

1. Bezeichnung der Arzneimittel

**Amoxi-Clavulan AL 125/31,25 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**

**Amoxi-Clavulan AL 250/62,5 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**

**Amoxi-Clavulan AL 500/125 mg Tabletten**

Wirkstoffe: Amoxicillin/Clavulansäure

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

**Amoxi-Clavulan AL 125/31,25 mg/5 ml** 5 ml Suspension enthalten: 125 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat) und 31,25 mg Clavulansäure (als Kalium-Clavulanat)

Sonstige Bestandteile: u. a. Aspartam.

**Amoxi-Clavulan AL 250/62,5 mg/5 ml** 5 ml Suspension enthalten: 250 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat) und 62,5 mg Clavulansäure (als Kalium-Clavulanat)

Sonstige Bestandteile: u. a. Aspartam.

**Amoxi-Clavulan AL 500/125 mg Tabletten**

Eine Tablette enthält 500 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat) und 125 mg Clavulansäure (als Kalium-Clavulanat)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

**Amoxi-Clavulan AL 125/31,25 mg/5 ml Amoxi-Clavulan AL 250/62,5 mg/5 ml** Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Das Pulver ist homogen und weißlich bis hellgelb.

Die Suspension ist weißlich, opak und leicht viskös und riecht nach Orange und Vanille.

**Amoxi-Clavulan AL 500/125 mg Tabletten**

Tablette

Gelblich weiße bis hellgelbe, oblonge Tablette mit der einseitigen Prägung „625“.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von bakteriellen Infektionen durch gramnegative und grampositive, amoxicillinresistente Erreger, deren Resistenz auf Betalaktamasen beruht, die aber empfindlich gegen die Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure sind (siehe Abschnitt 5.1).

Amoxicillin/Clavulansäure ist geeignet zur Therapie der folgenden Indikationen:

- Infektionen der oberen Atemwege (z. B. akute Otitis media, akute Sinusitis).
- Infektionen der unteren Atemwege, insbesondere schwere, akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis sowie außerhalb des Krankenhauses erworbene Pneumonie.
- Infektionen der Nieren (z. B. Pyelonephritis) und des unteren Urogenitaltrakts (z. B. Cystitis).
- Infektionen der Haut und Weichteile.

Vor einer Anwendung von Amoxicillin/Clavulansäure sollten verfügbare Informationen zur lokalen Resistenzlage und Therapieempfehlungen zur Anwendung von Antibiotika berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung von Amoxicillin/Clavulansäure hängt von Alter, Körpergewicht und Nierenfunktion des Patienten, vom Schweregrad und dem Ort der Infektion sowie von den vermuteten bzw. nachgewiesenen Erregern ab.

Generell ist das Körpergewicht des Patienten der maßgebliche Faktor für die Dosierung, auch wenn es in Einzelfällen nicht dem Alter entspricht.

Dosierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht über 40 kg

Die übliche Dosis beträgt 3-mal täglich 500 mg Amoxicillin und 125 mg Clavulansäure. Bei schweren, chronischen und rezidivierenden Infektionen kann die Dosierung verdoppelt werden.

Dosierung bei älteren Patienten

Dosierung wie bei Erwachsenen.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung von Clavulansäure und Amoxicillin durch die Nieren verzögert. Abhängig vom Schweregrad der Niereninsuffizienz sollte die tägliche Gesamtdosis von Amoxicillin/Clavulansäure (angegeben als Amoxicillin) die in der unten stehenden Tabelle angegebenen Werte nicht überschreiten. Die Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten basieren auf theoretischen Überlegungen und pharmakokinetischen Daten.

Glomeruläre Filtrationsrate	Erwachsene	Kinder
10 – 30 ml/min	500 mg Amoxicillin 2-mal täglich	15 mg Amoxicillin/kg 2-mal täglich
<10 ml/min	500 mg Amoxicillin täglich	15 mg Amoxicillin/kg täglich
Hämodialyse	500 mg Amoxicillin täglich sowie 500 mg Amoxicillin während und nach der Dialyse	15 mg Amoxicillin/kg täglich sowie 15 mg Amoxicillin/kg während und nach der Dialyse

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Amoxicillin/Clavulansäure sollte an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht verabreicht werden. Die Leberfunktion sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Bisher liegen nur unzureichende Daten vor, auf deren Basis eine Dosierungsempfehlung erstellt werden kann.

**Zusätzlich für**

**Amoxi-Clavulan AL 125/31,25 mg/5 ml Amoxi-Clavulan AL 250/62,5 mg/5 ml** Dosierung bei Kindern (2 – 12 Jahre)

Die Dosis für Kinder im Alter von 2 – 12 Jahren (13 – 37 kg) beträgt pro kg Körpergewicht 20 – 30 mg Amoxicillin und 5 – 7,5 mg Clavulansäure täglich.

Im Allgemeinen

- 3-mal täglich 125 mg Amoxicillin und 31,25 mg Clavulansäure für Kinder von 2 – 7 Jahren (etwa 13 – 25 kg) und
- 3-mal täglich 250 mg Amoxicillin und 62,5 mg Clavulansäure für Kinder im Alter von 7 – 12 Jahren (etwa 25 – 37 kg).

Bei schweren Infektionen sollte die Dosis verdoppelt werden (mit einem Maximum von 60 mg Amoxicillin und 15 mg Clavulansäure pro kg Körpergewicht und Tag).

**Art der Anwendung**

Die Einzelgaben sind möglichst gleichmäßig über den Tag zu verteilen. Bei 3-mal täglicher Gabe ist eine Einnahme in 8-stündigen Abständen anzuraten.

Zur Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt sollte die Einnahme von Amoxicillin/Clavulansäure unmittelbar vor einer Mahlzeit erfolgen.

**Zusätzlich für**

**Amoxi-Clavulan AL 125/31,25 mg/5 ml Amoxi-Clavulan AL 250/62,5 mg/5 ml** Zubereitung der Suspension

Die Flasche mit Trinkwasser bis knapp unter die Markierung füllen und sofort kräftig schütteln. Danach Wasser exakt bis zur Markierung nachfüllen und nochmals kräftig schütteln. Flasche vor jeder Entnahme von Suspension gut schütteln.

**Zusätzlich für**

**Amoxi-Clavulan AL 500/125 mg Tabletten**

Die Tabletten werden zerkaut oder unzerkaut mit ausreichend Wasser eingenommen.

**Dauer der Anwendung**

Amoxicillin/Clavulansäure wird nach Besserung der klinischen Symptomatik in der Regel noch weitere 3 – 4 Tage verabreicht. Bei Infektionen mit Beta-hämolyisierenden Streptokokken ist eine Therapiedauer von mindestens 10 Tagen angezeigt um Spätkomplikationen (z. B. rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis) vorzubeugen. Jedoch sollte Amoxicillin/Clavulansäure nicht länger als 14 Tage angewendet werden, ohne die Leberfunktion des Patienten zu überprüfen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Amoxicillin, Clavulansäure oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen andere Betalaktam-Antibiotika, wie z. B. Penicilline und Cephalosporine.
- Ikterus oder Leberfunktionsstörung im Zusammenhang mit einer früheren Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure.
- Bei Patienten mit infektiöser Mononukleose (Pfeiffersches Drüsenfieber) und Patienten mit lymphatischer Leukämie besteht ein erhöhtes Exanthemrisiko. Daher darf Amoxicillin/Clavulansäure bei diesen Erkrankungen nicht zur Behandlung gleichzeitig auftretender bakterieller Infektionen angewendet werden.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei Patienten unter Penicillin-Behandlung traten schwerwiegende, gelegentlich letale Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) auf. Solche Reaktionen treten bei Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit häufiger auf. Die Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure ist sofort abzubrechen und auf eine andere geeignete Therapie umzustellen. Zur Behandlung der Symptome einer anaphylaktischen Reaktion sind gegebenenfalls geeignete Therapiemaßnahmen, wie z. B. die sofortige Gabe von Epinephrin, intravenös zu applizierende Steroide und die Behandlung der respiratorischen Insuffizienz, zu ergreifen.

Bei Patienten mit bekannten schweren Allergien oder Asthma sollte Amoxicillin/Clavulansäure mit Vorsicht angewendet werden, da diese Patienten eher allergisch reagieren.

Kreuzallergien und Kreuzresistenzen zwischen Penicillinen und Cephalosporinen können bestehen.

Wie bei anderen Breitbandantibiotika können Superinfektionen auftreten, insbesondere bei Patienten mit chronischen Erkrankungen und/oder Fehlfunktion des Immunsystems. Haut- und Schleimhaut betreffende Candida-Infektionen wurden beobachtet. Beim Auftreten von Superinfektionen sollte das Arzneimittel abgesetzt und/oder auf eine andere geeignete Therapie umgestellt werden.

Patienten mit schweren Magen-Darm-Störungen mit Erbrechen und/oder Durchfall sollten nicht mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelt werden, da eine ausreichende Resorption nicht gewährleistet werden kann. Durchfall kann die Resorption anderer Arzneimittel verringern und daher einen negativen Einfluss auf deren Wirkung haben.

Bei Auftreten von schweren, anhaltenden Durchfällen ist an eine pseudomembranöse Kolitis zu denken; sofern diese Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, sollte die Behandlung abgebrochen und entsprechende Maßnahmen sollten ergriffen werden. Auch beim Auftreten einer hämorrhagischen Kolitis sollten die notwendigen Maßnahmen ergriffen werden. Peristaltikhemmende Präparate sind in diesen Fällen kontraindiziert.

Bei der Anwendung von Amoxicillin/Clavulansäure bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und bei Patienten ab 60 Jahren ist Vorsicht geboten. Die Leberfunktion sollte in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Bei einer Verschlechterung der Leberwerte sollte die Therapie abgebrochen werden.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz muss die Dosis je nach Schweregrad angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Dies betrifft Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate  $\leq 30$  ml/min.

Im Falle einer Langzeitbehandlung sind regelmäßige Kontrollen der Nieren- und Leberfunktion sowie hämatologischen Parameter angezeigt.

Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei Patienten unter blutgerinnungshemmender Therapie mit Vorsicht eingesetzt werden, da in seltenen Fällen eine Verlängerung der Prothrombinzeit beobachtet wurde.

Bei hohen Amoxicillinkonzentrationen im Urin kann es in Harnkathetern zur Ausfällung von Amoxicillin kommen. In diesen Fällen sollte der Katheter daher regelmäßig kontrolliert werden.

Forcierte Diurese führt zu einer vermehrten Amoxicillinausscheidung und damit zu erniedrigten Serumkonzentrationen.

Die Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure während der Schwangerschaft kann mit einem erhöhten Risiko für nekrotisierende Enterokolitis beim Neugeborenen in Zusammenhang gebracht werden (siehe Abschnitt 4.6).

Im Fall von Konvulsionen sollte die Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure abgesetzt werden.

**Zusätzlich für Amoxi-Clavulan AL 125/31,25 mg/5 ml Amoxi-Clavulan AL 250/62,5 mg/5 ml**  
Diese Arzneimittel enthalten Aspartam als Quelle für Phenylalanin und können schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

Diese Arzneimittel enthalten Kalium, aber weniger als 1 mmol Kalium pro 5 ml Suspension (nahezu „kalium-frei“).

Diese Arzneimittel enthalten Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium pro 5 ml Suspension (nahezu „natrium-frei“).

**Zusätzlich für Amoxi-Clavulan AL 500/125 mg Tabletten**  
Dieses Arzneimittel enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol Kalium pro Tablette (nahezu „kalium-frei“).

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium pro Tablette (nahezu „natriumfrei“).

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**  
Andere Antibiotika oder Chemotherapeutika

Amoxicillin/Clavulansäure sollte nicht mit Bakteriostatika/Chemotherapeutika/Antibiotika (wie Tetracycline, Makrolide, Sulfonamide oder Chloramphenicol) kombiniert werden, da *in vitro* antagonistische Effekte beobachtet wurden.

Disulfiram  
Amoxicillin/Clavulansäure sollte nicht gleichzeitig mit Disulfiram verabreicht werden.

Probenecid, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon sowie Acetylsalicylsäure, Indometacin und Sulfinpyrazon

Bei gleichzeitiger Gabe von Probenecid, Phenylbutazon oder Oxyphenbutazon (und in geringerem Ausmaß Acetylsalicylsäure, Indometacin und Sulfinpyrazon) kommt es durch Hemmung der renalen Ausscheidung zu höheren und länger anhaltenden Amoxicillin-Konzentrationen in Serum und Galle. Die Ausscheidung der Clavulansäure bleibt davon jedoch unberührt.

Allopurinol  
Die gleichzeitige Einnahme von Allopurinol während der Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure kann das Auftreten von allergischen Hautreaktionen (Exantheme) begünstigen.

Sulfasalazin  
Aminopenicillin kann die Plasmakonzentration von Sulfasalazin verringern.

Methotrexat  
Es wurde über Wechselwirkungen zwischen Amoxicillin und Methotrexat und daraus resultierender Toxizität von Methotrexat berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Amoxicillin behandelt werden, sollten die Methotrexatspiegel im Serum engmaschig überwacht werden. Amoxicillin bewirkt, wahrscheinlich infolge einer kompetitiven Hemmung am tubulären Sekretionssystem, eine verringerte renale Clearance von Methotrexat.

Digoxin  
Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amoxicillin/Clavulansäure ist eine gesteigerte Resorption von Digoxin möglich.

Antikoagulanzen  
Die gleichzeitige Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure und Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ kann zu einer verlängerten Blutungszeit führen (siehe Abschnitt 4.4).

Hormonelle Kontrazeptiva  
In seltenen Fällen kann Amoxicillin die Wirkung oraler Kontrazeptiva einschränken. Es empfiehlt sich deshalb, zusätzlich nicht hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

Einfluss auf labordiagnostische Untersuchungen  
Nichtenzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung können ein falsch-positives Resultat ergeben. Ebenso kann der Urobilinogen-Nachweis gestört sein.

Bei Schwangeren, die mit Ampicillin behandelt wurden, wurde eine vorübergehende verringerte Ausscheidung von Östriol und Konjugaten im Urin beobachtet. Dieser Effekt ist auch bei einer Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure möglich.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**  
Schwangerschaft

Nach Verabreichung von Amoxicillin/Clavulansäure an Schwangere konnten beim Fetus oder Neugeborenen keine schädlichen Wirkungen festgestellt werden. In einer einzigen Studie wurde allerdings nach vorzeitigem Blasensprung über einen möglichen Zusammenhang zwischen der prophylaktischen Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure und einem erhöhten Risiko für nekrotisierende Enterokolitis beim Neugeborenen berichtet. Vorsichtshalber soll Amoxicillin/Clavulansäure während der Schwangerschaft nur nach erfolgter Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt zur Anwendung kommen. Im ersten Trimenon soll die Anwendung von Amoxicillin/Clavulansäure vermieden werden.

Stillzeit  
Beide Substanzen sind plazentagängig und werden mit der Muttermilch aus-

geschieden. Über die Wirkungen der Clavulansäure auf den gestillten Säugling ist nichts bekannt. Da es beim gestillten Säugling zu Durchfällen und Pilzbesiedlung der Schleimhäute kommen kann, muss gegebenenfalls abgestillt werden. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist zu bedenken.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Amoxicillin/Clavulansäure hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. In einigen Fällen kann Amoxicillin/Clavulansäure zu unerwünschten Wirkungen wie geistiger Verwirrung, selten Schwindel und noch seltener zu Krampfanfällen führen, die die Fähigkeit zum Lenken eines Fahrzeugs, zum Bedienen von Maschinen und/oder zum sicheren Arbeiten einschränken können (siehe Abschnitt 4.8).

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig* (≥ 1/10)
- Häufig* (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich* (≥ 1/1000 bis < 1/100)
- Selten* (≥ 1/10 000 bis < 1/1000)
- Sehr selten* (< 1/10 000)
- Häufigkeit nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

*Selten:* Thrombozytose, hämolytische Anämie.

*Sehr selten:* Änderungen des Blutbildes wie Leukopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Anämie oder Myelosuppression und verlängerte Blutungen sowie verlängerte Prothrombinzeit. Diese Symptome sind nach Therapieende reversibel.

Erkrankungen des Nervensystems

*Selten:* Schwindel, Kopfschmerzen, Krampfanfälle (in Fällen von Nierenfunktionsstörung oder bei hohen Dosen).

*Sehr selten:* Hyperaktivität, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, geistige Verwirrtheit, Aggression und Krampfanfälle.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Häufig:* Nach der Einnahme von Amoxicillin/Clavulansäure können gastrointestinale Störungen in Form von Magenschmerzen, Übelkeit (häufiger bei hohen Dosen), Erbrechen, Meteorismus, weiche Stühle oder Diarrhö auftreten. Diese sind meist mild und gehen häufig während oder kurz nach Absetzen der Behandlung zurück. Durch Einnahme von Amoxicillin/Clavulansäure zu den Mahlzeiten kann die Verträglichkeit erhöht werden.

Beim Auftreten schwerer, anhaltender Durchfälle während der Behandlung oder während der ersten Wochen nach der Behandlung sollte eine pseudomembranöse Kolitis (in den meisten Fällen durch Clostridium difficile verursacht) in Erwägung gezogen werden.

*Gelegentlich:* Dyspepsie.

*Selten:* Intestinale Candidose, hämorrhagische Kolitis und oberflächliche Zahnverfärbung.

Erkrankungen der Nieren und des Urogenitaltrakts

*Gelegentlich:* Vaginaler Juckreiz, Wundsein, Ausfluss.

*Selten:* Interstitielle Nephritis.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

*Gelegentlich:* Die längerfristige und wiederholte Anwendung von Amoxicillin/Clavulansäure kann zu Superinfektionen und zur Besiedelung mit resistenten Mikroorganismen (einschließlich Hefen) führen. Aseptische Meningitis.

Gefäßkrankungen

*Selten:* Vaskulitis.

Erkrankungen des Immunsystems

*Häufig:* Hautreaktionen wie Exantheme und Pruritus sind möglich. Die typischen Masern artigen Exantheme treten einige (5 – 11) Tage nach Therapiebeginn auf.

Eine sofortige Urtikaria artige Reaktion deutet auf eine Penicillinallergie hin; die Therapie sowie jede anderweitigen Behandlung mit Betalaktam-Antibiotika sollte abgesetzt und entsprechende medizinische Maßnahmen eingeleitet werden. Hinsichtlich einer künftigen Anwendung von Betalaktam-Antibiotika sollte medizinischer Rat eingeholt werden. Bei Patienten mit infektiöser Mononukleose (Pfeiffersches Drüsenfieber) und Patienten mit lymphatischer Leukämie besteht ein erhöhtes Exanthemrisiko. Exantheme können ebenfalls auftreten, insbesondere in der Mundregion. Mundtrockenheit und Störungen im Geschmackempfinden sind möglich.

*Selten:* Bullöse oder exfoliative Hautreaktionen (z. B. Erythema exudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) und anaphylaktischer Schock. Schwere allergische Reaktionen, die auf eine Sensibilisierung gegenüber der 6-Amino-Penicillansäure-Gruppe zurückzuführen sind, wurden beobachtet, z. B. in Form von Arzneimittelfieber, Eosinophilie, angioneurotischen Ödemen (Quincke Ödem), Laryngealödemen, Serumkrankheit, hämolytischer Anämie, allergischer Vaskulitis oder interstitieller Nephritis. Eine Antigengemeinschaft kann zwischen Pilzen und Penicillin bestehen, so dass bei Patienten mit Mykosen auch bei erstmaliger Penicillingabe Reaktionen wie nach erneutem Kontakt nicht ausgeschlossen werden können.

Leber- und Gallenerkrankungen

*Häufig:* Leichte Anstiege der Leberenzyme.

*Selten:* Hepatitis, vorübergehende hepatische und cholestatische Gelbsucht. Die Anzeichen und Symptome treten in der Regel während der Behandlung oder kurz danach auf, können in einigen Fällen aber auch erst einige Wochen nach Therapieende in Erscheinung treten. Leberfunktionsstörungen treten vorwiegend bei männlichen oder älteren Patienten (über 60 Jahre) auf und können schwerwie-

gend sein. Bei Kindern ist über derartige Reaktionen *sehr selten* berichtet worden. Bei einer Behandlungsdauer von über 14 Tagen erhöht sich das Risiko für hepatische Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen an der Leber sind üblicherweise reversibel. Jedoch wurde *in Einzelfällen* über tödlich verlaufende Fälle berichtet, wobei davon fast immer Patienten mit schweren Grunderkrankungen oder gleichzeitiger Verabreichung anderer Arzneimittel betroffen waren.

**4.9 Überdosierung**

Symptome einer Intoxikation

Die Symptome einer Überdosierung entsprechen im Wesentlichen dem Spektrum der Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überdosierung kann zu Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall mit möglichen Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts führen. Krampfanfälle können ebenfalls auftreten. Verringerter Bewusstseinszustand, Muskelzittern, Muskelzuckungen, Koma, hämolytische Reaktionen, Nierenversagen und Azidose sind möglich. Unter außergewöhnlichen Umständen kann es binnen 20 – 40 Minuten zum Schock kommen.

Therapiemaßnahmen bei Intoxikation

Ein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung ist nicht bekannt.

Erbrechen soll ausgelöst werden oder eine Magenspülung durchgeführt werden, danach Verabreichung von Aktivkohle und eines osmotisch wirksamen Abführmittels (Natriumsulfat). Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewicht sollen aufrecht erhalten werden. Krampfanfälle können mit Diazepam behandelt werden. Ansonsten soll symptomatisch behandelt werden. Bei schwerer Niereninsuffizienz sollte eine Hämodialyse durchgeführt werden.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Klassifizierung  
Betalaktam-Antibiotika; Kombination aus einem Penicillin und einem Betalaktamase-Hemmer

ATC-Code: J01CR02

Wirkmechanismus

Amoxicillin ist ein bakterizid wirkendes halbsynthetisches Aminopenicillin und gehört zur Gruppe der Breitbandantibiotika. Es hemmt die Quervernetzung von Zellwandstrukturen durch Bindung an Transpeptidase. Die daraus resultierende Instabilität führt über Lyse zum Zelltod. Durch die Betalaktamase hemmende Wirkung von Clavulansäure wird das Wirkungsspektrum von Amoxicillin auf ein breiteres Erregerspektrum erweitert, das viele gegen andere Betalaktam-Antibiotika resistente Keime umfasst. Clavulansäure ist ein natürliches Produkt von Streptomyces clavuligerus und mit dem Penicillin-Nucleus strukturverwandt. Es besitzt selbst eine schwache antibakterielle Eigenwirkung. Clavulansäure ist eine mit Amoxicillin und anderen Penicillinen strukturverwandte Betalaktam-Verbindung, bei der die Amidbindung der Betalaktam-Gruppe

des Grundgerüsts erhalten bleibt. Die Haupteigenschaft von Clavulansäure ist die enzymhemmende Wirkung, die Amoxicillin vor dem Abbau durch die meisten allgemein vorkommenden Betalaktamasen der Staphylokokken und die meisten plasmidcodierten Betalaktamasen gramnegativer Bakterien schützt.

**Grenzkonzentrationen (Breakpoints)**  
Die MHK-Breakpoints (entsprechend NCCLS) einer Anzahl wichtiger pathogener Keime für Amoxicillin/Clavulansäure werden nachstehend als empfindlich, mäßig empfindlich oder resistent klassifiziert:

	Empfindlich	Mäßig empfindlich	Resistent
Enterobacteriaceae	≤ 8/4 µg/ml	16/8 µg/ml	≥ 32/16 µg/ml
Staphylococcus spp.	≤ 4/2 µg/ml		≥ 8/4 µg/ml
Haemophilus spp.	≤ 4/2 µg/ml		≥ 8/4 µg/ml
Streptococcus pneumoniae	≤ 2/1 µg/ml	4/2 µg/ml	≥ 8/4 µg/ml

Das Vorkommen von Resistenzen kann geographisch und zeitlich für bestimmte Erreger schwanken; daher sind insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen lokale Resistenzdaten erforderlich. Stellt die lokale Resistenzlage die Anwendung des Arzneimittels zumindest bei einigen Infektionstypen in Frage, sollte gegebenenfalls Expertenrat eingeholt werden. Anhand der allgemein anerkannten Breakpoints (siehe Tabelle) oder anhand allgemeiner Angaben als „mäßig empfindlich“ oder „resistent“ eingestufte Erreger sind in der klinischen Praxis in Abhängigkeit vom jeweiligen Infektionsort u. U. empfindlich.

Die nachfolgende Tabelle gibt lediglich einen Hinweis auf eine mögliche Empfindlichkeit der Erreger gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure:

**Empfindlichkeit von Erregern gegen Amoxicillin/Clavulansäure**

Erreger	Resistenz in der EU
<b>Gewöhnlich empfindliche Erreger:</b>	
<u>Aerobe grampositive Erreger</u> Enterococcus faecalis Staphylococcus aureus (Methicillin-S)* Staphylococcus epidermidis (Methicillin-S) Streptococcus pyogenes*	< 1 %
<u>Aerobe gramnegative Erreger</u> Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis* Proteus mirabilis	< 1 % 0 % 2.7 – 3.6 %
<u>Anaerobe Erreger</u> Bacteroides fragilis	
<b>Erreger, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem sein könnte:</b>	
<u>Aerobe grampositive Erreger</u> Streptococcus pneumoniae* <sup>†</sup>	
<u>Aerobe gramnegative Erreger</u> Escherichia coli* Klebsiella pneumoniae* Proteus vulgaris	0 – 16.7 % 0 – 9.1 %

Resistente Erreger:	
<u>Aerobe grampositive Erreger</u> Staphylococcus aureus (Methicillin-R)* Staphylococcus epidermidis (Methicillin-R)	bis zu 79 %
<u>Aerobe gramnegative Erreger</u> Enterobacter aerogenes Enterobacter cloacae Morganella morganii Pseudomonas aeruginosa Stenotrophomonas maltophilia	82 % 94,3 %
<u>Anderer Erreger</u> Chlamydia species Chlamydomonas species Mycoplasma species Rickettsia species	

- <sup>†</sup> Die Wirksamkeit wurde in klinischen Studien ausreichend belegt.
- <sup>††</sup> In einem oder mehreren EU-Ländern wurden hohe Resistenzraten beobachtet.

**Resistenz:**  
Resistenz gegen Amoxicillin tritt infolge der Produktion von Betalaktamasen und/oder modifizierten Penicillin-Bindeproteinen (PBPs) auf. Insbesondere gegen andere Betalaktam-Antibiotika und Makrolide sind Kreuzresistenzen möglich; diese hängen von der Art des Resistenzmechanismus des jeweiligen Erregers ab.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Amoxicillin**

Die absolute Bioverfügbarkeit von Amoxicillin liegt dosisabhängig bei ca. 72 – 94 %. Im Dosisbereich von 250 – 750 mg ist die Bioverfügbarkeit (Parameter AUC und/oder Wiederfindung im Urin) linear proportional zur Dosis. Bei höheren Dosen nimmt das Ausmaß der Resorption ab. Die Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt. Die maximale Plasmakonzentration wird ca. 1 – 2 Stunden nach Gabe von Amoxicillin erreicht. Nach einer Einzeldosis von 500 mg/125 mg Amoxicillin/Clavulansäure betrug die durchschnittliche Plasmakonzentration von Amoxicillin 0,3 mg/l (nach 8 h).

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,3 – 0,4 l/kg und die Bindung an Serumproteine ca. 17 – 20 %. Amoxicillin passiert die Plazentaschranke und wird zu einem geringen Prozentsatz in die Muttermilch ausgeschieden. Amoxicillin wird zum überwiegenden Teil über die Niere ausgeschieden (52 ± 15 % einer Dosis in unveränderter Form innerhalb von 7 Stunden), zu einem kleineren Teil biliär. Die totale Clearance beträgt etwa 250 – 370 ml/min. Die Serumhalbwertszeit beträgt bei Nierengesunden ca. 1 Stunde (0,9 – 1,2 h), bei einer Kreatinin-Clearance von 10 – 30 ml/min ca. 6 Stunden und bei Anurie 10 – 15 Stunden. Amoxicillin kann durch Hämodialyse eliminiert werden.

**Clavulansäure**  
Die absolute Bioverfügbarkeit der Clavulansäure liegt mit einer hohen interindividuellen Variabilität bei ca. 60 %. Die Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt. Die Clavulansäure-Konzentration erreicht den Maximalwert nach ca. 1 – 2 Stunden. Nach einer Einzeldosis von 500 mg/

125 mg Amoxicillin/Clavulansäure betrug die durchschnittliche Plasmakonzentration von Clavulansäure 0,08 mg/l (nach 8 h).

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,2 l/kg und die Bindung an Serumproteine ca. 22 %. Clavulansäure passiert die Plazentaschranke. Zur Ausscheidung in die Muttermilch liegen bisher keine Daten vor. Die Substanz wird zum Teil metabolisiert (ca. 50 – 70 %) und zu ca. 40 % renal eliminiert (18 – 38 % einer Dosis in unveränderter Form). Die totale Clearance beträgt etwa 260 ml/min. Die Serumhalbwertszeit beträgt bei Nierengesunden ca. 1 Stunde, bei einer Kreatinin-Clearance von 20 – 70 ml/min ca. 2,6 Stunden und bei Anurie 3 – 4 Stunden. Clavulansäure kann durch Hämodialyse eliminiert werden.

Pharmakologisch relevante Interaktionen zwischen Amoxicillin und Clavulansäure ließen sich bisher nicht nachweisen.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**  
Präklinische Daten zeigen kein spezielles Sicherheitsrisiko für die Anwendung am Mensch. Dies gründet sich auf konventionelle Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität.

**6. Pharmazeutische Angaben**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

**Amoxi-Clavulan AL 125/31,25 mg/5 ml**  
**Amoxi-Clavulan AL 250/62,5 mg/5 ml**  
Aspartam, mikrokristalline Cellulose, Natriumcitrat, Natriumdihydrogencitrat, Saccharin-Natrium, gefälltes Siliciumdioxid, hochdisperses Siliciumdioxid, Xanthangummi, Milcharoma, Orangenaroma, Vanillearoma

**Amoxi-Clavulan AL 500/125 mg Tabletten**  
Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hypromellose, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Povidon K 25, Saccharin-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (Ph. Eur.), Vanillearoma, Chinolingelb (E 104), Titaniumdioxid (E 171)

**6.2 Inkompatibilitäten**  
Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**  
**Amoxi-Clavulan AL 125/31,25 mg/5 ml**  
**Amoxi-Clavulan AL 250/62,5 mg/5 ml**  
Die Dauer der Haltbarkeit des Pulvers beträgt 3 Jahre.

Nach Zubereitung der gebrauchsfertigen Suspension beträgt die Dauer der Haltbarkeit 7 Tage.

**Amoxi-Clavulan AL 500/125 mg Tabletten**  
Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**  
Das Behältnis fest verschlossen halten.

**Zusätzlich für Amoxi-Clavulan AL 500/125 mg Tabletten**  
In der Originalverpackung aufbewahren.

**Amoxi-Clavulan AL 125/31,25 mg/5 ml**  
**Amoxi-Clavulan AL 250/62,5 mg/5 ml**  
Die zubereitete Suspension bei 2 – 8°C  
(im Kühlschrank) aufbewahren.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

**Amoxi-Clavulan AL 125/31,25 mg/5 ml**  
Braunglasflasche (Typ III) mit Aluminium-  
Schraubverschluss.

Außerdem enthalten: Messlöffel zur Do-  
sierung von 2,5 ml und 5 ml Suspension.

OP mit 6,58 g Pulver zur Herstellung von  
100 ml Suspension (N1).

**Amoxi-Clavulan AL 250/62,5 mg/5 ml**  
Braunglasflasche (Typ III) mit Aluminium-  
Schraubverschluss.

Außerdem enthalten: Messlöffel zur Do-  
sierung von 2,5 ml und 5 ml Suspension.

OP mit 13,16 g Pulver zur Herstellung  
von 100 ml Suspension (N1).

**Amoxi-Clavulan AL 500/125 mg Tab-  
letten**

Braunglasflasche (Typ III) mit Aluminium-  
Schraubverschluss und Trockenmittel  
(weißes Gel und Molekularsieb).

OP mit 10 Tabletten (N1)

OP mit 20 Tabletten (N2)

**6.6 Vorsichtsmaßnahmen für die Besei-  
tigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

ALIUD® PHARMA GmbH  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
D-89150 Laichingen

Telefon: 07333/9651-0

Telefax: 07333/21499

Internet: [www.aliud.de](http://www.aliud.de)

E-Mail: [info@aliud.de](mailto:info@aliud.de)

**8. Zulassungsnummern**

**Amoxi-Clavulan AL 125/31,25 mg/5 ml**  
51831.01.00

**Amoxi-Clavulan AL 250/62,5 mg/5 ml**  
51831.00.00

**Amoxi-Clavulan AL 500/125 mg Tab-  
letten**  
51830.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/  
Verlängerung der Zulassung**

01. Februar 2002/31. März 2006

**10. Stand der Information**

März 2008

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig