



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AmoxClav HEXAL® i. v. 2000/200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 2000 mg Amoxicillin (als Natriumsalz) und 200 mg Clavulansäure (als Kaliumsalz).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Der Natriumgehalt jeder Durchstechflasche beträgt 5,5 mmol.

Der Kaliumgehalt jeder Durchstechflasche beträgt 1,0 mmol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Kristallines weißes oder nahezu weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AmoxClav HEXAL i. v. ist zur 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 Infektion
- Knochen- und Gelenkinfektionen, insbesondere Osteomyelitis
- intraabdominelle 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 AmoxClav HEXAL i. v., 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 an 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 erhält man mit dieser AmoxClav HEXAL i. v. Formulierung eine tägliche Gesamtdosis von bis zu 6000 mg Amoxicillin und 600 mg Clavulansäure. Wenn eine höhere Dosis an Amoxicillin für nötig erachtet wird, darf dies nicht durch eine Erhöhung der Dosis von Amoxicillin/Clavulansäure erreicht werden. 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 die angemessenen Dosierungshäufigkeiten von Amoxicillin/ Clavulansäure sind zu beachten.

Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg

Zur Behandlung von Infektionen gemäß Abschnitt 4.1

- 1000 mg/100 mg alle 8 – 12 Stunden
- 2000 mg/200 mg alle 12 Stunden

Für sehr schwere Infektionen kann die Dosis bis zu maximal 2000 mg/200 mg alle 8 Stunden erhöht werden.

Perioperative Prophylaxe

- Bei Eingriffen mit einer Dauer von **weniger als 1 Stunde** ist die empfohlene Dosis: 1000 mg/100 mg bis 2000 mg/200 mg bei Narkoseeinleitung.
- Bei Eingriffen mit einer Dauer von **mehr als 1 Stunde** ist die empfohlene Dosis: 1000 mg/100 mg bis 2000 mg/200 mg bei Narkoseeinleitung mit bis zu 3 Dosen von 1000 mg/100 mg in 24 Stunden.

Wenn bei der Operation eindeutige klinische Anzeichen einer Infektion vorliegen, ist postoperativ ein normaler intravenöser oder oraler Behandlungszyklus erforderlich.

Pädiatrische Patienten

Kinder < 40 kg

Empfohlene Dosen

- *Kinder im Alter von 3 Monaten und älter:*
50 mg/5 mg je kg alle 8 Stunden
- *Kinder im Alter von unter 3 Monaten oder mit einem Körpergewicht von weniger als 4 kg:*
50 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.

AmoxClav HEXAL i. v. 2000/200 mg sollte bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (KrCl) von unter 30 ml/min für eine operative Prophylaxe nur dann verwendet werden, wenn es in 1 Infusion verwendet wird.



Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Art der Anwendung

AmoxClav HEXAL i. v. ist für die intravenöse Anwendung bestimmt.

AmoxClav HEXAL i. v. 2000/200 mg sollte als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 bis 40 Minuten verabreicht werden.

Amoxicillin/Clavulansäure ist nicht für die intramuskuläre Anwendung geeignet.

Kinder unter 3 Monaten sollten Amoxicillin/Clavulansäure ausschließlich als Infusion erhalten.

Die Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure 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 des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Penicilline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere allergische Sofortreaktion (z. B. Anaphylaxie) gegen ein anderes Betalaktam-Antibiotikum (z. B. ein Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam) in der Krankheitsgeschichte.
- Gelbsucht/Leberfunktionsstörung 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 Abschnitte 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. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom führen, einer schweren allergischen Reaktion, die einen Myokardinfarkt zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Das arzneimittelbedingte Enterokolitisyndrom (DIES) wurde hauptsächlich bei Kindern berichtet, die Amoxicillin/Clavulansäure erhalten haben (siehe Abschnitt 4.8). DIES ist eine allergische Reaktion mit dem Leitsymptom anhaltenden Erbrechens (1-4 Stunden nach der Verabreichung des Arzneimittels) bei einem Fehlen von allergischen Haut- oder Atemwegssymptomen. Weitere Symptome können Bauchschmerzen, Diarrhö, Hypotonie oder Leukozytose mit Neutrophilie sein. Es sind schwere Fälle inklusive einer Progression bis hin zum Schock aufgetreten.

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 gegenüber einer Hemmung durch Clavulansäure sind. Bei Verwendung der empfohlenen Dosen von bis zu 1000 mg/100 mg alle 8 Stunden ist diese Formulierung möglicherweise nicht für die Behandlung von Penicillin-resistenten *S. pneumoniae* geeignet. Zur Erfassung dieses Erregers ist eine Dosis von mindestens 2000 mg/200 mg alle 12 Stunden nötig.



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 Amoxicillin/Clavulansäure 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 Antikoagulanzen sind angemessene Kontrollen durchzuführen. Möglicherweise muss die Dosis von oralen Antikoagulanzen 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 (einschließlich akuter Nierenschädigung) 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 Abschnitte 4.8 und 4.9).

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

Die in Amoxicillin/Clavulanäure 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 Bericht 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 125,9 mg (5,5 mmol) Natrium, entsprechend 6,295 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält je Durchstechflasche 39,3 mg (1,0 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 Antikoagulanzen

Orale Antikoagulanzen 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 Antikoagulanzen 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, 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. 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 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)

Nebenwirkung	Häufigkeit
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 Blutungs- und Prothrombinzeit ¹	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems ¹⁰	
Angioneurotisches Ödem	Nicht bekannt
Anaphylaxie	Nicht bekannt
Überempfindlichkeit wie bei Serumkrankheit	Nicht bekannt
Allergische Vaskulitis	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	
Schwindel	Gelegentlich
Kopfschmerzen	Gelegentlich
Krampfanfälle ²	Nicht bekannt
Aseptische Meningitis	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	
Kounis-Syndrom	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	
Thrombophlebitis ³	Selten



Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Durchfall	Häufig
Übelkeit	Gelegentlich
Erbrechen	Gelegentlich
Magenverstimmung	Gelegentlich
Antibiotika-assoziierte Kolitis ⁴	Nicht bekannt
Arzneimittelbedingtes Enterokolitisyndrom	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 Unterhautzellgewebes ⁷	
Hautausschlag	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich
Urtikaria	Gelegentlich
Erythema multiforme	Selten
Stevens-Johnson-Syndrom	Nicht bekannt
Toxische epidermale Nekrolyse	Nicht bekannt
Bullöse exfoliative Dermatitis	Nicht bekannt
Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP) ⁹	Nicht bekannt
Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Nicht bekannt
Lineare IgA-Erkrankung	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Interstitielle Nephritis	Nicht bekannt
Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung) ^{1,8}	Nicht bekannt
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	



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 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: Kombinationen von Penicillinen, inklusive Beta-Laktamase-Inhibitoren
ATC Code: J01C R02

Wirkungsweise

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (Betalaktam-Antibiotikum), das eines oder mehrere der für die Biosynthese des bakteriellen Peptidoglycans notwendigen Enzyme (häufig Penicillin-bindende Proteine genannt, PBP) hemmt, welches ein integraler struktureller Bestandteil der Bakterienzellwand ist. Die Hemmung der Peptidoglycan-Synthese hat eine Schwächung der Zellwand zur Folge, was in der Regel zur Zelllyse 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)“.

Erreger	Grenzwerte für die Empfindlichkeit in µg/ml		
	Empfindlich	intermediär	resistent
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulase-negative Staphylokokken ²	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1 - 2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-negative Anaerobier ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-positive Anaerobier ¹	≤ 4	8	> 8
Nicht Spezies-bezogene Grenzwerte ¹	≤ 2	4 - 8	> 8
¹ Die angegebenen Werte gelten für die Amoxicillin-Konzentrationen. Zum Zwecke von Empfindlichkeitstests wurde die Clavulansäure-Konzentration auf 2 mg/l festgelegt. ² Die angegebenen Werte sind Oxacillin-Konzentrationen. ³ Die Grenzwerte in der Tabelle basieren auf den Ampicillin-Grenzwerten. ⁴ Der Resistenz-Grenzwert von R>8 mg/l gewährleistet, dass alle Isolate mit Resistenzmechanismen als resistent angegeben werden. ⁵ Die Grenzwerte in der Tabelle basieren auf den Benzylpenicillin-Grenzwerten.			

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 der lokalen Prävalenz von Resistenzen fraglich ist.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten mit Stand vom 19.10.2009. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Amoxicillin/Clavulansäure in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11 am Ende dieser Fachinformation.



Üblicherweise empfindliche Erreger
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillinempfindlich) [£] Koagulase-negative Staphylokokken (Methicillin-empfindlich) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> und andere betahämolisierende Streptokokken <i>Streptococcus-viridans</i> -Gruppe Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> Anaerobe Mikroorganismen <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Enterococcus faecium</i> ^{\$} Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <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
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <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> Andere Mikroorganismen <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

\$ Natürliche intermediäre Empfindlichkeit in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen.

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

1 *Streptococcus pneumoniae*, der gegenüber Penicillin resistent ist, sollte mit dieser Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure nicht behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

2 In manchen Ländern der EU wurde über Stämme mit einer verringerten Empfindlichkeit mit einer Häufigkeit von mehr als 10 % berichtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Im Folgenden sind die pharmakokinetischen Ergebnisse von Studien dargestellt, in denen Amoxicillin/Clavulansäure gesunden Probanden als Gabe von 2000 mg/200 mg als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wurden.

AmoxClav HEXAL® i. v. 2000/200 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



Mittelwerte ($\pm$ Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter Intravenöse Infusion über 30 Min.					
Verabreichte Dosis	Dosis	C _{max} (μ g/ml)	T _{1/2} (h)	AUC (h x mg/l)	Wiederfindungsrate im Urin (%; 0 bis 6 h)
Amoxicillin					
AMX/CA 2000 mg/200 mg	2000 mg	108 $\pm$ 21	-	119 $\pm$ 10,6	74,7
Clavulansäure					
AMX/CA 2000 mg/200 mg	200 mg	13,9 $\pm$ 2,8	-	18,2 $\pm$ 3,0	51,4
AMX – Amoxicillin, CA – Clavulansäure					

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 abdominalen 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).

Biotransformation

Amoxicillin wird teilweise als inaktive Penicilloinsäure im Urin ausgeschieden, und zwar in einem Ausmaß von bis zu 10 bis 25 % der Initialdosis. Clavulansäure wird beim Menschen weitgehend metabolisiert und im Urin und Stuhl eliminiert sowie als Kohlendioxid ausgeatmet.

Elimination

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

Amoxicillin/Clavulansäure hat bei gesunden Probanden eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von etwa einer Stunde und eine mittlere Gesamt-Clearance von etwa 25 l/h. Etwa 60 bis 70 % des Amoxicillins und etwa 40 bis 65 % der Clavulansäure werden in den ersten 6 Stunden nach Verabreichung einer einzelnen Amoxicillin/Clavulansäure 500/100 mg oder 1000/200 mg intravenösen Bolusinjektion unverändert im Urin ausgeschieden. Unterschiedliche Studien zeigten, dass über den Zeitraum von 24 Stunden 50 – 85 % des Amoxicillins und 27 – 60 % der Clavulansäure über den Urin ausgeschieden werden. Bei Clavulansäure wird die größte Menge in den ersten beiden Stunden nach der Verabreichung ausgeschieden.

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



Pädiatrische Patienten

Die Eliminationshalbwertszeit von Amoxicillin ist bei kleinen Kindern im Alter von etwa 3 Monaten bis 2 Jahren ähnlich wie diejenige bei älteren Kindern und Erwachsenen. Für sehr kleine Kinder (einschließlich Frühgeborene) sollte der Abstand der Gaben in der ersten Lebenswoche eine zweimal tägliche Gabe nicht überschreiten, da die Elimination über die Niere noch nicht vollständig ausgebildet ist.

Ältere Patienten

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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamt-Serumclearance von Amoxicillin/Clavulansäure nimmt proportional mit der Einschränkung der Nierenfunktion ab. Die Abnahme der Arzneimittel-Clearance ist bei Amoxicillin ausgeprägter als bei Clavulansäure, da ein höherer Anteil von Amoxicillin über die Nieren ausgeschieden wird. Daher muss die Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion eine übermäßige Akkumulation von Amoxicillin verhindern, während adäquate Konzentrationen an Clavulansäure erhalten bleiben müssen (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten mit Vorsicht dosiert werden, und die Leberfunktion sollte in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Reproduktionstoxizität und Gentoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

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

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potenzial von Amoxicillin/Clavulansäure oder seinen Komponenten durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

AmoxClav HEXAL i. v. sollte nicht mit Aminosäure-Lösungen, Lipid-Emulsionen, Blut und Glucose-Lösungen gemischt werden.

AmoxClav HEXAL i. v. ist in Infusionslösungen, die Dextran oder Bicarbonat enthalten, weniger stabil. Die gebrauchsfertige Lösung sollte deshalb nicht mit solchen Lösungen gemischt werden, kann aber über einen Zeitraum von 3 bis 4 Minuten über einen Dauertropfinfusionsschlauch injiziert werden.

Aufgrund der Inaktivierung von Aminoglykosiden durch Amoxicillin, sollte die Mischung *in vitro* vermieden werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Rekonstituierte Lösung:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für die gebrauchsfertige Lösung zur Infusion für 60 Minuten bei 25 °C nachgewiesen.



6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Rekonstitution schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Nicht über 25 °C lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren.

Lagerungshinweis nach Rekonstitution:

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

20-ml-Durchstechflaschen

20-ml-Durchstechflaschen aus farblosem Glas Typ II mit halogeniertem Butylgummistopfen und Flipp-off-Aluminium-Kappe.

Packungen mit 1, 5 und 10 Durchstechflaschen

100-ml-Durchstechflaschen

100-ml-Durchstechflaschen aus farblosem Glas Typ II mit halogeniertem Butylgummistopfen und Flipp-off-Aluminium-Kappe.

Packungen mit 1, 5 und 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Rekonstitution sollte unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Lösung ist vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe zu kontrollieren. Die Lösung sollte nur verwendet werden, wenn sie klar und partikelfrei ist.

Nicht verwendete Lösung sollte verworfen werden.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Herstellung einer intravenösen Infusionslösung

20-ml-Durchstechflaschen

Der Inhalt einer Durchstechflasche AmoxClav HEXAL i. v. 2000/200 mg wird in 20 ml Wasser für Injektionszwecke oder eine der folgenden Lösungen aufgelöst: 0,9 % Natriumchloridlösung (physiologische Kochsalzlösung), Natriumlactat 167 mmol/l, Ringer-Lösung, Hartmann-Lösung.

Die Rekonstitution der gebrauchsfertigen Infusionslösung erfolgt in zwei Schritten, damit das notwendige Volumen der Infusionslösung rekonstituiert werden kann:

- Zuerst wird der Inhalt einer Durchstechflasche mit 2000/200 mg in der Durchstechflasche selbst mit 20 ml einer kompatiblen intravenösen Flüssigkeit rekonstituiert.
- Diese Lösung muss dann in einen geeigneten Infusionsbeutel mit einem Volumen von 100 ml überführt werden, der die gleiche kompatible Flüssigkeit enthalten muss, die bereits zur Rekonstitution verwendet wurde. Auf kontrollierte und validierte aseptische Bedingungen sollte geachtet werden.

100-ml-Durchstechflaschen

Der Inhalt einer Durchstechflasche AmoxClav HEXAL i. v. 2000/200 mg wird mit 100 ml Wasser für Injektionszwecke oder einer der folgenden kompatiblen intravenösen Infusionsflüssigkeiten verdünnt: 0,9 % Natriumchloridlösung (physiologische Kochsalzlösung), Natriumlactat 167 mmol/l, Ringer-Lösung, Hartmann-Lösung.

Wird der Inhalt einer Durchstechflasche AmoxClav HEXAL i. v. 2000/200 mg in Wasser für Injektionszwecke aufgelöst, so kann diese Lösung mit folgenden Lösungsmitteln weitergemischt werden: Wasser für Injektionszwecke, 0,9 % Natriumchloridlösung (physiologische Kochsalzlösung), Natriumlactat 167 mmol/l, Ringer-Lösung oder Hartmann-Lösung.

AmoxClav HEXAL® i. v. 2000/200 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



Durchstechflasche mit	Wasser für Injektionszwecke	Volumen nach Rekonstitution*	Konzentration nach Rekonstitution*
2000/200 mg	20 ml	21,6 ml	92,6/9,3 mg/ml
2000/200 mg	100 ml	100,9 ml	19,8/2,0 mg/ml

* Daten aus Laboruntersuchungen

Lösungen zur intravenösen Infusion sollten innerhalb von 60 min vollständig infundiert sein.

Nach Lösen in Wasser für Injektionszwecke kann eine vorübergehende Pink-Färbung auftreten; die Lösung entfärbt sich kurz danach wieder. Die rekonstituierte Lösung ist eine klare, strohfarbene Lösung ohne Partikel.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax.: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

61445.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

16. Februar 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

13. Januar 2010

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig