

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xiclav 312,5 mg/5 ml-Trockensaft

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml Suspension enthalten Amoxicillin-Trihydrat entsprechend 250 mg Amoxicillin und Kaliumclavulanat entsprechend 62,5 mg Clavulansäure im Verhältnis Amoxicillin zu Clavulansäure 4:1.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

5 ml Suspension enthalten 16,64 mg Aspartam (E 951).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weißes bis cremefarbenes, kristallines Pulver zur Herstellung einer Suspension (weiß bis cremefarben) zum Einnehmen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- akute bakterielle Sinusitis (nach adäquater Diagnosestellung),
- akute Otitis media,
- akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (nach adäquater Diagnosestellung),
- ambulant erworbene Pneumonie,
- Zystitis,
- Pyelonephritis,
- Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere Infektionen der unteren Hautschichten, Tierbisse, schwere dentale Abszesse mit sich lokal ausbreitender Infektion,
- Knochen- und Gelenkinfektionen, insbesondere Osteomyelitis.

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 Xiclav, die zur Behandlung einer bestimmten Infektion ausgewählt wird, soll folgendes berücksichtigen:

- die erwarteten Erreger und deren voraussichtliche Empfindlichkeit gegen antibakterielle Wirkstoffe (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 Xiclav-Formulierungen (solche, die höhere Dosen von Amoxicillin und/oder unterschiedliche Verhältnisse von Amoxicillin zu Clavulansäure bieten) ist gegebenenfalls zu berücksichtigen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 40 kg enthält Xiclav-Trockensaft bei einer Anwendung wie unten beschrieben eine tägliche Gesamtdosis von 1.500 mg Amoxicillin und 375 mg Clavulansäure.

Für Kinder < 40 kg enthält Xiclav-Trockensaft bei einer Anwendung wie unten beschrieben eine tägliche Gesamtdosis von 2.400 mg Amoxicillin und 600 mg Clavulansäure.

Wenn eine höhere tägliche Dosis von Amoxicillin nötig ist, wird empfohlen, eine andere Xiclav-Formulierung auszuwählen, um die Gabe unnötig hoher täglicher Dosen von Clavulansäure zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 40 kg

Dreimal täglich eine Dosis von 500 mg Amoxicillin und 125 mg Clavulansäure.

Kinder < 40 kg

Kinder können mit Xiclav-Filmtabletten, -Quicktab-Tabletten oder -Trockensaft behandelt werden. Kinder im Alter von 6 Jahren und jünger oder unter 25 kg werden vorzugsweise mit Xiclav-Trockensaft behandelt.

Empfohlene Dosen:

- 20 mg Amoxicillin und 5 mg Clavulansäure/kg/Tag bis 60 mg Amoxicillin und 15 mg Clavulansäure/kg/Tag aufgeteilt in drei Tagesdosen.

Es sind keine klinischen Daten zu Xiclav-4:1-Formulierungen in Dosen von mehr als 40 mg Amoxicillin und 10 mg Clavulansäure je kg pro Tag bei Kindern unter 2 Jahren verfügbar.

Die untenstehende Tabelle zeigt die möglichen Dosierungen nach Körpergewicht in ml Suspension:

Körpergewicht (kg)	Einzeldosis (ml Suspension) 3-mal täglich	
	von	bis
6	0,8	2,4
7	0,9	2,8
8	1,1	3,2
9	1,2	3,6
10	1,3	4,0
11	1,5	4,4
12	1,6	4,8
13	1,7	5,2
14	1,9	5,6
15	2,0	6,0
16	2,1	6,4
17	2,3	6,8
18	2,4	7,2
19	2,5	7,6
20	2,7	8,0

Körpergewicht (kg)	Einzeldosis (ml Suspension) 3-mal täglich	
	von	bis
21	2,8	8,4
22	2,9	8,8
23	3,1	9,2
24	3,2	9,6
25	3,3	10,0
26	3,5	10,4
27	3,6	10,8
28	3,7	11,2
29	3,9	11,6
30	4,0	12,0
31	4,1	12,4
32	4,3	12,8
33	4,4	13,2
34	4,5	13,6
35	4,7	14,0
36	4,8	14,4
37	4,9	14,8
38	5,1	15,2
39	5,2	15,6

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung wird als nicht erforderlich betrachtet.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Dosisanpassungen basieren auf der maximal empfohlenen Amoxicillinmenge.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (Kr_{Cl}) > 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Erwachsene und Kinder \geq 40 kg

Kr_{Cl} : 10 bis 30 ml/min	500 mg Amoxicillin und 125 mg Clavulansäure zweimal täglich
Kr_{Cl} < 10 ml/min	500 mg Amoxicillin und 125 mg Clavulansäure einmal täglich
Hämodialyse	500 mg Amoxicillin und 125 mg Clavulansäure alle 24 Stunden, mit 500 mg Amoxicillin und 125 mg Clavulansäure zusätzlich während der Dialyse, mit einer Wiederholung am Ende der Dialyse (da die Serumkonzentrationen sowohl von Amoxicillin als auch von Clavulansäure durch die Dialyse verringert werden)

Kinder < 40 kg

Kr_{Cl} : 10 bis 30 ml/min	15 mg Amoxicillin und 3,75 mg Clavulansäure/kg zweimal täglich (maximal 500 mg Amoxicillin und 125 mg Clavulansäure zweimal täglich)
Kr_{Cl} < 10 ml/min	15 mg Amoxicillin und 3,75 mg Clavulansäure/kg einmal täglich (maximal 500 mg Amoxicillin und 125 mg Clavulansäure)
Hämodialyse	15 mg Amoxicillin und 3,75 Clavulansäure mg/kg pro Tag einmal täglich; vor der Hämodialyse 15 mg Amoxicillin und 3,75 mg Clavulansäure/kg. Um die Serumkonzentrationen wiederherzustellen, sollen nach der Hämodialyse 15 mg Amoxicillin und 3,75 mg Clavulansäure pro kg gegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Gemäß Anleitung Wasser hinzufügen und schütteln. Flasche vor jedem Gebrauch schütteln (siehe Abschnitt 6.6). Beiliegende Dosierspritze für die korrekte Dosierung verwenden. Die Einnahme soll mit einer Mahlzeit erfolgen, um eine mögliche Magen-Darm-Unverträglichkeit so weit wie möglich zu reduzieren.

Die Behandlung kann gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der intravenösen Formulierung parenteral eingeleitet und mit einer oralen Formulierung fortgesetzt 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. 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 auf Penicilline in der Vorgeschichte und atopische Personen tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen. Wenn es zu einer allergischen Reaktion kommt, muss die Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure beendet und eine geeignete Alternativ-Therapie begonnen werden.

In Fällen, in denen eine Infektion nachweislich durch Amoxicillin-empfindliche Erreger verursacht wird, ist in Übereinstimmung mit den offiziellen Richtlinien ein Wechsel von einer Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure zu einer Therapie mit Amoxicillin in Erwägung zu ziehen.

Diese Xiclav-Formulierung ist nicht geeignet, wenn ein hohes Risiko besteht, dass die vermuteten Erreger eine herabgesetzte Empfindlichkeit oder Resistenz gegen Betalaktam-Antibiotika aufweisen, die nicht durch Betalaktamasen hervorgerufen wird, die empfindlich gegenüber einer Hemmung durch Clavulansäure sind. Dieses Arzneimittel soll nicht zur Behandlung von Penicillin-resistenten *S. pneumoniae* verwendet werden.

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

Amoxicillin/Clavulansäure soll 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 Xiclav und ist eine Gegenanzeige für jegliche darauffolgende Gabe von Amoxicillin.

Amoxicillin/Clavulansäure muss 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 haben fast immer Patienten mit schwerwiegender Grunderkrankung betroffen oder solche, die gleichzeitig Arzneimittel einnahmen, von denen bekannt ist, dass sie hepatische Nebenwirkungen verursachen können (siehe Abschnitt 4.8).

Das arzneimittelbedingte Enterokolitisyndrom (DIES) wurde hauptsächlich bei Kindern berichtet, die Amoxicillin erhalten haben (siehe Abschnitt 4.8). DIES ist eine allergische Reaktion mit dem Leitsymptom anhaltenden Erbrechens (1-4 Stunden nach der Einnahme 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.

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. Wenn eine Antibiotika-assoziierte Kolitis auftritt, 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 sind die Organfunktionen, einschließlich Nieren-, Leber- und hämatopoetische Funktion, regelmäßig zu kontrollieren.

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

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis dem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung anzupassen (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 Abschnitt 4.8 und 4.9).

Während der Behandlung mit Amoxicillin sind bei der Glucose-Bestimmung im Urin stets enzymatische Methoden auf der Basis von Glucoseoxidasen zu verwenden, da es bei nicht-enzymatischen Methoden zu falsch-positiven Ergebnissen kommen kann.

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

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

Dieses Arzneimittel enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und ist bei Patienten mit Phenylketonurie mit Vorsicht anzuwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulantien

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

Methotrexat

Penicilline können die Ausscheidung von Methotrexat vermindern, was zu einer potenziellen Erhöhung der Toxizität führen kann.

Probenecid

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid wird nicht empfohlen. Probenecid vermindert die renale tubuläre Sekretion von Amoxicillin. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid kann zu erhöhten und verlängerten Blutspiegeln von Amoxicillin führen.

Mycophenolat-Mofetil

Bei Patienten, die Mycophenolat-Mofetil erhalten, wurde eine Reduktion der Pre-Dosis-Konzentration des aktiven Metaboliten Mycophenolsäure (MPA) von ungefähr 50% berichtet, nachdem mit der Behandlung mit oralem Amoxicillin und Clavulansäure begonnen wurde. Es kann sein, dass die Veränderung der Pre-Dosis-Höhe nicht genau die Änderungen der gesamten MPA-Exposition darstellt.

Daher ist, ohne klinischen Nachweis einer Transplantat-Fehlfunktion, eine Änderung der Mycophenolat-Mofetil-Dosierung normalerweise nicht notwendig. Dennoch soll eine engmaschige klinische Überwachung während der Kombination und kurz nach Antibiotika-Behandlung durchgeführt werden.

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 ist zu vermeiden, 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 darf 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 angeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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	
Angioödem	nicht bekannt
Anaphylaxie	nicht bekannt
Überempfindlichkeit wie bei Serumkrankheit	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
arzneimittelbedingtes Enterokolitissyndrom	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 Unterhautgewebes⁷	
Hautausschlag	gelegentlich
Pruritus	gelegentlich
Urtikaria	gelegentlich
Erythema multiforme	selten
Stevens-Johnson-Syndrom	nicht bekannt
toxische epidermale Nekrolyse	nicht bekannt
bullöse exfoliative Dermatitis	nicht bekannt
Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	nicht bekannt
akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP) ⁹	nicht bekannt
lineare IgA-Erkrankung	nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
interstitielle Nephritis	nicht bekannt

Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung) ⁸	nicht bekannt
¹ siehe Abschnitt 4.4 ² siehe Abschnitt 4.4 ³ Übelkeit tritt häufiger in Verbindung mit höheren oralen Dosen auf. Das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen kann verringert werden, wenn Xiclav mit einer Mahlzeit eingenommen wird. ⁴ einschließlich pseudomembranöser Kolitis und hämorrhagischer Kolitis (siehe Abschnitt 4.4) ⁵ Bei Patienten, die mit Betalaktam-Antibiotika behandelt wurden, war ein moderater Anstieg von AST und/oder ALT zu beobachten, dessen Bedeutung allerdings unklar ist. ⁶ Diese Ereignisse wurden bei anderen Penicillinen und Cephalosporinen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). ⁷ Wenn eine entzündliche Überempfindlichkeitsreaktion der Haut auftritt, ist die Behandlung zu beenden (siehe Abschnitt 4.4). ⁸ siehe Abschnitt 4.9 ⁹ siehe Abschnitt 4.4 ¹⁰ siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 ¹¹ In sehr seltenen Fällen wurde bei Kindern über oberflächliche Zahnverfärbungen berichtet. 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Therapie

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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 gegen 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 v 12.0)“.

Erreger	S	R
<i>Enterobacterales</i> ¹⁾	$\leq 8 \text{ mg/l}^{2)}$	$> 8 \text{ mg/l}^{2)}$
<i>Enterobacterales</i> (nur unkomplizierte HWI)	$\leq 32 \text{ mg/l}^{2)}$	$> 32 \text{ mg/l}^{2)}$
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i> , und <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ³⁾	$\leq 2 \text{ mg/l}^{3)}$	$> 2 \text{ mg/l}^{3)}$
Koagulase-negative Staphylokokken (außer	$\leq 0,25 \text{ mg/l}^{3)}$	$> 0,25 \text{ mg/l}^{3)}$

<i>Staphylococcus lugdunensis</i> , und <i>Staphylococcus saprophyticus</i>) ³⁾		
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l ²⁾	> 8 mg/l ²⁾
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ⁴⁾	- ⁴⁾	- ⁴⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (i.v.) ⁵⁾	- ⁵⁾	- ⁵⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (oral)	≤ 0,5 ²⁾	> 1 ²⁾
Streptokokken der „Viridans“- Gruppe ⁶⁾	- ⁶⁾	- ⁶⁾
<i>Haemophilus influenzae</i> (i.v.)	≤ 2 mg/l ²⁾	> 2 mg/l ²⁾
<i>Haemophilus influenzae</i> (oral)	≤ 0,001 mg/l ²⁾	> 2 mg/l ²⁾
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l ²⁾	> 1 mg/l ²⁾
Nicht-Spezies bezogene Grenzwerte *	≤ 2 mg/l ²⁾	> 8 mg/l ²⁾

¹⁾ Die Grenzwerte von *Enterobacterales* für Aminopenicilline basieren auf der intravenösen Gabe. Bei oraler Gabe sind die Grenzwerte nur für unkomplizierte Harnwegsinfektionen gültig. Die Grenzwerte für andere Infektionsarten werden zurzeit überprüft.

²⁾ Die angegebenen Grenzwerte gelten für die Amoxicillin-Konzentration. Zum Zwecke von Empfindlichkeitstests wurde die Clavulansäure-Konzentration auf 2 mg/l festgelegt.

³⁾ Die angegebenen Grenzwerte sind Oxacillin-Konzentrationen.

⁴⁾ Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

⁵⁾ Für *Streptococcus pneumoniae* wird das Testergebnis von der Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin abgeleitet.

⁶⁾ Für Penicillin G-sensible Streptokokken der „Viridans“-Gruppe kann das Testergebnis von Penicillin G oder Ampicillin übernommen werden. Für Penicillin G-resistente Streptokokken der „Viridans“-Gruppe wird das Testergebnis von Ampicillin übernommen.

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik (siehe www.nak-deutschland.org)

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.

Üblicherweise empfindliche Erreger

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

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

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

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

Anaerobe Mikroorganismen

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus faecium[§]

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Von Natur aus resistente Organismen

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

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

Andere Mikroorganismen

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

[§] natürliche intermediäre Empfindlichkeit in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Amoxicillin und Clavulansäure sind in wässriger Lösung bei physiologischem pH-Wert vollständig gelöst. Beide Bestandteile werden nach oraler Verabreichung schnell und gut resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Amoxicillin und Clavulansäure liegt nach oraler Verabreichung bei etwa 70%. Die Plasmaprofile der beiden Bestandteile ähneln sich, die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) beträgt in beiden Fällen etwa eine Stunde.

Im Folgenden werden die pharmakokinetischen Ergebnisse aus einer Studie dargestellt, in denen gesunde Probanden im Nüchternzustand Amoxicillin/Clavulansäure (500 mg/125 mg Tabletten dreimal täglich) erhielten.

Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter					
Verabreichte(r) Wirkstoff(e)	Dosis (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max}^* (h)	$AUC_{(0-24h)}$ ($\mu\text{g} \times \text{h/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)
Amoxicillin					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 $\pm 2,26$	1,50 (1,0-2,5)	53,5 $\pm 8,87$	1,15 $\pm 0,20$
Clavulansäure					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 $\pm 0,83$	1,25 (1,0-2,0)	15,72 $\pm 3,86$	0,98 $\pm 0,12$
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 bis 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).

Es wurde gezeigt, dass sowohl Amoxicillin als auch Clavulansäure die Plazentaschranke passieren (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 einzelner Amoxicillin/Clavulansäure 250 mg/125 mg oder 500 mg/125 mg Tabletten unverändert im Urin ausgeschieden. Unterschiedliche Studien zeigten, dass über den Zeitraum von 24 Stunden 50 bis 85% des Amoxicillins und 27 bis 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).

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) soll 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. Da bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion höher ist, ist die Dosis mit Vorsicht zu wählen, und eine Überwachung der Nierenfunktion kann ratsam sein.

Geschlecht

Nach oraler Verabreichung von Amoxicillin/Clavulansäure an gesunde männliche und weibliche Probanden hatte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin oder Clavulansäure.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion müssen mit Vorsicht dosiert werden, und die Leberfunktion ist in regelmäßigen Abständen zu überwachen.

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 Xiclav oder seinen Komponenten durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid
Xanthan-Gummi
Erdbeeraroma
Crospovidon
Aspartam (E 951)
Carmellose-Natrium
Siliciumoxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver: 3 Jahre
Zubereitete Suspension: 7 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Zubereitete Suspension bei Kühlschranktemperatur (2 bis 8°C) lagern.
Pulver: Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche (120 ml) mit Schraubverschluss mit Dichtungsfolie oder Braunglasflasche (120 ml) mit kindersicherem Schraubverschluss mit Dichtungsfolie: 15,8 g Pulver für 100 ml Suspension.

Transparente Dosierspritze aus Polypropylen und Polyethylen mit Markierungen von 0,5 ml bis 5 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

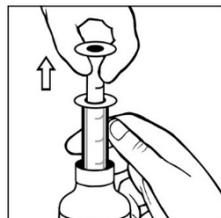
Die Zubereitung der Suspension hat durch den Arzt oder Apotheker zu erfolgen:
Das Pulver in der Flasche ist mit 94 ml Wasser aufzugießen. Die Flasche verschließen und schütteln, bis das Pulver komplett aufgelöst ist. Flasche ruhig stehen lassen, bis sich der Schaum gesetzt hat. Wenn nötig nochmals mit frischem Wasser langsam bis zur Markierung auffüllen.

Die Flasche vor jeder Entnahme gut schütteln!

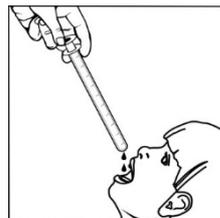
Anleitung zur Anwendung der Dosierspritze:



1. Spritzenkolben vollständig in die Dosierspritze drücken und diese



2. Kolben soweit herausziehen, bis die Markierung in ml der verordneten Dosierung



3. Direkt in den Mund des Patienten oder in ein Glas spritzen.



4. Nach jedem Gebrauch: den Kolben aus der Spritze ziehen und

in die Flasche
einführen.

entspricht. Bei Bedarf
wiederholen.

beide Teile
sorgfältig unter
fließendem Wasser
reinigen. Nach dem
Abtrocknen
Dosierspritze
wieder
zusammenstecken.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-23155

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Juli 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.