sein (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, bei Patienten, bei denen es während oder nach Anwendung eines Antibiotikums zu Diarrhoe kommt, diese Diagnose in Betracht zu ziehen. Sollte es zu einer Antibiotika-assoziierten Kolitis kommen, muss Moxiclav Bis sofort abgesetzt werden. Außerdem muss ein Arzt aufgesucht und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Die Peristaltik hemmende Arzneimittel sind in dieser Situation kontraindiziert.

Eine regelmäßige Überprüfung der Organsystemfunktionen, einschließlich Nieren-, Leber- und hämatopoetische Funktion, ist während einer längerfristigen Behandlung ratsam.

In seltenen Fällen wurde einer Verlängerung der Prothrombinzeit bei Patienten unter einer Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure berichtet. Bei gleichzeitiger Verordnung von Antikoagulanzen sind angemessene Kontrollen durchzuführen.

Möglicherweise muss die Dosis von oralen Antikoagulanzen angepasst werden, um den gewünschten Grad an Antikoagulation zu erzielen (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis entsprechend dem Grad der Einschränkung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie (einschließlich einer akuten Nierenschädigung) beobachtet, und zwar vorwiegend unter parenteraler Therapie. Während der Anwendung hoher Amoxicillin-Dosen ist auf eine adäquate Flüssigkeitszufuhr und Harnausscheidung zu achten, um das Risiko einer Amoxicillin-Kristallurie zu verringern. Bei Patienten mit Blasenkatheter ist die Durchgängigkeit des Katheters regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9).

Während einer Behandlung mit Amoxicillin wird empfohlen, zur Bestimmung von Glukose im Urin enzymatische Methoden auf Basis von Glucoseoxidase zu verwenden, da bei nicht enzymatischen Methoden falsch positive Ergebnisse resultieren können.

Die in Moxiclav Bis 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 gibt Berichte über positive Testergebnisse 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 und durch weitere diagnostische Methoden bestätigt werden.

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit einer seltenen hereditären Fruktoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharose-Isomaltose-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulanzen

Orale Antikoagulanzen und Penicillin-Antibiotika finden breite Anwendung in der Praxis; Berichte über Wechselwirkungen liegen nicht 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 gleichzeitige Anwendung notwendig ist, sollten zu Beginn und am Ende der Behandlung mit Amoxicillin die Prothrombinzeit oder der INR-Wert sorgfältig überwacht werden. Zusätzlich kann die Anpassung der Dosis von oralen Antikoagulanzen notwendig werden (siehe Abschnitt 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 Amoxicillin-Konzentrationen im Blut (aber nicht von Clavulansäure) zur Folge haben.

Mycophenolat-Mofetil

Bei Patienten, die Mycophenolat-Mofetil erhalten, wurde nach Beginn der oralen Verabreichung von Amoxicillin plus Clavulansäure eine Reduktion der Konzentration des aktiven Metaboliten Mycophenolsäure (MPA) um circa 50 % gegenüber vor der Verabreichung berichtet. Die Veränderung der Konzentration gegenüber vor der Verabreichung spiegelt möglicherweise nicht exakt die Veränderungen bei der Gesamt-MPA-Exposition wider. Aus diesem Grund sollte normalerweise eine Änderung der Mycophenolat-Mofetil-Dosis nicht erforderlich sein, wenn es keine klinischen Anzeichen einer Transplantat-Dysfunktion gibt. Eine engmaschige klinische Überwachung sollte jedoch während der kombinierten Gabe und für kurze Zeit nach der Antibiotikabehandlung 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 zur Verwendung von Amoxicillin/Clavulansäure beim Menschen 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 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 Diarrhoe und eine Pilzinfektion der Schleimhäute beim gestillten Säugling möglich, sodass eventuell abgestillt werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist zu berücksichtigen. 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 Berichten nach der 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).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Mukokutane Candidose	Häufig
Übermäßiges Wachstum von unempfindlichen Organismen	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Reversible Leukopenie (einschließlich Neutropenie)	Selten
Thrombozytopenie	Selten
Reversible Agranulozytose	Nicht bekannt
Hämolytische Anämie	Nicht bekannt
Verlängerung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit ¹	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems¹⁰	
Angioneurotisches Ödem	Nicht bekannt
Anaphylaxie	Nicht bekannt
Serumkrankheit-ähnliche Reaktion	Nicht bekannt
Allergische Vaskulitis	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	
Schwindel	Gelegentlich
Kopfschmerzen	Gelegentlich
Reversible Hyperaktivität	Nicht bekannt
Krampfanfälle ²	Nicht bekannt
Aseptische Meningitis	Nicht bekannt

Herzerkrankungen	
Kounis-Syndrom	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
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
Arzneimittelinduziertes Enterokolitis-Syndrom	Nicht bekannt
Akute Pankreatitis	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	
Anstieg von AST und/oder ALT ⁵	Gelegentlich
Hepatitis ⁶	Nicht bekannt
Cholestatischer Ikterus ⁶	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes⁷	
Hautausschlag	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich
Urtikaria	Gelegentlich
Erythema multiforme	Selten
Stevens-Johnson-Syndrom	Nicht bekannt
Toxische epidermale Nekrolysis	Nicht bekannt
Bullöse exfoliative Dermatitis	Nicht bekannt
Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP) ⁹	Nicht bekannt
Lineare IgA-Dermatose	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Interstitielle Nephritis	Nicht bekannt
Kristallurie ⁸ (einschließlich akute Nierenschädigung)	Nicht bekannt
1 Siehe Abschnitt 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 Moxiclav Bis mit einer Mahlzeit eingenommen werden. 4 Übelkeit tritt häufiger in Verbindung mit höheren oralen Dosen auf. Das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen kann verringert werden, wenn Moxiclav Bis mit einer Mahlzeit eingenommen werden.	

- 5 Einschließlich pseudomembranöser Kolitis und hämorrhagischer Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
 - 6 Bei Patienten, die mit Beta-Lactam-Antibiotika behandelt wurden, war ein moderater Anstieg von AST und/oder ALT zu beobachten, dessen Bedeutung allerdings unklar ist.
 - 7 Diese Ereignisse wurden bei anderen Penicillinen und Cephalosporinen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
 - 8 Wenn eine entzündliche Überempfindlichkeitsreaktion der Haut auftritt, sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
 - 9 Siehe Abschnitt 4.9
 - 10 Siehe Abschnitt 4.3
 - 11 Siehe Abschnitt 4.4
- In sehr seltenen Fällen wurde bei Kindern eine oberflächliche Zahnverfärbung beobachtet. 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 anzuzeigen:

Website zur Meldung von Nebenwirkungen: www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen einer Überdosierung

Es kann zu gastrointestinalen Symptomen und zu Störungen des Flüssigkeit- 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 Patienten, die hohe Dosen bekommen, 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 von Kathetern 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 Blutkreislauf entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (Beta-Lactam-Antibiotikum), das eines oder mehrere der für die Biosynthese des bakteriellen Peptidoglycans notwendigen Enzyme (häufig Penicillin-bindende Proteine genannt, PBP) hemmt, welches ein 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 des Bakteriums führt.

Amoxicillin kann durch Beta-Lactamasen, die von resistenten Bakterien gebildet werden, abgebaut werden. Aus diesem Grund umfasst das Wirkspektrum von Amoxicillin allein keine Erreger, die diese Enzyme bilden.

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Zeitdauer 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 Beta-Lactamasen, die selbst nicht durch Clavulansäure inhibiert werden, einschließlich Klasse B, C und D.
- Veränderung der PBP, welche die Affinität des antibakteriellen Wirkstoffs zur Zielstruktur reduzieren.

Impermeabilität der Bakterien oder Mechanismen von Effluxpumpen können bakterielle Resistenz, insbesondere bei gramnegativen Bakterien, verursachen oder fördern.

Grenzwerte

Die MHK-Grenzwerte für Amoxicillin/Clavulansäure wurden durch das „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)“ festgelegt.

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
Coagulase-negative Staphylokokken ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegative Anaerobier ¹	≤ 4	8	> 8
Grampositive Anaerobier ¹	≤ 4	8	> 8
Nicht Spezies bezogene Grenzwerte ¹	≤ 2	4-8	> 8
1 Die angegebenen Werte gelten für die Amoxicillin-Konzentrationen. Für Empfindlichkeitstests wurde die Clavulansäure-Konzentration auf 2 mg/l festgelegt. 2 Die angegebenen Werte gelten für die Oxacillin-Konzentrationen. 3 Die in der Tabelle angegebenen Grenzwerte basieren auf den Grenzwerten für Ampicillin. 4 Der Resistenz-Grenzwert von R > 8 mg/l gewährleistet, dass alle Isolate mit Resistenzmechanismen als resistent gemeldet werden. 5 Die in der Tabelle angegebenen Grenzwerte basieren auf den Grenzwerten für Benzylpenicillin.			

Die Prävalenz von Resistenzen kann für einzelne Spezies geographisch und im Verlauf der Zeit schwanken. Insbesondere bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen sollten für einzelne Spezies Informationen zur lokalen Resistenzsituation eingeholt werden. Bei Bedarf sollte Expertenrat eingeholt werden, wenn die lokale Prävalenz von Resistenzen den Nutzen des Wirkstoffs bei zumindest einigen Infektionsarten in Frage stellt.

Üblicherweise empfindliche Erreger
<u>Aerobe grampositive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> und andere Beta-hämolysierende Streptokokken

<i>Streptococcus viridans</i>-Gruppe <u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann
<u>Aerobe grampositive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> § <u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Von Natur aus resistente Organismen
<u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

<u>Andere Mikroorganismen</u>	
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	
<i>Chlamydophila psittaci</i>	
<i>Coxiella burnetti</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
§	Natürliche intermediäre Empfindlichkeit in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen.
£	Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure resistent.
1	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , der gegenüber Penicillin resistent ist, sollte nicht mit dieser Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).
2	In einigen 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. Durch Einnahme zu Beginn einer Mahlzeit wird die Resorption von Amoxicillin/Clavulansäure optimiert. 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 der gesunde Probanden im Nüchternzustand Amoxicillin/Clavulansäure (875 mg / 125 mg Tabletten zweimal täglich) erhielten.

Mittelwerte ($\pm$ Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter					
Verabreichte(r)	Dosis	$C_{\max}$	$T_{\max}^*$	$AUC_{(0-24\text{ h})}$	$T_{1/2}$
Wirkstoff(e)	(mg)	($\mu\text{g/ml}$)	(h)	($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	(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 Penicillinsäure im Urin ausgeschieden, und zwar in Mengen von bis zu 10 bis 25 % der Initialdosis. Clavulansäure wird beim Menschen weitgehend metabolisiert und im Urin und Stuhl ausgeschieden sowie als Kohlendioxid ausgeatmet.

Elimination

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

Amoxicillin/Clavulansäure hat bei gesunden Probanden eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von etwa einer Stunde und eine mittlere Gesamt-Clearance von etwa 25 l/h. Etwa 60 bis 70 % des Amoxicillins und etwa 40 bis 65 % der Clavulansäure werden in den ersten 6 Stunden nach Verabreichung einzelner Amoxicillin/Clavulansäure-Tabletten mit 250 mg/125 mg oder 500 mg/125 mg 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 2 Stunden nach der Verabreichung ausgeschieden.

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

Alter

Die Eliminationshalbwertszeit von Amoxicillin ist bei kleinen Kindern im Alter von etwa 3 Monaten bis 2 Jahren ähnlich wie diejenige bei älteren Kindern und Erwachsenen.

Für sehr kleine Kinder (einschließlich Frühgeborene) sollte der Abstand der Gaben in der ersten Lebenswoche eine zweimal tägliche Gabe nicht überschreiten, da der renale Ausscheidungsweg 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 konnte kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin oder Clavulansäure festgestellt werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamt-Clearance von Amoxicillin/Clavulansäure aus dem Serum 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 ist bei der Dosierung darauf zu achten, dass bei eingeschränkter Nierenfunktion eine übermäßige Anreicherung von Amoxicillin verhindert wird, während eine adäquate Clavulansäure-Konzentration erhalten bleiben muss (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Dosis mit Bedacht zu wählen, die Leberfunktion sollte in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

5.3 Präklinische Sicherheitsdaten

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 durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Xanthangummi (E415)
- Hypromellose E5 2910
- Saccharin-Natrium (E954)
- kolloidales wasserfreies Silicium (Aerosil)
- kolloidales wasserfreies Silicium (Syloid AL-1)
- Siliciumdioxid (E551)
- Erdbeeraroma (Maltodextrin, Saccharose, Propylenglycol (E1520), Ethansäure (E260), modifizierte Maisstärke (E1450))
- Pfirsicharoma (Propylenglycol (E1520), Ethanol, Natriumcitrat (E331), Ascorbinsäure (E300))
- Zitronenaroma (Maltodextrin, Gummi arabicum (E414), Ascorbinsäure (E300))
- Succinylsäure(E363)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.

Rekonstituierte Suspension: Die Suspension ist bei Aufbewahrung im Kühlschrank (2°–8°C) 7 Tage haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Lagerungsbedingungen nach der Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Halbtransparente Braunglasflasche vom Typ III (mit weißem Aluminium-Schraubverschluss).

Flaschen mit 100 ml Inhalt für 70 ml Suspension.

Flaschen mit 200 ml Inhalt für 140 ml Suspension.

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 ist zu kontrollieren, ob die Versiegelung des Verschlusses intakt ist. Flasche schütteln, um das Pulver aufzulockern. Die unten angegebene Menge an Trinkwasser zugeben. Auf den Kopf drehen und gut schütteln.

Die Flasche kann auch nach dem Schütteln zum Auflockern des Pulvers bis knapp unter der Markierung auf der Flasche oder dem Etikett mit Trinkwasser gefüllt werden. Auf den Kopf drehen und gut schütteln. Anschließend exakt bis zur Markierung mit Trinkwasser auffüllen. Erneut auf den Kopf drehen und gut schütteln.

Stärke	Für die Rekonstitution benötigte Wassermenge (ml)	Endgültiges Volumen der rekonstituierten Suspension zum Einnehmen (ml)
400 mg / 57 mg / 5 ml	60	70
	120	140

Vor jeder Verabreichung die Flasche gut schütteln.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupolis street, 3011 Limassol, Zypern

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

MA032/01108

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

2. September 2015 / 2. September 2020

10. STAND DER INFORMATION

04.2023