

# Augmentin®

---

**GLAXOSMITHKLINE**


---

**AMZV**
**Zusammensetzung**

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

**Hilfsstoffe:** Excipients pro compresso obducto.

**Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Galenische Form	Amoxi- cillinum anhydricum ut A. tri- hydricum	Acidum clavula- nicum ut Kalii clavulanas	Verhältnis Amoxi- cillin: Clavulan- säure
1 Filmtablette zu 625 mg (500/125)	500 mg	125 mg	4:1
1 Filmtablette zu 1 g (875/125)	875 mg	125 mg	7:1

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Augmentin ist indiziert bei grampositiven und gramnegativen bakteriellen Infektionen mit Augmentin-empfindlichen Erregern (speziell Keime, die aufgrund ihrer  $\beta$ -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**

Augmentin Filmtabletten sind nicht geeignet zur Behandlung von Infektionen bei Kindern. Für die Behandlung von Infektionen bei Kindern siehe die Fachinformation für Augmentin Duo/Augmentin Trio Forte Suspension.

**Spezielle Dosierungsanweisungen**
**Niereninsuffizienz**

Die Ausscheidung von Amoxicillin und Clavulansäure ist bei Niereninsuffizienz verlangsamt. Augmentin 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 Std.

Weniger als 10 ml/Min. 625 mg alle 24 Std.

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 Filtabletten 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, Augmentin zu Beginn der Mahlzeiten mit mindestens einem halben Glas Wasser einzunehmen. Damit werden Resorption und gastrointestinale Verträglichkeit optimiert.

Parenterale Therapien können oral weitergeführt werden.

#### **Kontraindikationen**

Augmentin ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Penicilline und Cephalosporine oder gegen einen Inhaltsstoff von Augmentin, wie auch bei Patienten, die während einer früheren Augmentin-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 Augmentin 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 hämatopoetischen 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 Augmentin nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei schweren Magen-Darm-Störungen mit Erbrechen und Durchfall ist eine ausreichende Resorption von Augmentin 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 ausfällen. 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 Augmentin zusätzliche empfängnisverhütende Massnahmen zu treffen.

#### **Interaktionen**

Probenecid hemmt die renale tubuläre Elimination von Amoxicillin, nicht aber der Clavulansäure. Die gleichzeitige Anwendung mit Augmentin 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 bakterio-statischen 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 Augmentin 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 Augmentin zeigten keine teratogenen Auswirkungen.

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

Während der Schwangerschaft sollte Augmentin deshalb nicht angewendet werden, es sei denn, dies sei eindeutig erforderlich.

#### *Stillzeit*

Da Augmentin 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 Augmentin 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» ( $>1/1'000$  und  $<1/100$ ), «selten» ( $>1/10'000$  und  $<1/1'000$ ), «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 «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 Augmentin 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 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 Augmentin erhielten.

Vorübergehender Anstieg von Laktat-Dehydrogenasen und alkalischer Phosphatasen.

*Selten:* Hepatitis und cholestatischer Ikterus.

Das Risiko scheint bei längerer Therapiedauer, Alter  $\geq 65$  Jahren und bei Männern leicht erhöht. Bei Kindern wurde äusserst selten über solche Nebenwirkungen berichtet. Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen unter Augmentin 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 Exanthenen) 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-Haushalts auftreten. Sie kann symptomatisch mit Aktivkohle und Flüssigkeitszufuhr behandelt werden.

Augmentin 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*

Augmentin ist ein bakterizides Antibiotikum. Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Aminopenicillin aus der Gruppe der  $\beta$ -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  $\beta$ -Laktam, das eine geringgradige antibakterielle Wirkung gegen einige Keimstämme besitzt. Die Hauptwirkung von Clavulansäure liegt in ihrer enzymhemmenden Aktivität gegen viele Arten von  $\beta$ -Laktamasen. Unter den  $\beta$ -Laktamasen, die von Clavulansäure gehemmt werden, befinden sich diejenigen der Staphylokokken sowie viele chromosomal und Plasmidvermittelte  $\beta$ -Laktamasen gramnegativer Keime wie *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und anaerober Keime wie *Bacteroides fragilis*. Diese Hemmung schützt Amoxicillin vor der Zerstörung durch  $\beta$ -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  $\beta$ -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 Augmentin*		
	<0,5	0,51–4,0	4,1–16
Grampositive Aerobier			
Staphylococcus aureus** (beta)#		Ø	
Staphylococcus epidermidis** #		Ø	
Streptococcus pyogenes		Ø	
Streptococcus viridans		Ø	

	MHK-Wert (mg/l) für Augmentin*		
	<0,5	0,51-4,0	4,1-16
Streptococcus pneumoniae	∅		
Streptococcus faecalis (Enterococcus)	∅		
Listeria monocytogenes	∅		
<hr/>			
Grampositive Anaerobier			
Clostridium Spp.	∅		
Peptococcus Spp.	∅		
Peptostreptococcus	∅		
<hr/>			
Gramnegative Aerobier			
Neisseria meningitidis	∅		
Neisseria gonorrhoeae (beta)		∅	
Moraxella catarrhalis (beta)	∅		
Haemophilus influenzae (beta)		∅	
Escherichia coli (beta)		#	∅
Salmonella Spp.		#	∅
Shigella Spp.		#	∅
Klebsiella Spp. (beta)		#	∅
Proteus mirabilis (beta)	#	∅	
Proteus vulgaris (beta)		#	∅
Helicobacter pylori (beta)	∅		
Campylobacter jejuni			∅
Yersinia enterocolitica			#
<hr/>			
Gramnegative Anaerobier			
Bacteroides fragilis (beta)	#	∅	
Fusobacterium Spp.	#	∅	

\* Wert für Amoxicillin, Verhältnis 2:1.

\*\* Ohne methicillinresistente Staphylokokken.

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

# = 50% der Stämme empfindlich.

∅ = 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 Augmentin 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 Pleuraflüssigkeit, Galle, Sputum, Eiter.

Beide Wirkstoffe diffundieren durch die Plazentaschranke; 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 Oestriolbestimmung 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 Wolframphosphat- und Urikase-Methode zur Harnsäurebestimmung werden durch Amoxicillin nicht beeinflusst.

#### *Haltbarkeit*

Verfalldatum beachten.

#### *Besondere Lagerungshinweise*

An einem trockenen Ort in der Originalverpackung und bei Raumtemperatur (15–25 °C) aufbewahren.

#### *Zulassungsnummer*

45674, 53692 (Swissmedic).

#### *Zulassungsinhaber*

GlaxoSmithKline AG, Münchenbuchsee.

#### *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. [08.03.2010]

# Augmentin® Duo/- Trio Forte

---

**GLAXOSMITHKLINE**


---

## AMZV

### Zusammensetzung

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

### Hilfsstoffe

**Suspension Trio Forte 312,5 mg/5 ml (250/62,5):** Aromatica, Vanillinum, Aspartamum; Excipients ad pulverem.

**Suspension Duo 457 mg/5 ml (400/57):** Aromatica, Ethylvanillinum, Aspartamum; Conserv.: E 211 (Natrii benzoas); Excipients ad pulverem.

### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Galenische Form	Amoxi- cillinum anhydricum ut A. tri- hydricum	Acidum clavula- nicum ut Kalii clavulanas	Verhältnis Amoxi- cillin: Clavulan- säure
5 ml Suspension Trio Forte 312,5 mg (250/62,5)	250 mg	62,5 mg	4:1
5 ml Suspension Duo 457 mg (400/57)	400 mg	57 mg	7:1

### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Augmentin ist indiziert bei grampositiven und gramnegativen bakteriellen Infektionen mit Augmentin-empfindlichen Erregern (speziell Keime, die aufgrund ihrer  $\beta$ -Laktamase-Bildung gegen Amoxicillin resistent sind).

#### Augmentin Trio Forte

##### 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.

#### Augmentin Duo

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 Dosis 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 die Fachinformation für Augmentin Filmtabletten.

##### Kinder bis 40 kg

##### Allgemeine Dosierungsrichtlinien

Die allgemeinen Dosierungsrichtlinien pro kg und Tag (siehe unten) sind zu beachten!

Die Augmentinform *Trio Forte* muss immer **3× täglich**, die Suspension Duo darf nur **2× täglich** eingenommen werden.

##### Augmentin Trio Forte

Die Tagesdosis ist in 3 Einzeldosen zu unterteilen.

Sollten die angegebenen Dosierungen nicht mit der Dosierhilfe von Augmentin Trio Forte (312 mg/5 ml) zu dosieren sein, wird die Verwendung anderer amoxicillin- und clavulansäurehaltiger Arzneimittel zu (156,25 mg/5 ml) empfohlen.

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

#### *Augmentin Duo*

Die Tagesdosis ist in 2 Einzeldosen zu unterteilen.

Augmentin Duo soll nur bei den hier angegebenen Infektionen verwendet werden. Für andere Indikationen sollte Augmentin Trio Forte 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*

##### *Augmentin Trio Forte*

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

Sollten die angegebenen Dosierungen nicht mit der Dosierhilfe von Augmentin Trio Forte (312 mg/5 ml) zu dosieren sein, wird die Verwendung anderer amoxicillin- und clavulansäurehaltiger Arzneimittel zu (156,25 mg/5 ml) empfohlen.

##### *Leichte bis mittelschwere Infektionen*

Gewicht	ca. Alter	Galenische Form	Dosierung
5-9 kg	3-12 Monate	Andere amoxicillin- und clavulansäurehaltige Arzneimittel zu 156,25 mg/5 ml (125/31,25), Suspension	Diese Altersklasse ist mit den Formen von Augmentin nicht dosierbar
10-19 kg	1-5 Jahre	Trio Forte 312,5 mg/5 ml (250/62,5), Suspension	3× täglich 2,5 ml
20-39 kg	5-12 Jahre	Trio Forte 312,5 mg/5 ml (250/62,5), Suspension	3× täglich 5 ml
>40 kg	>12 Jahre	Filmtabletten	vgl. Fachinformation Augmentin Filmtabletten

##### *Schwere Infektionen*

Gewicht	ca. Alter	Galenische Form	Dosierung
5-9 kg	3-12 Monate	Andere amoxicillin- und clavulansäurehaltige Arzneimittel zu 156,25 mg/5 ml (125/31,25), Suspension	Diese Altersklasse ist mit den Formen von Augmentin nicht dosierbar
10-12 kg	1-2	Trio Forte 312,5 mg/5 ml	3× täglich

Gewicht	ca. Alter	Galenische Form	Dosierung
	Jahre	5 ml (250/62,5), Suspension	2,5 ml
13-24 kg	2-7 Jahre	Trio Forte 312,5 mg/ 5 ml (250/62,5), Suspension	3× täglich 5 ml
25-39 kg	7-12 Jahre	Trio Forte 312,5 mg/ 5 ml (250/62,5), Suspension	3× täglich 10 ml
>40 kg	>12 Jahre	Filmtabletten	vgl. Fach- informa- tion Augmentin Film- tabletten

#### *Augmentin Duo*

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

Die Packung zu 35 ml Suspension enthält eine Dosierpipette, graduiert in 0,5 ml-Schritten bis 5 ml. Die Packungen zu 70 ml und 140 ml enthalten einen Dosierbecher, mit den folgenden Graduierungen: 2,5; 5; 7,5 und 10 ml.

#### *Tonsillitis und leichte bis mittelschwere Infektionen der unteren Luftwege*

Gewicht	ca. Alter	Dosierung
		Augmentin Duo 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
		Augmentin Duo 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 Augmentin Trio Forte, nicht Augmentin Duo 457 mg verwendet werden).

##### *Kinder bis 40 kg*

Sollten die angegebenen Dosierungen nicht mit der Dosierhilfe von Augmentin Trio Forte (312 mg/5 ml) zu dosieren sein, wird die Verwendung anderer amoxicillin- und clavulansäurehaltiger Arzneimittel zu (156,25 mg/5 ml) empfohlen.

Kreatinin-Clearance	Dosierung
10-30 ml/Min.	15/3,75 mg/kg Augmentin Trio Forte alle 12 Stunden (maximal 500/125 mg alle 12 Stunden)
Weniger als 10 ml/Min.	15/3,75 mg/kg Augmentin Trio Forte alle 24 Stunden (maximal 500/125 mg alle 24 Stunden)
Hämodialyse	15/3,75 mg/kg Augmentin Trio Forte alle 24 Stunden plus zusätzlich je eine Dosis während und am Schluss der Dialyse

Augmentin Duo 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 Augmentin 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**

Augmentin ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Penicilline und Cephalosporine oder gegen einen Inhaltsstoff von Augmentin, wie auch bei Patienten, die während einer früheren Augmentin-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**

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

Bevor eine Therapie mit Augmentin 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 hämatopoetischen 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 Augmentin nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

Augmentin Duo enthält 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 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.

#### **Interaktionen**

Probenecid hemmt die renale tubuläre Elimination von Amoxicillin, nicht aber der Clavulansäure. Die gleichzeitige Anwendung mit Augmentin 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 Augmentin 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 Augmentin zeigten keine teratogenen Auswirkungen.

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

Während der Schwangerschaft sollte Augmentin deshalb nicht angewendet werden, es sei denn, dies sei eindeutig erforderlich.

#### *Stillzeit*

Da Augmentin 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 Augmentin 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 (>1/1'000 und <1/100), selten (>1/10'000 und <1/1'000), sehr selten (<1/10'000).

#### *Infektionen und Infestationen*

*Häufig:* Mukokutane Candidiosis.

#### *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 Urticaria, 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 Thyphus, 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 Augmentin 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 Augmentin erhielten. Vorübergehender Anstieg von Laktat-Dehydrogenasen und alkalischer Phosphatasen.

*Selten:* Hepatitis und cholestatischer Ikterus.

Das Risiko scheint bei längerer Therapiedauer, Alter  $\geq 65$  Jahren und bei Männern leicht erhöht. Bei Kindern wurde äusserst selten über solche Nebenwirkungen berichtet. Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen unter Augmentin 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 morbilliformen 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 Elektrolyt-Haushalts auftreten. Sie kann symptomatisch mit Aktivkohle und Flüssigkeitszufuhr behandelt werden.

Augmentin 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*

Augmentin ist ein bakterizides Antibiotikum. Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Aminopenicillin aus der Gruppe der  $\beta$ -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  $\beta$ -Laktam, das eine geringgradige antibakterielle Wirkung gegen einige Keimstämme besitzt. Die Hauptwirkung von Clavulansäure liegt in ihrer enzymhemmenden Aktivität gegen viele Arten von  $\beta$ -Laktamasen. Unter den  $\beta$ -Laktamasen, die von Clavulansäure gehemmt werden, befinden sich diejenigen der Staphylokokken sowie viele chromosomal und plasmidvermittelte  $\beta$ -Laktamasen gramnegativer Keime wie *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und anaerober Keime wie *Bacteroides fragilis*. Diese Hemmung schützt Amoxicillin vor der Zerstörung durch  $\beta$ -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  $\beta$ -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 Augmentin*		
	<0,5	0,51-4,0	4,1-16
<b>Grampositive Aerobier</b>			
Staphylococcus aureus** (beta)	#	∅	
Staphylococcus epidermidis**	#	∅	
Streptococcus pyogenes	∅		
Streptococcus viridans	∅		
Streptococcus pneumoniae	∅		
Streptococcus faecalis (Enterococcus)	∅		
Listeria monocytogenes	∅		
<b>Grampositive Anaerobier</b>			
Clostridium Spp.	∅		
Peptococcus Spp.	∅		
Peptostreptococcus	∅		
<b>Gramnegative Aerobier</b>			
Neisseria meningitidis	∅		
Neisseria gonorrhoeae (beta)		∅	
Moraxella catarrhalis (beta)	∅		
Haemophilus influenzae (beta)		∅	
Escherichia coli (beta)	#		∅

	MHK-Wert (mg/l) für Augmentin*		
	<0,5	0,51-4,0	4,1-16
Salmonella Spp.	#	ø	
Shigella Spp.	#	ø	
Klebsiella Spp. (beta)	#	ø	
Proteus mirabilis (beta)	#	ø	
Proteus vulgaris (beta)	#	ø	
Helicobacter pylori (beta)	ø		
Campylobacter jejuni			ø
Yersinia enterocolitica			#
<b>Gramnegative Anaerobier</b>			
Bacteroides fragilis (beta)	#	ø	
Fusobacterium Spp.	#	ø	

\* Wert für Amoxicillin, Verhältnis 2:1.

\*\* Ohne methicillinresistente Staphylokokken.

(beta) = inkl.  $\beta$ -Lactamase bildende Stämme.

# = 50% der Stämme empfindlich.

ø = 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 Augmentin 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; 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 Oestriolbestimmung 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*

Verfalldatum beachten.

##### *Haltbarkeit nach Rekonstitution*

Die Suspension Trio Forte 312,5 mg/5 ml (250/62,5) und die Suspension Duo 457 mg/5 ml (400/57) können nach der Rekonstitution 7 Tage im Kühlschrank (2–8 °C) aufbewahrt werden.

##### *Besondere Lagerungshinweise*

An einem trockenen Ort und bei Raumtemperatur (15–25 °C) aufbewahren.

##### *Hinweise für die Handhabung*

##### *Zubereitung der Suspensionen*

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

##### *Augmentin Trio Forte 312,5 mg/5 ml (250/62,5) Suspension*

Die Flasche mit dem Pulver schütteln. Vorsichtig mit Leitungswasser (90 ml) bis zum Strich auf der Etiketle auffüllen. Flasche gut schütteln und kurze Zeit stehen lassen. Bei Bedarf nochmals Wasser bis zum Strich hinzufügen. Dies ergibt 100 ml gebrauchsfertige Suspension. Flasche vor jeder Anwendung schütteln. 1 Löffel zu 2,5 ml = 156,25 mg Wirkstoffe (125 mg Amoxicillin, 31,25 mg Clavulansäure). 1 Löffel zu 5 ml = 312,5 mg Wirkstoffe (250 mg Amoxicillin, 62,5 mg Clavulansäure).

##### *Augmentin Duo 457 mg/5 ml (400/57) Suspension*

Die Flasche mit dem Pulver schütteln. Vorsichtig mit Leitungswasser (in 2 Portionen) bis zum Strich auf der Etiketle auffüllen (32 ml für 35 ml, 64 ml für 70 ml oder 127 ml für 140 ml Suspension). Flasche gut schütteln und kurze Zeit stehen lassen. Bei Bedarf nochmals Wasser bis zum Strich hinzufügen. Dies ergibt 35, 70 oder 140 ml gebrauchsfertige Suspension. Flasche vor jeder Anwendung schütteln. 2,5 ml = 228,5 mg Wirkstoffe (200 mg Amoxicillin, 28,5 mg Clavulansäure). 5 ml = 457 mg Wirkstoffe (400 mg Amoxicillin, 57 mg Clavulansäure).

##### *Zulassungsnummer*

45673, 53974 (Swissmedic).

##### *ZulassungsinhaberIn*

GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee.

##### *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. [26.02.2010]