

Co-Amoxi-Mepha® Lactab/dispergierbare Tablette

MEPHA PHARMA

AMZV

Zusammensetzung

Wirkstoffe: Amoxicillinum anhydricum ut A. trihydricum, Acidum clavulanicum ut Kalii clavulanas.

Hilfsstoffe

Lactab: Excipients pro compresso obducto.

Dispergierbare Tabletten 625 und 1000: Aspartamum, Aromatica, Excipients pro compresso.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Galenische Form	Amoxi-cillinum anhydricum ut A. trihydricum	Acidum clavulanicum ut Kalii clavulanas	Verhältnis Amoxi-cillin: Clavulan-säure
1 Lactab zu 375 mg (250/125)	250 mg	125 mg	2:1
1 Lactab zu 625 mg (500/125)	500 mg	125 mg	4:1
1 Lactab zu 1 g (875/125)	875 mg	125 mg	7:1
1 dispergierbare Tablette zu 625 mg (500/125)	500 mg	125 mg	4:1
1 dispergierbare Tablette zu 1000 mg (875/125)	875 mg	125 mg	7:1

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Co-Amoxi-Mepha ist indiziert bei grampositiven und gramnegativen bakteriellen Infektionen mit Co-Amoxi-Mepha-empfindlichen Erregern (speziell Keime, die aufgrund ihrer β -Laktamase-Bildung gegen Amoxicillin resistent sind).

ORL-Infektionen

Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis, Otitis media, Sinusitis, hauptsächlich verursacht durch Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis und Streptococcus pyogenes.

Infektionen der unteren Atemwege

Akute Bronchitis mit bakterieller Superinfektion und akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, bakterielle Pneumonie, hauptsächlich verursacht durch Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis.

Harnwegsinfektionen

Akute und chronische Pyelonephritis, Zystitis, Urethritis u.a. verursacht durch Escherichia coli.

GI-Infektionen

Typhus abdominalis, Paratyphus, Shigellose (Bazillenruhr).

Venerische Erkrankungen

Gonorrhö (spezifische Urethritis).

Haut- und Weichteilinfektionen

Hauptsächlich verursacht durch Staphylococcus aureus und Streptococcus pyogenes.

Gynäkologische Infektionen

Salpingitis, Adnexitis, Endometritis, bakterielle Vaginitis.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollen beachtet werden, insbesondere Anwendungsempfehlungen zur Verhinderung der Zunahme der Antibiotikaresistenz.

Dosierung/Anwendung

Die Dosis ist abhängig von Alter, Körpergewicht und Nierenfunktion des Patienten, wie auch vom Schweregrad der Infektion.

Übliche Dosierung

Erwachsene und Kinder über 40 kg

Bei leichten, mittelschweren und schweren Infektionen beträgt die übliche Dosierung 3× 625 mg (500/125) täglich.

In speziellen Fällen (*akute* Sinusitis, ambulant erworbene Pneumonien, akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis, Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen) 2× 1 g (875/125) oder 3× 625 mg (500/125) täglich.

Bei Bedarf können diese Dosierungen verdoppelt werden (bis maximal 3× 1 g [875/125] täglich).

Kinder unter 40 kg

Co-Amoxi-Mepha Lactab und dispergierbare Tabletten sind nicht geeignet zur Behandlung von Infektionen bei Kindern.

Für die Behandlung von Infektionen bei Kindern siehe die Fachinformation für Co-Amoxi-Mepha Suspension.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Niereninsuffizienz

Die Ausscheidung von Amoxicillin und Clavulansäure ist bei Niereninsuffizienz verlangsamt. Co-Amoxi-Mepha soll daher in Abhängigkeit vom Grad der Niereninsuffizienz, ausgedrückt als Kreatinin-Clearance (KrCl), wie folgt dosiert werden:

Erwachsene und Kinder über 40 kg

Kreatinin-Clearance	Leichte, mittelschwere bis schwere Infektionen
10–30 ml/min	625 mg alle 12 Stunden
Weniger als 10 ml/min	625 mg alle 24 Stunden

2× 1 g (875/125) soll Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/Min. nicht verabreicht werden.

Bei einer Kreatinin-Clearance über 30 ml/Min. ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Hämodialyse

Eine zusätzliche Normaldosis während und am Ende der Dialyse (da die Plasmakonzentrationen von Amoxicillin und der Clavulansäure durch Hämodialyse gesenkt werden).

Die 1 g Lactab sollten nur von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von >30 ml/Min. verwendet werden.

Ältere Patienten

Keine Dosisanpassung nötig; Dosis wie für Erwachsene. Wenn eine Niereninsuffizienz vorliegt, sollte die Dosis wie für niereninsuffiziente Erwachsene angepasst werden.

Anwendungsart

Es wird empfohlen, Co-Amoxi-Mepha zu Beginn der Mahlzeiten mit mindestens einem halben Glas Wasser einzunehmen. Damit werden Resorption und gastrointestinale Verträglichkeit optimiert.

Die dispergierbaren Tabletten können als ganze Tablette oder dispergiert eingenommen werden. Um die Tablette zu dispergieren wird sie in ca. ½ Glas Wasser dispergiert (gut verrühren), oder man lässt sie direkt im Mund zerfallen.

Parenterale Therapien können oral weitergeführt werden.

Kontraindikationen

Co-Amoxi-Mepha ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Penicilline und Cephalosporine oder gegen einen Inhaltsstoff von Co-Amoxi-Mepha, wie auch bei Patienten, die während einer früheren Co-Amoxi-Mepha-Therapie einen Ikterus oder hepatische Dysfunktionen entwickelten.

Infektiöse Mononukleose, lymphatische Leukämie: Unter Amoxicillintherapie sind Patienten, die an diesen Krankheiten leiden, besonders zur Exanthembildung prädisponiert.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Bevor eine Therapie mit Co-Amoxi-Mepha begonnen wird, soll nachgefragt werden, ob bereits Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Clavulansäure, Cephalosporine oder andere Allergene festgestellt worden sind.

Notfallmassnahmen für den Fall von anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen sollten vorbereitet sein. Diese Reaktionen erfordern die sofortige Injektion von Adrenalin (cave: Herzrhythmusstörungen). Bei Bedarf kann die Adrenalingabe wiederholt werden. Danach i.v. Applikation von Glukokortikoiden (z.B. 250–1000 mg Prednisolon). Die Glukokortikoidgabe kann bei Bedarf wiederholt werden. Sauerstoff, intravenöse Steroide und Beatmung, einschliesslich einer Intubation, können ebenfalls erforderlich sein. (Bei Kindern ist die Dosierung der Präparate dem Körpergewicht bzw. dem Alter entsprechend anzupassen.) Weitere Therapiemassnahmen wie z.B. intravenöse Gabe von Antihistaminika und Volumensubstitution sind zu erwägen. Eine sorgfältige Überwachung des Patienten ist erforderlich, da die Symptome rezidivieren können.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sind die Dosierungsintervalle entsprechend dem Schweregrad der Funktionsstörung zu verlängern (siehe «Spezielle Dosierungsanweisungen»).

Bei einer Langzeitanwendung kann es zur Proliferation von nichtempfindlichen Keimen kommen. In einem solchen Fall muss eine geeignete Abklärung und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Während einer Langzeittherapie wird die periodische Überprüfung der renalen, hepatischen und hämatopoietischen Funktionen empfohlen.

Bei Patienten unter Amoxicillin-Clavulanat und oralen Antikoagulantien wurde selten über eine abnorme Verlängerung der Prothrombinzeit (erhöhte INR) berichtet. Werden gleichzeitig Antikoagulantien verordnet, sollte deshalb eine angemessene Überwachung vorgenommen werden. Um den gewünschten Grad der Antikoagulation aufrechtzuerhalten, muss die Dosis der oralen Antikoagulantien möglicherweise angepasst werden.

Bei Leberfunktionsstörungen soll Co-Amoxi-Mepha nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei schweren Magen-Darm-Störungen mit Erbrechen und Durchfall ist eine ausreichende Resorption von Co-Amoxi-Mepha nicht mehr gewährleistet. Es sollte dann die parenterale Anwendung in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit verminderter Urinausscheidung wurde sehr selten eine Kristallurie beobachtet, vor allem bei parenteraler Behandlung. Als mögliche Folge des Auftretens einer Kristallbildung kann ein akutes Nierenversagen auftreten. Bei Verabreichung hoher Amoxicillin-Dosen ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und entsprechende Urinausscheidung zu achten, um die Möglichkeit einer Amoxicillin-Kristallurie zu reduzieren. Bei hohen Konzentrationen im Urin kann Amoxicillin bei Raumtemperatur im Blasenkatheter ausfallen. Deshalb sollte der normale Harnabfluss im Katheter regelmässig kontrolliert werden.

Selten ist über pseudomembranöse Colitis berichtet worden. Sollte diese Infektion auftreten, ist das Arzneimittel abzusetzen und sofort eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Da oral verabreichte Antibiotika die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva herabsetzen können, sollten Patientinnen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Co-Amoxi-Mepha zusätzliche empfängnisverhütende Massnahmen zu treffen.

Die dispergierbaren Tabletten enthalten Aspartam und sind daher bei Patienten mit Phenylketonurie mit Vorsicht zu verwenden.

Interaktionen

Probenecid hemmt die renale tubuläre Elimination von Amoxicillin, nicht aber der Clavulansäure. Die gleichzeitige Anwendung mit Co-Amoxi-Mepha kann erhöhte und verlängerte Blutspiegel von Amoxicillin ergeben. Von der gleichzeitigen Anwendung ist abzuraten.

Orale Kontrazeptiva

Während einer Behandlung mit Amoxicillin kann durch die Beeinträchtigung der Darmflora die enterohepatische Zirkulation oraler Kontrazeptiva vermindert oder ganz eliminiert werden. Dadurch wird die Wirksamkeit der Kontrazeptiva herabgesetzt.

Weil Amoxicillin nur auf Bakterien in der Wachstumsphase wirkt, besteht eine Interaktion mit bakteriostatischen Antibiotika.

Es existiert die Möglichkeit einer Interaktion mit Glykosiden (z.B. Digoxin), weil durch Antibiotika eine Schädigung der Darmflora auftreten kann, die bei einigen Patienten zu einer erhöhten Resorption der Glykoside führt.

Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol während der Behandlung mit Amoxicillin kann die Wahrscheinlichkeit allergischer Hautreaktionen erhöhen. Über die Kombination von Co-Amoxi-Mepha mit Allopurinol liegen keine Daten vor.

In der Literatur sind seltene Fälle einer erhöhten International Normalised Ratio (INR) bei Patienten unter Acenocumarol oder Warfarin beschrieben, denen eine Amoxicillin-Therapie verordnet wird. Ist die gleichzeitige Verabreichung notwendig, sollte die Prothrombinzeit oder die International Normalised Ratio beim Hinzufügen oder Absetzen von Amoxicillin sorgfältig überwacht werden.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Reproduktionsstudien bei Tieren (Mäuse und Ratten mit bis zu 10-mal höheren Dosen als beim Menschen) mit oral und parenteral verabreichtem Co-Amoxi-Mepha zeigten keine teratogenen Auswirkungen.

In einer Studie bei Frauen mit vorzeitigem Riss der fötalen Membran wurde berichtet, dass eine prophylaktische Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure mit einem erhöhten Risiko einer nekrotisierenden Enterokolitis bei Neugeborenen verbunden sein kann (Inzidenz nachgewiesener nekrotisierender Enterokolitiden bei Neugeborenen von 1,5% mit Amoxicillin/Clavulansäure-Behandlung versus 0,5% ohne Amoxicillin/Clavulansäure-Behandlung).

Während der Schwangerschaft sollte Co-Amoxi-Mepha deshalb nicht angewendet werden, es sei denn, dies sei eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Da Co-Amoxi-Mepha in Spuren in die Muttermilch übergeht, besteht bei sensiblen Neugeborenen die Möglichkeit einer Überempfindlichkeitsreaktion. Eine Beeinträchtigung der Darmflora von Säuglingen ist theoretisch denkbar, wurde bisher in den empfohlenen Dosierungen nicht festgestellt.

Während der Behandlung mit Co-Amoxi-Mepha sollte deshalb nicht gestillt werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Gewisse, individuell unterschiedliche Arzneimittelreaktionen (vgl. «Unerwünschte Wirkungen») können die Konzentration und Reaktion des Patienten soweit beeinträchtigen, dass die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden kann.

Unerwünschte Wirkungen

Die Häufigkeiten der sehr häufigen bis seltenen unerwünschten Wirkungen wurden dem Datenmaterial klinischer Grossstudien entnommen. Die Häufigkeiten der verbleibenden unerwünschten Reaktionen (d.h. mit einer Inzidenz <1/10'000) stammen vorwiegend aus den Daten der Erfahrungsberichte (Post-Marketing Reports) und beziehen sich daher auf die Meldehäufigkeit und nicht auf die tatsächliche Häufigkeit des Auftretens.

Zur Klassifikation der Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen wurden die folgenden Definitionen verwendet:

«Sehr häufig» (>1/10), «häufig» (>1/100 und <1/10), «gelegentlich» (>1/1000 und <1/100), «selten» (>1/10'000 und <1/1000), «sehr selten» (<1/10'000).

Infektionen und Infestationen

Häufig: Mukokutane Candidiasis.

Störungen des Blut- und Lymphsystems

Selten: Reversible Leukopenie (einschliesslich schwere Neutropenie) und Thrombozytopenie.

Sehr selten: Reversible Agranulozytose und hämolytische Anämie. Verlängerung der Blutungsdauer und Prothrombinzeit (Quick-Wert) (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen»).

Erfahrungsberichte (Post-marketing Data)

Selten: Thrombozytose.

Störungen des Immunsystems

Sehr selten: Angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktion, Serumkrankheit-ähnliches Syndrom, Hypersensitivitätsvaskulitis.

Der anaphylaktische Schock erfordert die sofortige Injektion von Adrenalin (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Daten aus klinischen Studien

Häufig: Reversible Eosinophilie (Hypersensibilitätsreaktion).

Erfahrungsberichte (Post-marketing Data)

Sehr selten: Anaphylaktische Reaktionen (mit Symptomen wie Urtikaria, juckendem Erythem, angioneurotischem Ödem; Abdominalschmerzen, Erbrechen u.a. abdominalen Zeichen; Dyspnoe bei Bronchospasmus oder Larynxödem; Kreislaufsymptome wie Blutdruckabfall bis hin zum anaphylaktischen Schock). Eine Herxheimerreaktion ist bei der Therapie von Typhus, Lues oder Leptospirose möglich. Beim Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden (siehe auch «Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes»).

Störungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen.

Sehr selten: Reversible Hyperaktivität und klonische Krämpfe. Klonische Krämpfe können bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten, die hohe Dosen erhalten, auftreten.

Erfahrungsberichte (Post-marketing Data)

Sehr selten: Erregung, Angst, Schlaflosigkeit, Verwirrung, Verhaltensänderungen, Benommenheit, Dysästhesie.

Gastrointestinale Störungen

Sehr häufig: Durchfall.

Häufig: Übelkeit, Erbrechen.

Bei höherer oraler Dosierung tritt Übelkeit häufiger auf. Falls Magen-Darm-Reaktionen auftreten, können diese durch die Einnahme von Co-Amoxi-Mepha zu Beginn einer Mahlzeit verringert werden.

Gelegentlich: Dyspepsie, Appetitlosigkeit, Magendruck, Flatulenz.

Selten: Glossitis, Stomatitis.

Sehr selten: Durch Antibiotika hervorgerufene Kolitis (einschliesslich pseudomembranöse Kolitis und hämorrhagische Kolitis).

Berichte über oberflächliche Zahnverfärbungen bei Kindern liegen vor, vor allem nach Gebrauch der Suspension. Eine gute Mundhygiene könnte dem Auftreten von Zahnverfärbungen vorbeugen, da diese im Allgemeinen durch Zähneputzen beseitigt werden können.

Schwarze Haarzunge (nur nach Gebrauch der oralen Formen).

Eine Kohortenstudie mit 576 neunjährigen Kindern ergab, dass die Verabreichung von Amoxicillin im Alter von 0–9 Monaten das Risiko für Fluorosis der definitiven maxillären Schneidezähne signifikant erhöht. Die Fluorosis kann sich als weisse Streifung, kosmetisch störende Verfärbung, Schmelzeindellungen und sogar als Zahn deformation manifestieren.

Daten aus klinischen Studien

Sehr häufig: Weiche Stühle.

Häufig: Bauchschmerzen.

Funktionsstörungen der Leber und der Galle

Gelegentlich: Ein mässiger Anstieg des AST- und/oder ALT-Spiegels wurde bei Patienten festgestellt, welche Co-Amoxi-Mepha erhielten.

Vorübergehender Anstieg von Laktat-Dehydrogenasen und alkalischer Phosphatasen.

Selten: Hepatitis und cholestatischer Ikterus.

Das Risiko scheint bei längerer Therapiedauer, Alter ≥ 65 Jahren und bei Männern leicht erhöht. Bei Kindern wurde äusserst selten über solche Nebenwirkungen berichtet. Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen unter Co-Amoxi-Mepha sind ca. 5-mal höher als unter Amoxicillin alleine.

Die Anzeichen und Symptome treten üblicherweise während oder kurz nach der Behandlung auf, können in Einzelfällen aber auch erst einige Wochen nach Ende der Behandlung festzustellen sein und sind üblicherweise reversibel. Ereignisse im Bereich der Leber können schwerwiegend sein und unter äusserst seltenen Umständen sogar zu Todesfällen führen. Diese Fälle traten jedoch fast ausschliesslich bei Patienten mit einer schwerwiegenden Grunderkrankung oder bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten mit einem bekannten Nebenwirkungspotenzial im Bereich der Leber auf.

Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag (in Form von makulopapulösen oder morbiliformen Exanthemen) und Hautrötungen, Pruritus, Urtikaria.

Selten: Erythema multiforme.

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, bullöse exfoliative Dermatitis, akute generalisierte exanthematische Pustulosis (AGEP).

Bei Auftreten einer Dermatitis als Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Behandlung eingestellt werden.

Funktionsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege

Sehr selten: Interstitielle Nephritis, Kristallurie.

Nierenfunktionsstörungen mit Erhöhung der BUN- und Kreatininkonzentration im Serum.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung können gastrointestinale Symptome und eine Störung des Flüssigkeits- und Elektrolyt-Haushaltes auftreten. Sie kann symptomatisch mit Aktivkohle und Flüssigkeitszufuhr behandelt werden.

Co-Amoxi-Mepha kann mittels Hämodialyse aus dem Organismus entfernt werden.

Bei starker Überdosierung von Amoxicillin entstehen, vor allem nach parenteraler Gabe, sehr hohe Harnspiegel.

Es wurde über Amoxicillin-Kristallurie und begleitendem akutem Nierenversagen berichtet (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: J01CR02

Wirkungsmechanismus

Co-Amoxi-Mepha ist ein bakterizides Antibiotikum. Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Aminopenicillin aus der Gruppe der β -Laktamantibiotika und besitzt eine bakterizide Aktivität gegen grampositive und gramnegative Keime. Die bakterizide Wirkung von Amoxicillin beruht auf der Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese durch Blockierung der Transpeptidasen. Amoxicillin ist säurestabil, jedoch empfindlich gegen Penicillinasen.

Clavulansäure ist ein β -Laktam, das eine geringgradige antibakterielle Wirkung gegen einige Keimstämme besitzt. Die Hauptwirkung von Clavulansäure liegt in ihrer enzymhemmenden Aktivität gegen viele Arten von β -Laktamasen. Unter den β -Laktamasen, die von Clavulansäure gehemmt werden, befinden sich diejenigen der Staphylokokken sowie viele chromosomal und Plasmid-vermittelte β -Laktamasen gramnegativer Keime wie *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und anaerober Keime wie *Bacteroides fragilis*. Diese Hemmung schützt Amoxicillin vor der Zerstörung durch β -Laktamasen und erlaubt dadurch dem Amoxicillin, seine antibiotische Wirkung voll zu entfalten.

Durch die Kombination von Amoxicillin und Clavulansäure werden viele Keime empfindlich, die wegen ihrer β -Laktamase-Bildung gegen Amoxicillin resistent wären. Diese synergistische Wirkung zeigt sich bei Clavulansäure-Konzentrationen, welche im Körper nach parenteraler oder oraler Verabreichung erreicht werden.

Pharmakodynamik**Wirkungsspektrum**

		MHK-Wert (mg/l) für Co-Amoxi-Mepha*		
		<0,5	0,51–	4,1–
			4,0	16
Grampositive Aerobier				
Staphylococcus aureus** (Beta)	x	0		
Staphylococcus epidermidis**	x	0		
Streptococcus pyogenes	0			
Streptococcus viridans	0			
Streptococcus pneumoniae	0			
Streptococcus faecalis (Enterococcus)	0			
Listeria monocytogenes	0			
Grampositive Anaerobier				
Clostridium spp.	0			
Peptococcus spp.	0			
Peptostreptococcus	0			
Gramnegative Aerobier				
Neisseria meningitidis	0			
Neisseria gonorrhoeae (Beta)		0		
Moraxella catarrhalis (Beta)	0			
Haemophilus influenzae (Beta)		0		
Escherichia coli (Beta)		x	0	
Salmonella spp.		x	0	
Shigella spp.		x	0	
Klebsiella spp. (Beta)		x	0	
Proteus mirabilis (Beta)	x	0		
Proteus vulgaris (Beta)		x	0	
Helicobacter pylori	0			
Campylobacter jejuni			0	
Yersinia enterocolitica				x
Gramnegative Anaerobier				
Bacteroides fragilis (Beta)	x	0		
Fusobacterium spp.	x	0		

* Wert für Amoxicillin, Verhältnis 2:1.

** Ohne methicillinresistente Staphylokokken.

(Beta) = inkl. β -Laktamase bildende Stämme.

x = 50 % der Stämme empfindlich.

0 = 90 % der Stämme empfindlich.

Resistente Keime

Methicillinresistente Staphylokokken, Pseudomonas aeruginosa, Serratia, Providencia, Morganella morganii, Citrobacter, Enterobacter, Proteus rettgeri, Mykobakterien.

Acinetobacter.

Pharmakokinetik**Absorption**

Amoxicillin und Clavulansäure werden im Darm gut resorbiert. Für eine optimale Resorption wird die Einnahme zu Beginn einer Mahlzeit empfohlen. Die Resorptionskurven der beiden Komponenten sind ähnlich; die maximalen Serumspiegel von Amoxicillin und Clavulansäure werden ca. 1 bis 1½ Stunden nach oraler Einnahme erreicht. Nach Einnahme einer Tablette zu 375 mg (250/125) betragen sie rund 5 mg/l (Amoxicillin) und 3 mg/l (Clavulansäure).

Die total absorbierten Mengen betragen in der Regel 80% für Amoxicillin und 70% für Clavulansäure.

Distribution

Amoxicillin wird zu ca. 18%, Clavulansäure zu ca. 25% an Plasmaproteine gebunden. Die Verteilungsvolumina betragen 22 Liter für Amoxicillin und 16 Liter für Clavulansäure. Da nach oraler Verabreichung von Co-Amoxi-Mepha hohe Serum-Konzentrationen von Amoxicillin und Clavulansäure erreicht werden, kann man mit einer guten Penetration in die Körperflüssigkeiten rechnen.

Therapeutische Konzentrationen beider Wirkstoffe wurden in Abdominalgewebe, Gallenblase, Haut, Fett- und Muskelgewebe und in den folgenden Körperflüssigkeiten gefunden: Synovial-, Peritoneal- und Pleuralflüssigkeit, Galle, Sputum, Eiter.

Beide Wirkstoffe diffundieren durch die Plazentarschranke; Reproduktionsstudien am Tier zeigten keine nachteilige Wirkung; eine beschränkte klinische Erfahrung liegt beim Menschen vor.

Die Konzentrationen von Amoxicillin in der Muttermilch sind gering. Spuren von Clavulansäure wurden ebenfalls in der Muttermilch gefunden. Mit der Ausnahme des Risikos einer Überempfindlichkeitsreaktion, die mit dieser Ausscheidung verbunden ist, sind keine schädlichen Wirkungen für den Säugling bekannt.

Metabolismus

Amoxicillin wird zu 10–25% in die entsprechende inaktive Penicilloinsäure, die renal ausgeschieden wird, metabolisiert. Clavulansäure wird zu 35–60% in inaktive Metaboliten umgewandelt.

Elimination

Amoxicillin und Clavulansäure werden vorwiegend renal ausgeschieden. Nach oraler Einnahme werden innerhalb von 6 Stunden etwa 60–70% des verabreichten Amoxicillins und 40–65% der Clavulansäure unverändert in aktiver Form im Urin ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeiten von Amoxicillin und Clavulansäure betragen bei normaler Nierenfunktion ca. 1–1½ Stunden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Bei Niereninsuffizienz verzögert sich die renale Elimination beider Wirkstoffe; die Dosis muss entsprechend angepasst werden. Plasmakonzentrationen beider Wirkstoffe werden durch Hämodialyse stark gesenkt.

Präklinische Daten

Die Verabreichung von Amoxicillin und Clavulanat in Kombination (2:1) oder Clavulanat allein zeigte weder bei Ratten noch bei Mäusen eine Wirkung in der F0-Generation bezüglich des Paarungsverhaltens, der Fruchtbarkeit, der Trächtigkeit (einschliesslich embryonale und fötale Entwicklung) oder des Geburtsvorgangs. Ausserdem wurden keine nachteiligen Effekte auf die embryonal-fötale Entwicklung und keine negative Beeinträchtigung der Lebensfähigkeit, des Wachstums, der Entwicklung, des Verhaltens oder der reproduktiven Funktion der F1-Nachkommenschaft festgestellt.

Kalium-Clavulanat wurde bei alleiniger Gabe und in Kombination mit Amoxicillin (1:2 oder 1:4) in einer umfangreichen Reihe von Genotoxizitätstests unter *In-vitro*- und *In-vivo*-Bedingungen geprüft, mit denen sehr unterschiedliche Endpunkte erfasst werden konnten. Die dabei erhaltenen Ergebnisse führen zu der Schlussfolgerung, dass die Verabreichung von Amoxicillin oder Clavulanat keine genotoxischen Gefahren in sich birgt.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Möglicherweise verfälschte Ergebnisse der Östriolbestimmung bei Schwangeren.

Durch die hohe Konzentration von Amoxicillin im Urin kann die Glucose-Bestimmung mit chemischen Methoden (Benedict- oder Fehling-Lösung sowie mit Clinitest) beeinflusst werden (falsch positive Resultate). Deshalb wird empfohlen, die Glucose-Bestimmung mit enzymatischen (Glucose-Oxidase) Methoden (Dextrostix, Diastix oder Clinistix) durchzuführen.

Der direkte Coombs-Test kann positiv ausfallen, ohne dass jedoch eine Hämolyse auftritt.

Bei der Aminosäure-Chromatographie des Urins können Amoxicillin oder seine Abbauprodukte Ninhydrin-positive Flecken ergeben.

Mögliche Interferenzen bei den Urin- und Serum-Gesamteiweissbestimmungen mittels Farbreaktion (Ninhydrin-Reaktion nach Ehrlich).

Mögliche falsch positive Farbreaktion bei den Glykosuriebestimmungen.

Falsch erhöhte Serum-Harnsäurekonzentrationen können sich ergeben, wenn die Kupfer-Chelat-Methode verwendet wird. Die Wolfrumphosphat- und Urikase-Methode zur Harnsäurebestimmung werden durch Amoxicillin nicht beeinflusst.

Haltbarkeit

Co-Amoxi-Mepha darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Das Arzneimittel ist in der Originalpackung bei Raumtemperatur (15–25 °C) zu lagern.

Arzneimittel sollten für Kinder unerreichbar aufbewahrt werden.

Zulassungsnummer

53981, 53995, 55730, 57338, 57339 (Swissmedic).

Zulassungsinhaber

Mepha Pharma AG, Aesch/BL.

Stand der Information

Oktober 2009.

Co-Amoxi-Mepha® Suspension

MEPHA PHARMA

AMZV**Zusammensetzung**

Wirkstoffe: Amoxicillinum anhydricum ut A. trihydricum, Acidum clavulanicum ut Kalii clavulanas.

Hilfsstoffe**Suspension 156,25**

Conserv: Natrii benzoas (E 211), Saccharinum natricum, Aromatica, Excipiens ad pulverem.

Suspension 312,5

Conserv: Natrii benzoas (E 211), Saccharinum natricum, Aromatica: Vanillinum et alia, Excipiens ad pulverem.

Suspension 457

Saccharinum natricum, Aromatica: Bergamottae aetheroleum, Vanillinum et alia, Excipiens ad pulverem.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**5 ml zubereitete Suspension 156,25**

Amoxicillinum anhydricum ut A. trihydricum 125 mg, Acidum clavulanicum (ut Kalii clavulanas) 31,25 mg.

Verhältnis Amoxicillin/Clavulansäure: 4:1.

5 ml zubereitete Suspension 312,5

Amoxicillinum anhydricum ut A. trihydricum 250 mg, Acidum clavulanicum (ut Kalii clavulanas) 62,5 mg.

Verhältnis Amoxicillin/Clavulansäure: 4:1.

5 ml zubereitete Suspension 457

Amoxicillinum anhydricum ut A. trihydricum 400 mg, Acidum clavulanicum (ut Kalii clavulanas) 57 mg.

Verhältnis Amoxicillin/Clavulansäure: 7:1.

Galenische Form	Amoxi-cillinum anhydricum ut A. trihydricum	Acidum clavulanicum ut Kalii clavulanas	Verhältnis Amoxi-cillin: Clavulansäure
5 ml Suspension Co-Amoxi-Mepha 156,25 mg (125/31,25)	125 mg	31,25 mg	4:1
5 ml Suspension Co-Amoxi-Mepha 312,5 mg (250/62,5)	250 mg	62,5 mg	4:1
5 ml Suspension Co-Amoxi-Mepha 457 mg (400/57)	400 mg	57 mg	7:1

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Co-Amoxi-Mepha ist indiziert bei grampositiven und gramnegativen bakteriellen Infektionen mit Co-Amoxi-Mepha-empfindlichen Erregern (speziell Keime, die aufgrund ihrer β -Laktamase-Bildung gegen Amoxicillin resistent sind).

Co-Amoxi-Mepha 156,25 und 312,5 Suspension**ORL-Infektionen**

Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis, Otitis media, Sinusitis hauptsächlich verursacht durch Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis und Streptococcus pyogenes.

Infektionen der unteren Atemwege

Akute Bronchitis mit bakterieller Superinfektion und akute Exazerbation der chronischen Bronchitis, bakterielle Pneumonie hauptsächlich verursacht durch Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis.

Harnwegsinfektionen

Akute und chronische Pyelonephritis, Zystitis, Urethritis u.a. verursacht durch Escherichia coli.

GI-Infektionen

Typhus abdominalis, Paratyphus, Shigellose (Bazillenruhr).

Venerische Erkrankungen

Gonorrhö (spezifische Urethritis).

Haut- und Weichteilinfektionen

Hauptsächlich verursacht durch Staphylococcus aureus und Streptococcus pyogenes.

Gynäkologische Infektionen

Salpingitis, Adnexitis, Endometritis, bakterielle Vaginitis.

Co-Amoxi-Mepha 457 Suspension

Tonsillitis.

Infektionen der unteren Luftwege.

Otitis media.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollen beachtet werden, insbesondere Anwendungsempfehlungen zur Verhinderung der Zunahme der Antibiotikaresistenz.

Dosierung/Anwendung

Die Dosierung ist abhängig von Alter, Körpergewicht und Nierenfunktion des Patienten wie auch vom Schweregrad der Infektion.

*Übliche Dosierung**Erwachsene und Kinder über 40 kg*

Für die Behandlung von Infektionen bei Erwachsenen und Kindern über 40 kg siehe Fachinformation für Co-Amoxi-Mepha Lactab.

*Kinder bis 40 kg**Allgemeine Dosierungsrichtlinien*

Die allgemeinen Dosierungsrichtlinien pro kg und Tag (siehe unten) sind zu beachten. Die Co-Amoxi-Mepha-Formen 156,25 und 312,5 müssen immer 3× täglich, Co-Amoxi-Mepha 457 darf nur 2× täglich eingenommen werden.

Co-Amoxi-Mepha Suspension 156,25 und 312,5

Die Tagesdosis ist in 3 Einzeldosen zu unterteilen.

Alter	Tagesdosis
Unter 2 J.	25–50 mg/kg/Tag (entspricht 20 mg AMX/ 5 mg CLV bis 40 mg AMX/10 mg CLV)
Über 2 J.	Leichte bis mittelschwere Infektionen: 25–37,5 mg/kg/Tag (entspricht 20 mg AMX/5 mg CLV bis 30 mg/7,5 mg Schwere Infektionen: 50–75 mg/kg/Tag (entspricht 40 mg AMX/ 10 mg CLV bis 60 mg/15 mg)

Co-Amoxi-Mepha Suspension 457

Die Tagesdosis ist in 2 Einzeldosen zu unterteilen.

Co-Amoxi-Mepha 457 soll nur bei den hier angegebenen Infektionen angewendet werden. Für andere Indikationen sollte Co-Amoxi-Mepha 156,25 oder 312,5 in Betracht gezogen werden.

Alter	Tagesdosis
Unter 2 J.	Akute Otitis media: 29–51 mg/kg/Tag (25,4 mg AMX/3,6 mg CLV bis 44,6 mg/6,4 mg)
Über 2 J.	Tonsillitis und leichte bis mittelschwere Infektionen der unteren Luftwege: 29–51 mg/kg/Tag (25,4 mg AMX/3,6 mg CLV bis 44,6 mg/6,4 mg) Otitis media: 51–80 mg/kg/Tag (44,6 mg AMX/6,4 mg CLV bis 70 mg/10 mg)

Dosierungsempfehlungen

Für die Behandlung von Infektionen bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten, wird auf die Fachinformation Co-Amoxi-Mepha i.v. verwiesen.

*Co-Amoxi-Mepha Suspension 156,25 und 312,5**Leichte bis mittelschwere Infektionen*

Gewicht	ca. Alter	Galenische Form	Dosierung
5–9 kg	3–12 Monate	Co-Amoxi-Mepha 156,25 mg/5 ml (125/31,25), Suspension	3× täglich 2,5 ml
10–19 kg	1–5 Jahre	Co-Amoxi-Mepha 156,25 mg/5 ml (125/31,25), Suspension	3× täglich 5 ml
20–39 kg	5–12 Jahre	Co-Amoxi-Mepha 312,5 mg/5 ml (250/62,5), Suspension	3× täglich 5 ml
>40 kg	>12 Jahre	Lactab	vgl. Fachinformation Co-Amoxi-

Gewicht	ca. Alter	Galenische Form	Dosierung
			Mepha-Lactab
<i>Schwere Infektionen</i>			
Gewicht	ca. Alter	Galenische Form	Dosierung
5-9 kg	3-12 Monate	Co-Amoxi-Mepha 156,25 mg/5 ml (125/31,25), Suspension	3× täglich 2,5 ml
10-12 kg	1-2 Jahre	Co-Amoxi-Mepha 156,25 mg/5 ml (125/31,25), Suspension	3× täglich 5 ml
13-24 kg	2-7 Jahre	Co-Amoxi-Mepha 312,5 mg/5 ml (250/62,5), Suspension	3× täglich 5 ml
25-39 kg	7-12 Jahre	Co-Amoxi-Mepha 312,5 mg/5 ml (250/62,5), Suspension	3× täglich 10 ml
>40 kg	>12 Jahre	Lactab	vgl. Fachinformation Co-Amoxi-Mepha-Lactab

Co-Amoxi-Mepha 457 Suspension

Co-Amoxi-Mepha 457 mg (400/57) Suspension wird für bestimmte Infektionen bei Kindern ab 2 Monaten eingesetzt (siehe «Allgemeine Dosierungsrichtlinien»).

Die Packungen zu 35 ml und 70 ml Suspension enthalten eine Dosierspritze, graduert in 0,5 ml-Schritten bis 5 ml. Die Packung zu 140 ml enthält einen Messlöffel, mit den folgenden Graduierungen: 2,5 und 5 ml.

Tonsillitis und leichte bis mittelschwere Infektionen der unteren Luftwege

Gewicht	ca. Alter	Dosierung
		Co-Amoxi-Mepha 457 mg/5 ml (400/57) Suspension
13-15 kg	2-3 Jahre	2× täglich 2,5 ml
16-18 kg	3-5 Jahre	2× täglich 3 ml
19-21 kg	5-6 Jahre	2× täglich 3,5 ml
22-30 kg	6-10 Jahre	2× täglich 5 ml
31-40 kg	10-12 Jahre	2× täglich 7,5 ml

Akute Otitis media

Gewicht	ca. Alter	Dosierung
		Co-Amoxi-Mepha 457 mg/5 ml (400/57) Suspension
4-6 kg	2-6 Monate	2× täglich 1 ml
7-9 kg	6-12 Monate	2× täglich 1,5 ml
10-12 kg	1-2 Jahre	2× täglich 2 ml
13-17 kg	2-4 Jahre	2× täglich 5 ml
18-26 kg	4-8 Jahre	2× täglich 7,5 ml
27-35 kg	8-10 Jahre	2× täglich 10 ml
36-40 kg	10-12 Jahre	2× täglich 12,5 ml

*Spezielle Dosierungsanweisungen**Niereninsuffizienz*

(Zur Behandlung von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/Min. soll nur Co-Amoxi-Mepha 156,25 resp. 312,5, nicht Co-Amoxi-Mepha 457 verwendet werden.)

Kinder bis 40 kg

Kreatinin-Clearance	Dosierung
10-30 ml/Min.	15/3,75 mg/kg Co-Amoxi-Mepha 156,25 oder 312,5 alle 12 Stunden (maximal 500/125 mg alle 12 Stunden)
Weniger als 10 ml/Min.	15/3,75 mg/kg Co-Amoxi-Mepha 156,25 oder 312,5 alle 24 Stunden (maximal 500/125 mg alle 24 Stunden)

Kreatinin-Clearance	Dosierung
	500/125 mg alle 24 Stunden)
Hämodialyse	15/3,75 mg/kg Co-Amoxi-Mepha 156,25 oder 312,5 alle 24 Stunden plus zusätzlich je eine Dosis während und am Schluss der Dialyse

Co-Amoxi-Mepha 457 Suspension soll Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/Min nicht verabreicht werden. Bei einer Kreatinin-Clearance über 30 ml/Min. ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Anwendungsart

Die Einnahme von Co-Amoxi-Mepha erfolgt mit Vorteil zu Beginn einer Mahlzeit; damit werden Resorption und gastrointestinale Verträglichkeit optimiert.

Die Dosis ist abhängig von Alter, Körpergewicht und Nierenfunktion des Patienten, wie auch vom Schweregrad der Infektion. Parenterale Therapien können oral weitergeführt werden.

Kontraindikationen

Co-Amoxi-Mepha ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Penicilline und Cephalosporine oder gegen einen Inhaltsstoff von Co-Amoxi-Mepha, wie auch bei Patienten, die während einer früheren Co-Amoxi-Mepha-Therapie einen Ikterus oder hepatische Dysfunktionen entwickelten.

Infektiöse Mononukleose, lymphatische Leukämie: Unter Amoxicillin-Therapie sind Patienten, die an diesen Krankheiten leiden, besonders zur Exanthembildung prädisponiert.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/Min.) soll Co-Amoxi-Mepha 457 nicht verabreicht werden (siehe «Spezielle Dosierungsanweisungen»).

Bevor eine Therapie mit Co-Amoxi-Mepha begonnen wird, soll nachgefragt werden, ob bereits Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Clavulansäure, Cephalosporine oder andere Allergene festgestellt worden sind.

Notfallmassnahmen für den Fall von anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen sollten vorbereitet sein. Diese Reaktionen erfordern die sofortige Injektion von Adrenalin (cave: Herzrhythmusstörungen). Bei Bedarf kann die Adrenalingabe wiederholt werden. Danach i.v. Applikation von Glukokortikoiden (z.B. 250–1000 mg Prednisolon). Die Glukokortikoidgabe kann bei Bedarf wiederholt werden. Sauerstoff, intravenöse Steroide und Beatmung, einschliesslich einer Intubation, können ebenfalls erforderlich sein. Bei Kindern ist die Dosierung der Präparate dem Körpergewicht bzw. dem Alter entsprechend anzupassen. Weitere Therapiemassnahmen wie z.B. intravenöse Gabe von Antihistaminika und Volumensubstitution sind zu erwägen. Eine sorgfältige Überwachung des Patienten ist erforderlich, da die Symptome rezidivieren können.

Bei einer Langzeitanwendung kann es zur Proliferation von nichtempfindlichen Keimen kommen. In einem solchen Fall muss eine geeignete Abklärung und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Während einer Langzeittherapie wird die periodische Überprüfung der renalen, hepatischen und hämatopoietischen Funktionen empfohlen.

Bei Patienten unter Amoxicillin-Clavulanat und oralen Antikoagulantien wurde selten über eine abnorme Verlängerung der Prothrombinzeit (erhöhte INR) berichtet. Werden gleichzeitig Antikoagulantien verordnet, sollte deshalb eine angemessene Überwachung vorgenommen werden. Um den gewünschten Grad der Antikoagulation aufrechtzuerhalten, muss die Dosis der oralen Antikoagulantien möglicherweise angepasst werden.

Bei Leberfunktionsstörungen soll Co-Amoxi-Mepha nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei schweren Magen-Darm-Störungen mit Erbrechen und Durchfall ist eine ausreichende Resorption von Co-Amoxi-Mepha nicht mehr gewährleistet. Es sollte dann eine parenterale Anwendung in Erwägung gezogen werden.

Co-Amoxi-Mepha 156,25 und 312,5 Suspension enthalten Natriumbenzoat, welches ein mildes Reizmittel für Haut, Augen und Schleimhäute darstellt. Das Risiko für Gelbsucht bei Neugeborenen kann erhöht sein.

Bei Patienten mit verminderter Urinausscheidung wurde selten eine Kristallurie beobachtet, vor allem bei parenteraler Behandlung. Als mögliche Folge des Auftretens einer Kristallbildung kann ein akutes Nierenversagen auftreten. Bei Verabreichung hoher Amoxicillin-Dosen ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und entsprechende Urinausscheidung zu achten, um die Möglichkeit einer Amoxicillin-Kristallurie zu reduzieren. Bei hohen Konzentrationen im Urin kann Amoxicillin bei Raumtemperatur im Blasen-katheter ausfallen. Deshalb sollte der normale Harnabfluss im Katheter regelmässig kontrolliert werden.

Selten ist über pseudomembranöse Colitis berichtet worden. Sollte diese Infektion auftreten, ist das Arzneimittel abzusetzen und sofort eine geeignete Behandlung einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Interaktionen

Probenecid hemmt die renale tubuläre Elimination von Amoxicillin, nicht aber der Clavulansäure. Die gleichzeitige Anwendung mit Co-Amoxi-Mepha kann erhöhte und verlängerte Blutspiegel von Amoxicillin ergeben. Von der gleichzeitigen Anwendung ist abzuraten.

Orale Kontrazeptiva

Während der Behandlung mit Amoxicillin kann durch die Beeinträchtigung der Darmflora die enterohepatische Zirkulation oraler Kontrazeptiva verhindert oder ganz eliminiert werden. Dadurch wird die Wirksamkeit der Kontrazeptiva herabgesetzt.

Weil Amoxicillin nur auf Bakterien in der Wachstumsphase wirkt, besteht eine Interaktion mit bakteriostatischen Antibiotika.

Es existiert die Möglichkeit einer Interaktion mit Glykosiden (z.B. Digoxin), weil durch Antibiotika eine Schädigung der Darmflora auftreten kann, die bei einigen Patienten zu einer erhöhten Resorption der Glykoside führt.

Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol während der Behandlung mit Amoxicillin kann die Wahrscheinlichkeit allergischer Hautreaktionen erhöhen. Über die Kombination von Co-Amoxi-Mepha mit Allopurinol liegen keine Daten vor.

In der Literatur sind seltene Fälle einer erhöhten International Normalised Ration (INR) bei Patienten unter Acenocumarol oder Warfarin beschrieben, denen eine Amoxicillin-Therapie verordnet wird. Ist die gleichzeitige Verabreichung notwendig, sollte die Prothrombinzeit oder die International Normalised Ratio beim Hinzufügen oder Absetzen von Amoxicillin sorgfältig überwacht werden.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Reproduktionsstudien bei Tieren (Mäuse und Ratten mit bis zu 10mal höheren Dosen als beim Menschen) mit oral und parenteral verabreichtem Co-Amoxi-Mepha zeigten keine teratogenen Auswirkungen.

In einer Studie bei Frauen mit vorzeitigem Riss der fötalen Membran wurde berichtet, dass eine prophylaktische Behandlung mit Co-Amoxi-Mepha mit einem erhöhten Risiko einer nekrotisierenden Enterokolitis bei Neugeborenen verbunden sein kann (Inzidenz nachgewiesener nekrotisierender Enterokolitiden bei Neugeborenen von 1,5% mit Co-Amoxi-Mepha-Behandlung versus 0,5% ohne Co-Amoxi-Mepha-Behandlung).

Während der Schwangerschaft sollte Co-Amoxi-Mepha deshalb nicht angewendet werden, es sei denn, dies sei eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Da Co-Amoxi-Mepha in Spuren in die Muttermilch übergeht, besteht bei sensiblen Neugeborenen die Möglichkeit einer Überempfindlichkeitsreaktion. Eine Beeinträchtigung der Darmflora von Säuglingen ist theoretisch denkbar, wurde bisher in den empfohlenen Dosierungen nicht festgestellt.

Während der Behandlung mit Co-Amoxi-Mepha sollte deshalb nicht gestillt werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Gewisse, individuell unterschiedliche Arzneimittelreaktionen (vgl. «Unerwünschte Wirkungen») können die Konzentration und Reaktion des Patienten so weit beeinträchtigen, dass die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden kann.

Unerwünschte Wirkungen

Die Häufigkeiten der sehr häufigen bis seltenen unerwünschten Wirkungen wurden dem Datenmaterial klinischer Grossstudien entnommen. Die Häufigkeiten der verbleibenden unerwünschten Reaktionen (d.h. mit einer Inzidenz $<1/10'000$) stammen vorwiegend aus den Daten der Erfahrungsberichte (Post-Marketing Reports) und beziehen sich daher auf die Meldehäufigkeit und nicht auf die tatsächliche Häufigkeit des Auftretens.

Zur Klassifikation der Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen wurden die folgenden Definitionen verwendet:

Sehr häufig ($>1/10$); häufig ($>1/100$ und $<1/10$); gelegentlich ($>1/1'000$ und $<1/100$); selten ($>1/10'000$ und $<1/1'000$); sehr selten ($<1/10'000$).

Infektions- und Infestationskrankheiten

Häufig: mukokutane Candidiasis.

Störungen des Blut- und Lymphsystems

Selten: reversible Leukopenie (einschliesslich schwere Neutropenie) und Thrombozytopenie.

Sehr selten: reversible Agranulozytose und hämolytische Anämie. Verlängerung der Blutungsdauer und Prothrombinzeit (Quick-Wert) (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen»).

Erfahrungsberichte (Post-Marketing Data)

Selten: Thrombozytose.

Störungen des Immunsystems

Sehr selten: angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktion. Serumkrankheit-ähnliches Syndrom, Hypersensitivitätsvaskulitis.

Der anaphylaktische Schock erfordert die sofortige Injektion von Adrenalin (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Daten aus klinischen Studien

Häufig: reversible Eosinophilie (Hypersensibilitätsreaktion).

Erfahrungsberichte (Post-Marketing Data)

Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen (mit Symptomen wie Urtikaria, juckendem Erythem, angioneurotischem Ödem; Abdominalschmerzen, Erbrechen u.a. abdominalen Zeichen; Dyspnoe bei Bronchospasmus oder Larynxödem; Kreislaufsymptome wie Blutdruckabfall bis hin zum anaphylaktischen Schock). Eine Herxheimerreaktion ist bei der Therapie von Typhus, Lues oder Leptospirose möglich. Beim Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden (siehe auch «Funktionsstörung der Haut und des Unterhautzellgewebes»).

Störungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen.

Sehr selten: reversible Hyperaktivität und klonische Krämpfe. Klonische Krämpfe können bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten, die hohe Dosen erhalten, auftreten.

Erfahrungsberichte (Post-Marketing Data)

Sehr selten: Erregung, Angst, Schlaflosigkeit, Verwirrung, Verhaltensänderungen, Benommenheit, Dysästhesie.

Gastrointestinale Störungen

Sehr häufig: Durchfall.

Häufig: Übelkeit, Erbrechen.

Bei höherer oraler Dosierung tritt Übelkeit häufiger auf. Falls Magen-Darm-Reaktionen auftreten, können diese durch die Einnahme von Co-Amoxi-Mepha zu Beginn einer Mahlzeit verringert werden.

Gelegentlich: Dyspepsie, Appetitlosigkeit, Magendruck, Flatulenz.

Selten: Glossitis, Stomatitis.

Sehr selten: durch Antibiotika hervorgerufene Kolitis (einschliesslich pseudomembranöse Kolitis und hämorrhagische Kolitis).

Berichte über oberflächliche Zahnverfärbungen bei Kindern liegen vor, nach Gebrauch der Suspension. Eine gute Mundhygiene könnte dem Auftreten von Zahnverfärbungen vorbeugen, da diese im Allgemeinen durch Zähneputzen beseitigt werden können.

Schwarze Haarzunge (nur nach Gebrauch der oralen Formen).

Eine Kohortenstudie mit 576 neunjährigen Kindern ergab, dass die Verabreichung von Amoxicillin im Alter von 0–9 Monaten das Risiko für Fluorosis der definitiven maxillären Schneidezähne signifikant erhöht. Die Fluorosis kann sich als weisse Streifung, kosmetisch störende Verfärbung, Schmelzeindellungen und sogar als Zahndeformation manifestieren.

Daten aus klinischen Studien

Sehr häufig: weiche Stühle.

Häufig: Bauchschmerzen.

Funktionsstörungen der Leber und der Galle

Gelegentlich: ein mässiger Anstieg des AST- und/oder ALT-Spiegels wurde bei Patienten festgestellt, welche Co-Amoxi-Mepha erhielten.

Vorübergehender Anstieg von Laktat-Dehydrogenasen und alkalischen Phosphatasen.

Selten: Hepatitis und cholestatischer Ikterus.

Das Risiko scheint bei längerer Therapiedauer, Alter ≥ 65 Jahren und bei Männern leicht erhöht. Bei Kindern wurde äusserst selten über solche Nebenwirkungen berichtet. Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen unter Co-Amoxi-Mepha sind ca. 5 mal höher als unter Amoxicillin alleine.

Die Anzeichen und Symptome treten üblicherweise während oder kurz nach der Behandlung auf, können in Einzelfällen aber auch erst einige Wochen nach Ende der Behandlung festzustellen sein und sind üblicherweise reversibel. Ereignisse im Bereich der Leber können schwerwiegend sein und unter äusserst seltenen Umständen sogar zu Todesfällen führen. Diese Fälle traten jedoch fast ausschliesslich bei Patienten mit einer schwerwiegenden Grunderkrankung oder bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln mit einem bekannten Nebenwirkungspotenzial im Bereich der Leber auf.

Funktionsstörungen der Haut und Unterhautgewebe

Gelegentlich: Hautausschlag (in Form von makulopapulösen oder morbiliformem Exanthenen) und Hautrötungen, Pruritus, Urticaria.

Selten: Erythema multiforme.

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, bullöse exfoliative Dermatitis, akute generalisierte exanthematische Pustulosis (AGEP).

Bei Auftreten einer Dermatitis als Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Behandlung eingestellt werden.

Funktionsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege

Sehr selten: interstitielle Nephritis, Kristallurie.

Nierenfunktionsstörungen mit Erhöhung der BUN- und Kreatininkonzentration im Serum.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung können gastrointestinale Symptome und eine Störung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts auftreten. Sie kann symptomatisch mit Aktivkohle und Flüssigkeitszufuhr behandelt werden.

Co-Amoxi-Mepha kann mittels Hämodialyse aus dem Organismus entfernt werden.

Bei starker Überdosierung von Amoxicillin entstehen, vor allem nach parenteraler Gabe, sehr hohe Harnspiegel.

Es wurde über Amoxicillin-Kristallurie mit begleitendem akutem Nierenversagen berichtet (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: J01CR02

Wirkungsmechanismus

Co-Amoxi-Mepha ist ein bakterizides Antibiotikum. Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Aminopenicillin aus der Gruppe der β -Laktam-Antibiotika und besitzt eine bakterizide Aktivität gegen grampositive und gramnegative Keime. Die bakterizide Wirkung von Amoxicillin beruht auf der Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese durch Blockierung der Transpeptidasen. Amoxicillin ist säurestabil, jedoch empfindlich gegen Penicillinasen.

Clavulansäure ist ein β -Laktam, der eine geringgradige antibakterielle Wirkung gegen einige Keimstämme besitzt. Die Hauptwirkung von Clavulansäure liegt in ihrer enzymhemmenden Aktivität gegen viele Arten von β -Laktamasen. Unter den β -Laktamasen, die von Clavulansäure gehemmt werden, befinden sich diejenigen der Staphylokokken sowie viele chromosomal und Plasmid-vermittelte β -Laktamasen gramnegativer Keime wie *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und anaerober Keime wie *Bacteroides fragilis*. Diese Hemmung schützt Amoxicillin vor der Zerstörung durch β -Laktamasen und erlaubt dadurch dem Amoxicillin, seine antibiotische Wirkung voll zu entfalten.

Durch die Kombination von Amoxicillin und Clavulansäure werden viele Keime empfindlich, die wegen ihrer β -Laktamase-Bildung gegen Amoxicillin resistent wären. Diese synergistische Wirkung zeigt sich bei Clavulansäure-Konzentrationen, welche im Körper nach parenteraler oder oraler Verabreichung erreicht werden.

Pharmakodynamik

Wirkungsspektrum

	MHK-Wert (mg/l) für Co-Amoxi-Mepha*
	<0,5 0,51– 4,1–
	4,0 16
Grampositive Aerobier	
Staphylococcus aureus** (beta) x	0

		MHK-Wert (mg/l) für Co-Amoxi-Mepha*	
		<0,5	0,51–4,1–
		4,0	16
Staphylococcus epidermidis**	x	0	
Streptococcus pyogenes	0		
Streptococcus viridans	0		
Streptococcus pneumoniae	0		
Streptococcus faecalis (Enterococcus)	0		
Listeria monocytogenes	0		
Grampositive Anaerobier			
Clostridium spp.	0		
Peptococcus spp.	0		
Peptostreptococcus	0		
Gramnegative Aerobier			
Neisseria meningitidis	0		
Neisseria gonorrhoeae (beta)		0	
Moraxella catarrhalis (beta)	0		
Haemophilus influenzae (beta)		0	
Escherichia coli (beta)		x	0
Salmonella spp.		x	0
Shigella spp.		x	0
Klebsiella spp. (beta)		x	0
Proteus mirabilis (beta)	x	0	
Proteus vulgaris (beta)		x	0
Helicobacter pylori (beta)	0		
Campylobacter jejuni			0
Yersinia enterocolitica			x
Gramnegative Anaerobier			
Bacteroides fragilis (beta)	x	0	
Fusobacterium spp.	x	0	

* Wert für Amoxicillin, Verhältnis 2:1

** Ohne methicillinresistente Staphylokokken.

(beta) = inkl. β -Laktamase bildende Stämme.

X = 50% der Stämme empfindlich.

0 = 90% der Stämme empfindlich.

Resistente Keime

Methicillinresistente Staphylokokken, Pseudomonas aeruginosa, Serratia, Providencia, Morganella morganii, Citrobacter, Enterobacter, Proteus rettgeri, Mykobakterien, Acinetobacter.

Pharmakokinetik

Absorption

Amoxicillin und Clavulansäure werden im Darm gut resorbiert. Für eine optimale Resorption wird die Einnahme zu Beginn einer Mahlzeit empfohlen. Die Resorptionskurven der beiden Komponenten sind ähnlich; die maximalen Serumspiegel von Amoxicillin und Clavulansäure werden ca. 1 bis 1½ Stunden nach oraler Einnahme erreicht. Nach Einnahme einer Tablette zu 375 mg (250/125) betragen sie rund 5 mg/l (Amoxicillin) und 3 mg/l (Clavulansäure).

Die total absorbierten Mengen betragen in der Regel 80% für Amoxicillin und 70% für Clavulansäure.

Distribution

Amoxicillin wird zu ca. 18%, Clavulansäure zu ca. 25% an Plasmaproteine gebunden. Die Verteilungsvolumina betragen 22 Liter für Amoxicillin und 16 Liter für Clavulansäure.

Da nach oraler Verabreichung von Co-Amoxi-Mepha hohe Serumkonzentrationen von Amoxicillin und Clavulansäure erreicht werden, kann man mit einer guten Penetration in die Körperflüssigkeiten rechnen.

Therapeutische Konzentrationen beider Wirkstoffe wurden in Abdominalgewebe, Gallenblase, Haut, Fett- und Muskelgewebe und in den folgenden Körperflüssigkeiten gefunden: Synovial-, Peritoneal- und Pleuralflüssigkeit, Galle, Sputum, Eiter.

Beide Wirkstoffe diffundieren durch die Plazentarschranke; Reproduktionsstudien am Tier zeigten keine nachteiligen Wirkungen; beschränkte klinische Erfahrung liegt beim Menschen vor.

Die Konzentrationen von Amoxicillin in der Muttermilch sind gering. Spuren von Clavulansäure wurden ebenfalls in der Muttermilch gefunden. Mit der Ausnahme des Risikos einer Überempfindlichkeitsreaktion, die mit dieser Ausscheidung verbunden ist, sind keine schädlichen Wirkungen für den Säugling bekannt.

Metabolismus

Amoxicillin wird zu 10–25% in die entsprechende inaktive Penicilloinsäure, die renal ausgeschieden wird, metabolisiert. Clavulansäure wird zu 35–60% in inaktive Metaboliten umgewandelt.

Elimination

Amoxicillin und Clavulansäure werden vorwiegend renal ausgeschieden. Nach oraler Einnahme werden innerhalb von 6 Stunden etwa 60–70% des verabreichten Amoxicillins und 40–65% der Clavulansäure unverändert in aktiver Form im Urin ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeiten von Amoxicillin und Clavulansäure betragen bei normaler Nierenfunktion ca. 1–1½ Stunden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Bei Niereninsuffizienz verzögert sich die renale Elimination beider Wirkstoffe; die Dosis muss entsprechend angepasst werden. Plasmakonzentrationen beider Wirkstoffe werden durch Hämodialyse stark gesenkt.

Präklinische Daten

Die Verabreichung von Amoxicillin und Clavulanat in Kombination (2:1) oder Clavulanat allein zeigte weder bei Ratten noch bei Mäusen eine Wirkung in der F0-Generation bezüglich des Paarungsverhaltens, der Fruchtbarkeit, der Trächtigkeit (einschliesslich embryonale und fötale Entwicklung) oder des Geburtsvorgangs. Ausserdem wurden keine nachteiligen Effekte auf die embryonale-fötale Entwicklung und keine negative Beeinträchtigung der Lebensfähigkeit, des Wachstums, der Entwicklung, des Verhaltens oder der reproduktiven Funktion der F1-Nachkommenschaft festgestellt.

Kalium-Clavulanat wurde bei alleiniger Gabe und in Kombination mit Amoxicillin (1:2 oder 1:4) in einer umfangreichen Reihe von Gentoxizitätstests unter in-vitro- und in-vivo-Bedingungen geprüft, mit denen sehr unterschiedliche Endpunkte erfasst werden konnten. Die dabei erhaltenen Ergebnisse führen zu der Schlussfolgerung, dass die Verabreichung von Amoxicillin oder Clavulanat keine gentoxischen Gefahren in sich birgt.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Möglicherweise verfälschte Ergebnisse der Östrial-Bestimmung bei Schwangeren.

Durch die hohe Konzentration von Amoxicillin im Urin kann die Glucose-Bestimmung mit chemischen Methoden (Benedict- oder Fehling-Lösung sowie mit Clinitest) beeinflusst werden (falsch positive Resultate). Deshalb wird empfohlen, die Glucose-Bestimmung mit enzymatischen (Glucose-Oxidase-) Methoden (Dextrostix, Diastix oder Clinistix) durchzuführen.

Der direkte Coombs-Test kann positiv ausfallen, ohne dass jedoch eine Hämolyse auftritt. Bei der Aminosäure-Chromatographie des Urins können Amoxicillin oder seine Abbauprodukte Ninhydrin-positive Flecken ergeben.

Mögliche Interferenzen bei den Urin- und Serum-Gesamteiweiss-Bestimmungen mittels Farbreaktion (Ninhydrin-Reaktion nach Ehrlich).

Mögliche falsch positive Farbreaktion bei den Glykosurie-Bestimmungen.

Falsch erhöhte Serum-Harnsäure-Konzentrationen können sich ergeben, wenn die Kupfer-Chelat-Methode verwendet wird. Die Wolframphosphat- und Urikase-Methode zur Harnsäurebestimmung werden durch Amoxicillin nicht beeinflusst.

Haltbarkeit

Co-Amoxi-Mepha ist in der verschlossenen Originalverpackung und ausserhalb der Reichweite von Kindern bei Raumtemperatur (15–25 °C) an einem trockenen Ort aufzubewahren. Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Haltbarkeit nach Rekonstitution

Die Suspensionen können nach der Rekonstitution 7 Tage im Kühlschrank (2–8 °C) aufbewahrt werden.

Hinweise für die Handhabung

Zubereitung der Suspensionen

Die Suspensionen werden normalerweise vom Apotheker bzw. von der Apothekerin zubereitet.

Co-Amoxi-Mepha 156,25 (125/31,25 mg) Suspension

Die Flasche mit dem Pulver schütteln. Vorsichtig mit Leitungswasser (86 ml) bis zur Ringmarkierung auf der Flasche auffüllen. Flasche gut schütteln und kurze Zeit stehen lassen. Bei Bedarf nochmals Wasser bis zur Ringmarkierung hinzufügen. Dies ergibt 100 ml gebrauchsfertige Suspension. Flasche vor jeder Anwendung schütteln.

½ Pipette zu 2,5 ml = 78,1 mg Wirkstoffe (62,5 mg Amoxicillin, 15,6 mg Clavulansäure). 1 Pipette zu 5 ml = 156,25 mg Wirkstoffe (125 mg Amoxicillin, 31,25 mg Clavulansäure).

Co-Amoxi-Mepha 312,5 (250/62,5 mg) Suspension

Die Flasche mit dem Pulver schütteln. Vorsichtig mit Leitungswasser (85 ml) bis zur Ringmarkierung auf der Flasche auffüllen. Flasche gut schütteln und kurze Zeit stehen lassen. Bei Bedarf nochmals Wasser bis zur Ringmarkierung hinzufügen. Dies ergibt 100 ml gebrauchsfertige Suspension. Flasche vor jeder Anwendung schütteln.

½ Pipette zu 2,5 ml = 156,25 mg Wirkstoffe (125 mg Amoxicillin, 31,25 mg Clavulansäure). 1 Pipette zu 5 ml = 312,5 mg Wirkstoffe (250 mg Amoxicillin, 62,5 mg Clavulansäure).

Co-Amoxi-Mepha 457 (400/57 mg) Suspension

Die Flasche mit dem Pulver schütteln. Vorsichtig mit Leitungswasser bis zum Strich auf der Etikette auffüllen (31 ml für 35 ml, 62 ml für 70 ml oder 124 ml [in 2 Portionen] für 140 ml Suspension). Flasche gut schütteln und kurze Zeit stehen lassen. Bei Bedarf nochmals Wasser bis zum Strich auf der Etikette hinzufügen. Der Inhalt eines Fläschchens ergibt 35 ml, 70 ml oder 140 ml gebrauchsfertige Suspension. Flasche vor jeder Anwendung schütteln.

½ Dosierspritze bzw. ½ Messlöffel (2,5 ml) = 228,5 mg Wirkstoffe (Amoxicillin/Clavulansäure). 1 Dosierspritze bzw. 1 Messlöffel (5 ml) = 457 mg Wirkstoffe (Amoxicillin/Clavulansäure).

Zulassungsnummer

53982, 57047 (Swissmedic).

Zulassungsinhaber

Mepha Pharma AG, Aesch/BL.

Stand der Information

Oktober 2009.

Der Text wurde behördlich genehmigt und vom verantwortlichen Unternehmen zur Publikation durch die Documed AG freigegeben. © Copyright 2010 by Documed AG, Basel. Die unberechtigte Nutzung und Weitergabe ist untersagt. [14.04.2010]