



Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 200 mg/5 ml + 28,5 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

#### 1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 200 mg/5 ml + 28,5 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

#### 2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 200 mg/5 ml + 28,5 mg/5 ml

5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 200 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat) und 28,5 mg Clavulansäure (als Kaliumclavulanat).

1 ml der zubereiteten Suspension enthält 40 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat) und 5,7 mg Clavulansäure (als Kaliumclavulanat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml der Suspension zum Einnehmen enthält 1,25 mg Aspartam (E951).

Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml

5 ml der rekonstituierten Suspension enthalten 400 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat) und 57 mg Clavulansäure (als Kaliumclavulanat).

1 ml der rekonstituierten Suspension enthält 80 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat) und 11,4 mg Clavulansäure (als Kaliumclavulanat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml der Suspension zum Einnehmen enthält 2,5 mg Aspartam (E951).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### 3 DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 200 mg/5 ml + 28,5 mg/5 ml

Weißes bis cremefarbenes Pulver

Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml

Weißes bis creme-weißes Pulver.

#### 4 KLINISCHE ANGABEN

##### 4.1 Anwendungsgebiete

Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs ist für die Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen und Kindern indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

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

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu beachten.

##### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

###### Dosierung

Die Dosen werden jeweils als Gehalt an Amoxicillin/Clavulansäure angegeben, sofern nicht die Dosis eines Einzelbestandteils genannt wird.

Die Dosis von Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs, die zur Behandlung einer bestimmten Infektion ausgewählt wird, sollte folgendes berücksichtigen:

- die erwarteten Erreger und deren voraussichtliche Empfindlichkeit gegenüber antibakteriellen Wirkstoffen (siehe Abschnitt 4.4)
- die Schwere und den Ort der Infektion
- das Alter, Gewicht und die Nierenfunktion des Patienten wie unten dargestellt.

Der Gebrauch von alternativen Amoxicillin/Clavulansäure-Formulierungen (z. B. solchen, die höhere Dosen von Amoxicillin und/oder unterschiedliche Verhältnisse von Amoxicillin zu Clavulansäure bieten) sollte gegebenenfalls berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Für Kinder <40 kg enthält Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs in dieser Formulierung bei einer Anwendung wie unten beschrieben eine tägliche Gesamtdosis von 1.000 – 2.800 mg Amoxicillin/143 - 400 mg Clavulansäure. Wenn eine höhere tägliche Dosis von Amoxicillin nötig ist, wird empfohlen, eine andere Amoxicillin/Clavulansäure-Formulierung auszuwählen, um die Gabe unnötig hoher täglicher Dosen von Clavulansäure zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

Erwachsene und Kinder  $\geq 40$  kg sollten mit den Erwachsenenformulierungen von Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs behandelt werden.

Kinder <40 kg

- 25 mg/3,6 mg/kg/Tag bis 45 mg/6,4 mg/kg/Tag aufgeteilt auf zwei Tagesdosen.
- bis zu 70 mg/10 mg/kg/Tag aufgeteilt auf zwei Tagesdosen können bei einigen Infektionen (wie Otitis media, Sinusitis und Infektionen der unteren Atemwege) in Erwägung gezogen werden.

Kinder können mit Amoxicillin/Clavulansäure Tabletten, Suspensionen oder mit den pädiatrischen Beuteln behandelt werden.

Kinder  $\leq 6$  Jahren sollten mit Amoxicillin/Clavulansäure Suspensionen oder mit den pädiatrischen Beuteln behandelt werden.

Es sind keine klinischen Daten zu Amoxicillin/Clavulansäure-7:1-Formulierungen in Dosen von mehr als 45 mg/6,4 mg/kg pro Tag bei Kindern unter 2 Jahren verfügbar.

Es sind keine klinischen Daten zu Amoxicillin/Clavulansäure-7:1-Formulierungen bei Patienten unter 2 Monaten verfügbar. Daher können für diese Altersgruppe keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 200 mg/5 ml + 28,5 mg/5 ml

| Tägliche Dosis abhängig von der Indikation, verabreicht als |                                                                       |                              |                              |                              |                              |                              |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| zwei aufgeteilte Dosen (mg/kg/Tag)                          | 25 mg/3,6 mg/kg/Tag                                                   |                              | 45 mg/6,4 mg/kg/Tag          |                              | 70 mg/10 mg/kg/Tag           |                              |
| Einzel-dosis (mg/kg KG, zweimal täglich)                    | 12,5 mg/1,8 mg/kg/Tag                                                 |                              | 22,5 mg/3,2 mg/kg/Tag        |                              | 35 mg/5 mg/kg/Tag            |                              |
| KG (kg)                                                     | Einzel-dosis (zweimal täglich verabreicht) je nach Körpergewicht (KG) |                              |                              |                              |                              |                              |
|                                                             | Dosis (mg, zwei-mal täglich)                                          | Dosis (ml, zwei-mal täglich) | Dosis (mg, zwei-mal täglich) | Dosis (ml, zwei-mal täglich) | Dosis (mg, zwei-mal täglich) | Dosis (ml, zwei-mal täglich) |
| 6                                                           | 75/10,8                                                               | 2,00                         | 135/19,2                     | 3,50                         | -                            | -                            |
| 7                                                           | 87,5/12,6                                                             | 2,25                         | 157,5/22,4                   | 4,00                         | -                            | -                            |
| 8                                                           | 100/14,4                                                              | 2,50                         | 180/25,6                     | 4,50                         | -                            | -                            |
| 9                                                           | 112,5/16,2                                                            | 2,75                         | 202,5/28,8                   | 5,00                         | -                            | -                            |
| 10                                                          | 125/18                                                                | 3,00                         | 225/32                       | 5,75                         | -                            | -                            |
| 11                                                          | 137,5/19,8                                                            | 3,50                         | 247,5/35,2                   | 6,25                         | -                            | -                            |
| 12                                                          | 150/21,6                                                              | 3,75                         | 270/38,4                     | 6,75                         | 420/60                       | 10,50                        |
| 13                                                          | 162,5/23,4                                                            | 4,00                         | 292,5/41,6                   | 7,25                         | 455/65                       | 11,50                        |
| 14                                                          | 175/25,2                                                              | 4,50                         | 315/44,8                     | 8,00                         | 490/70                       | 12,25                        |
| 15                                                          | 187,5/27                                                              | 4,75                         | 337,5/48                     | 8,50                         | 525/75                       | 13,25                        |
| 16                                                          | 200/28,8                                                              | 5,00                         | 360/51,2                     | 9,00                         | 560/80                       | 14,00                        |
| 17                                                          | 212,5/30,6                                                            | 5,25                         | 382,5/54,4                   | 9,50                         | 595/85                       | 15,00                        |
| 18                                                          | 225/32,4                                                              | 5,75                         | 405/57,6                     | 10,25                        | 630/90                       | 15,75                        |
| 19                                                          | 237,5/34,2                                                            | 6,00                         | 427,5/60,8                   | 10,75                        | 665/95                       | 16,50                        |
| 20                                                          | 250/36                                                                | 6,25                         | 450/64                       | 11,25                        | 700/100                      | 17,50                        |
| 21                                                          | 262,5/37,8                                                            | 6,50                         | 472,5/67,2                   | 11,75                        | 735/105                      | 18,50                        |
| 22                                                          | 275/39,6                                                              | 7,00                         | 495/70,4                     | 12,50                        | 770/110                      | 19,25                        |
| 23                                                          | 287,5/41,4                                                            | 7,25                         | 517,5/73,6                   | 13,00                        | 805/115                      | 20,00                        |
| 24                                                          | 300/43,2                                                              | 7,50                         | 540/76,8                     | 13,50                        | 840/120                      | 21,00                        |
| 25                                                          | 312,5/45                                                              | 7,75                         | 562,5/80                     | 14,00                        | 875/125                      | 22,00                        |
| 26                                                          | 325/46,8                                                              | 8,00                         | 585/83,2                     | 14,75                        | 910/130                      | 22,75                        |
| 27                                                          | 337,5/48,6                                                            | 8,50                         | 607,5/86,4                   | 15,25                        | 945/135                      | 23,50                        |
| 28                                                          | 350/50,4                                                              | 8,75                         | 630/89,6                     | 15,75                        | 980/140                      | 24,50                        |
| 29                                                          | 362,5/52,2                                                            | 9,00                         | 652,5/92,8                   | 16,25                        | 1015/145                     | 25,50                        |
| 30                                                          | 375/54                                                                | 9,50                         | 675/96                       | 17,00                        | 1050/150                     | 26,25                        |
| 31                                                          | 387,5/55,8                                                            | 9,75                         | 697,5/99,2                   | 17,50                        | 1085/155                     | 27,00                        |
| 32                                                          | 400/57,6                                                              | 10,00                        | 720/102,4                    | 18,00                        | 1120/160                     | 28,00                        |
| 33                                                          | 412,5/59,4                                                            | 10,25                        | 742,5/105,6                  | 18,50                        | 1155/165                     | 29,00                        |
| 34                                                          | 425/61,2                                                              | 10,50                        | 765/108,8                    | 19,00                        | 1190/170                     | 29,75                        |
| 35                                                          | 437,5/63                                                              | 11,00                        | 787,5/112                    | 19,75                        | 1225/175                     | 30,50                        |
| 36                                                          | 450/64,8                                                              | 11,25                        | 810/115,2                    | 20,25                        | 1260/180                     | 31,50                        |
| 37                                                          | 462,5/66,6                                                            | 11,50                        | 832,5/118,4                  | 20,75                        | 1295/185                     | 32,50                        |
| 38                                                          | 475/68,4                                                              | 12,00                        | 855/121,6                    | 21,50                        | 1330/190                     | 32,50                        |
| 39                                                          | 487,5/70,2                                                            | 12,25                        | 877,5/124,8                  | 22,00                        | 1365/195                     | 32,50                        |

Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 400 mg/ 5 ml + 57 mg/5 ml

| Tägliche Dosis abhängig von der Indikation, verabreicht als |                                                                       |                             |                             |                             |                             |                             |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| zwei aufgeteilte Dosen (mg/kg/Tag)                          | 25 mg/3,6 mg/kg/Tag                                                   |                             | 45 mg/6,4 mg/kg/Tag         |                             | 70 mg/10 mg/kg/Tag          |                             |
| Einzel-dosis (mg/kg KG, zweimal täglich)                    | 12,5 mg/1,8 mg/kg/Tag                                                 |                             | 22,5 mg/3,2 mg/kg/Tag       |                             | 35 mg/5 mg/kg/Tag           |                             |
| KG (kg)                                                     | Einzel-dosis (zweimal täglich verabreicht) je nach Körpergewicht (KG) |                             |                             |                             |                             |                             |
|                                                             | Dosis (mg, zweimal täglich)                                           | Dosis (mg, zweimal täglich) | Dosis (mg, zweimal täglich) | Dosis (mg, zweimal täglich) | Dosis (mg, zweimal täglich) | Dosis (mg, zweimal täglich) |
| 6                                                           | 75/10,2                                                               | 1,00                        | 135/19,2                    | 1,75                        | -                           | -                           |
| 7                                                           | 87,5/12,6                                                             | 1,25                        | 157,5/22,4                  | 2,00                        | -                           | -                           |
| 8                                                           | 100/14,4                                                              | 1,25                        | 180/25,6                    | 2,25                        | -                           | -                           |
| 9                                                           | 112,5/16,2                                                            | 1,50                        | 202,5/28,8                  | 2,50                        | -                           | -                           |
| 10                                                          | 125/18                                                                | 1,50                        | 225/32                      | 2,75                        | -                           | -                           |
| 11                                                          | 137,5/19,8                                                            | 1,75                        | 247,5/35,2                  | 3,00                        | -                           | -                           |
| 12                                                          | 150/21,6                                                              | 2,00                        | 270/38,4                    | 3,25                        | 420/60                      | 5,25                        |
| 13                                                          | 162,5/23,4                                                            | 2,00                        | 292,5/41,6                  | 3,50                        | 455/65                      | 5,75                        |
| 14                                                          | 175/25,2                                                              | 2,25                        | 315/44,8                    | 4,00                        | 490/70                      | 6,25                        |
| 15                                                          | 187,5/27                                                              | 2,25                        | 337,5/48                    | 4,25                        | 525/75                      | 6,50                        |
| 16                                                          | 200/28,8                                                              | 2,50                        | 360/51,2                    | 4,50                        | 560/80                      | 7,00                        |
| 17                                                          | 212,5/30,6                                                            | 2,50                        | 382,5/54,4                  | 4,75                        | 595/85                      | 7,50                        |
| 18                                                          | 225/32,4                                                              | 2,75                        | 405/57,6                    | 5,00                        | 630/90                      | 8,00                        |
| 19                                                          | 237,5/34,2                                                            | 3,00                        | 427,5/60,8                  | 5,25                        | 665/95                      | 8,25                        |
| 20                                                          | 250/36                                                                | 3,00                        | 450/64                      | 5,50                        | 700/100                     | 8,75                        |
| 21                                                          | 262,5/37,8                                                            | 3,25                        | 472,5/67,2                  | 6,00                        | 735/105                     | 9,25                        |
| 22                                                          | 275/39,6                                                              | 3,50                        | 495/70,4                    | 6,25                        | 770/110                     | 9,75                        |
| 23                                                          | 287/41,4                                                              | 3,50                        | 517,5/73,6                  | 6,50                        | 805/115                     | 10,00                       |
| 24                                                          | 300/43,2                                                              | 3,75                        | 540/76,8                    | 6,75                        | 840/120                     | 10,50                       |
| 25                                                          | 312,5/45                                                              | 4,00                        | 562,5/80                    | 7,00                        | 875/125                     | 11,00                       |
| 26                                                          | 325/46,8                                                              | 4,00                        | 585/83,2                    | 7,25                        | 910/130                     | 11,50                       |
| 27                                                          | 337,5/48,6                                                            | 4,25                        | 607,5/86,4                  | 7,50                        | 945/135                     | 11,75                       |
| 28                                                          | 350/50,4                                                              | 4,50                        | 630/89,6                    | 7,75                        | 980/140                     | 12,25                       |
| 29                                                          | 362,5/52,2                                                            | 4,50                        | 652,5/92,8                  | 8,25                        | 1015/145                    | 12,75                       |
| 30                                                          | 375/54                                                                | 4,75                        | 675/96                      | 8,50                        | 1050/150                    | 13,25                       |
| 31                                                          | 387,5/55,8                                                            | 4,75                        | 697,5/99,2                  | 8,75                        | 1085/155                    | 13,50                       |
| 32                                                          | 400/57,6                                                              | 5,00                        | 720/102,4                   | 9,00                        | 1120/160                    | 14,00                       |
| 33                                                          | 412,5/59,4                                                            | 5,25                        | 742,5/105,6                 | 9,25                        | 1155/165                    | 14,50                       |
| 34                                                          | 425/61,2                                                              | 5,25                        | 765/108,8                   | 9,50                        | 1190/170                    | 15,00                       |
| 35                                                          | 437,5/63                                                              | 5,50                        | 787,5/112                   | 9,75                        | 1225/175                    | 15,25                       |
| 36                                                          | 450/64,8                                                              | 5,50                        | 810/115,2                   | 10,00                       | 1260/180                    | 15,75                       |
| 37                                                          | 462,5/66,6                                                            | 5,75                        | 832,5/118,4                 | 10,50                       | 1295/185                    | 16,25                       |
| 38                                                          | 475/68,4                                                              | 6,00                        | 855/121,6                   | 10,75                       | 1295/185                    | 16,25                       |
| 39                                                          | 487,5/70,2                                                            | 6,25                        | 877,5/124,8                 | 11,00                       | 1295/185                    | 16,25                       |

Die tägliche Standarddosis von Clavulansäure sollte 375 mg (187,5 mg Clavulansäure pro Dosis) nicht überschreiten, was zur sicheren Verwendung dieser Formulierung beiträgt. Wenn eine höhere tägliche Dosis von Amoxicillin nötig ist, wird empfohlen, eine andere Amoxicillin/Clavulansäure-Formulierung auszuwählen, um die Gabe unnötig hoher täglicher Dosen von Clavulansäure zu vermeiden.

###### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung wird als nicht erforderlich betrachtet.

###### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (KrCl) von mehr als 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von unter 30 ml/min wird die Anwendung von Amoxicillin/Clavulansäure-Präparaten mit einem Verhältnis von Amoxicillin zu Clavulansäure von 7:1 nicht empfohlen, da keine Empfehlungen für eine Dosisanpassung verfügbar sind.

###### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

###### Art der Anwendung

Nach Herstellung der Suspension ist Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs zum Einnehmen bestimmt.

Die zubereitete Suspension zum Einnehmen sollte vor jedem Gebrauch gut geschüttelt werden.

Die Einnahme von Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs sollte mit einer Mahlzeit erfolgen, um eine mögliche gastrointestinale Unverträglichkeit so weit wie möglich zu reduzieren.



Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 200 mg/5 ml + 28,5 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Die Behandlung kann gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der intravenösen Formulierung parenteral eingelegt und mit einer oralen Formulierung fortgesetzt werden.

Der Inhalt der Flasche muss geschüttelt werden, um das Pulver zu lockern. Wasser sollte wie angegeben hinzugefügt und die Flasche umgedreht und kräftig geschüttelt werden.

Hinweise zur Herstellung der Suspension, siehe Abschnitt 6.6.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Penicilline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere allergische Sofortreaktion (z. B. Anaphylaxie) gegen ein anderes Betalaktam-Antibiotikum (z. B. einem Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam) in der Krankheitsgeschichte.

Gelbsucht/Leberfunktionsstörung in der Krankheitsgeschichte, die durch Amoxicillin/Clavulansäure hervorgerufen wurde (siehe Abschnitt 4.8).

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

Vor Beginn einer Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure ist der Patient sorgfältig nach früheren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika zu befragen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktoider und schwerer kutaner Reaktionen) beschrieben. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom führen, einer schweren allergischen Reaktion, die einen Myokardinfarkt zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 4.8). Personen mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicilline in der Vorgeschichte und atopische Personen tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen. Sollte es zu einer allergischen Reaktion kommen, muss die Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure beendet und eine geeignete Alternativ-Therapie begonnen werden.

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

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

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

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

Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei Verdacht auf eine infektiöse Mononukleose vermieden werden, da es bei der Anwendung von Amoxicillin bei dieser Erkrankung zu einem masernartigen Hautausschlag kommen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol während einer Behandlung mit Amoxicillin kann die Wahrscheinlichkeit für allergische Hautreaktionen erhöhen.

Bei längerfristiger Anwendung kann es gelegentlich zu einem übermäßigen Wachstum von unempfindlichen Erregern kommen.

Das Auftreten eines fieberhaften, generalisierten Erythems, das mit Pustelbildung verbunden ist, zu Beginn der Behandlung kann ein Symptom eines akuten generalisierten pustulösen Exanthems (AGEP) sein (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktion erfordert ein Absetzen von Amoxicillin/Clavulansäure und ist eine Gegenanzeige für jegliche darauffolgende Gabe von Amoxicillin.

Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei Patienten, bei denen nachweislich eine Einschränkung der Leberfunktion vorliegt, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.8).

Hepatische Ereignisse wurden vorwiegend bei männlichen Patienten und bei älteren Patienten beschrieben und können mit einer längerfristigen Behandlung einhergehen. Derartige Ereignisse wurden bei Kindern sehr selten beschrieben. In allen Populationen treten die Anzeichen und Symptome in der Regel während oder kurz nach der Behandlung auf, in einigen Fällen aber auch erst mehrere Wochen nach

Behandlungsende. In der Regel sind diese Ereignisse reversibel. Hepatische Ereignisse können schwerwiegend sein, in sehr seltenen Fällen wurde über Todesfälle berichtet. Diese betrafen fast immer Patienten mit schwerwiegender Grunderkrankung oder solche, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie hepatische Nebenwirkungen verursachen können (siehe Abschnitt 4.8).

Bei fast allen Antibiotika einschließlich Amoxicillin wurde über Fälle von Antibiotika-assoziiierter Kolitis berichtet, deren Schweregrad leicht bis lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, bei Patienten, bei denen es während oder nach Anwendung eines Antibiotikums zu Durchfall kommt, an diese Diagnose zu denken. Sollte eine Antibiotika-assoziierte Kolitis auftreten, muss Amoxicillin/Clavulansäure sofort abgesetzt, ein Arzt aufgesucht und eine angemessene Behandlung begonnen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind in diesem Fall kontraindiziert.

Während einer längerfristigen Behandlung sollten die Organfunktionen, einschließlich Nieren-, Leber- und hämatopoetische Funktion, regelmäßig kontrolliert werden.

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

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis dem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung) beobachtet, und zwar vorwiegend unter einer parenteralen Therapie. Während der Anwendung hoher Amoxicillin-Dosen ist auf eine adäquate Flüssigkeitszufuhr und Harnausscheidung zu achten, um das Risiko für eine Amoxicillin-Kristallurie zu verringern. Bei Patienten mit Blasenkatheter ist die Durchgängigkeit des Katheters regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9).

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

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

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

**Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 200 mg/5 ml + 28,5 mg/5 ml**

Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs enthält 1,25 mg Aspartam (E951) pro Milliliter. Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie. Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

**Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml**

Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs enthält 2,5 mg Aspartam (E951) pro Milliliter. Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin. Es kann für Patienten mit Phenylketonurie schädlich sein. Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Orale Antikoagulantien

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

##### Methotrexat

Penicilline können die Ausscheidung von Methotrexat verringern und damit eine mögliche Erhöhung der Toxizität verursachen.

#### Probenecid

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid wird nicht empfohlen. Probenecid vermindert die tubuläre Sekretion von Amoxicillin in der Niere. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid kann erhöhte und länger anhaltende Blutspiegel von Amoxicillin, aber nicht von Clavulansäure, zur Folge haben.

#### Mycophenolatmofetil

Bei Patienten, die Mycophenolatmofetil erhielten, wurde in den ersten Tagen nach Beginn einer oralen Therapie mit Amoxicillin und Clavulansäure von einer Reduktion des Talspiegels des aktiven Metaboliten Mycophenolsäure (MPA) um circa 50 % berichtet. Die Veränderung der Talspiegel könnte möglicherweise die Veränderungen der Gesamt-MPA-Exposition nicht korrekt widerspiegeln. Daher sollte normalerweise und solange keine klinische Evidenz einer Dysfunktion des transplantierten Organs vorliegt, eine Änderung der Dosis von Mycophenolatmofetil nicht notwendig sein. Während der Kombinationstherapie und für kurze Zeit nach der Antibiotikabehandlung sollte jedoch eine intensive klinische Kontrolle erfolgen.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Begrenzte Daten beim Menschen zur Verwendung von Amoxicillin/Clavulansäure während der Schwangerschaft weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko von angeborenen Fehlbildungen hin. In einer einzigen Studie an Frauen mit vorzeitigem Blasensprung wurde beschrieben, dass die prophylaktische Anwendung von Amoxicillin/Clavulansäure mit einem erhöhten Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis bei Neugeborenen einhergeht. Die Anwendung während der Schwangerschaft sollte vermieden werden, es sei denn, der behandelnde Arzt hält sie für notwendig.

##### Stillzeit

Beide Substanzen gehen in die Muttermilch über (es ist nichts über die Auswirkungen von Clavulansäure auf den gestillten Säugling bekannt). Folglich sind Durchfall und eine Pilzinfektion der Schleimhäute beim gestillten Säugling möglich, so dass eventuell abgestillt werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte berücksichtigt werden. Amoxicillin/Clavulansäure sollte während der Stillzeit nur nach einer Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt verabreicht werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings kann es zu Nebenwirkungen (z. B. allergischen Reaktionen, Schwindel, Krampfanfällen) kommen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können (siehe Abschnitt 4.8).

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Durchfall, Übelkeit und Erbrechen.

Die Nebenwirkungen von Amoxicillin/Clavulansäure aus klinischen Studien und aus Berichten nach Markteinführung sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklassen sortiert aufgeführt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                     |               |
|--------------------------------------------------------------------|---------------|
| Mukokutane Candidose                                               | Häufig        |
| Übermäßiges Wachstum von unempfindlichen Organismen                | Nicht bekannt |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                |               |
| Reversible Leukopenie (einschließlich Neutropenie)                 | Selten        |
| Thrombozytopenie                                                   | Selten        |
| Reversible Agranulozytose                                          | Nicht bekannt |
| Hämolytische Anämie                                                | Nicht bekannt |
| Verlängerung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit <sup>1</sup> | Nicht bekannt |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems<sup>10</sup></b>                  |               |
| Angioneurotisches Ödem                                             | Nicht bekannt |
| Anaphylaxie                                                        | Nicht bekannt |
| Serumkrankheits-ähnliches Syndrom                                  | Nicht bekannt |
| Hypersensitivitätsvaskulitis                                       | Nicht bekannt |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                              |               |
| Schwindelgefühl                                                    | Gelegentlich  |



Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 200 mg/5 ml + 28,5 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

|                                                |               |
|------------------------------------------------|---------------|
| Kopfschmerzen                                  | Gelegentlich  |
| Reversible Hyperaktivität                      | Nicht bekannt |
| Konvulsionen <sup>2</sup>                      | Nicht bekannt |
| Aseptische Meningitis                          | Nicht bekannt |
| <b>Herzkrankungen</b>                          |               |
| Kounis-Syndrom                                 | Nicht bekannt |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> |               |
| Diarrhoe                                       | Häufig        |
| Übelkeit <sup>3</sup>                          | Häufig        |
| Erbrechen                                      | Häufig        |
| Magenverstimmung                               | Gelegentlich  |
| Antibiotika-assoziierte Kolitis <sup>4</sup>   | Nicht bekannt |
| Schwarze Haarzunge                             | Nicht bekannt |
| Verfärbungen der Zähne <sup>11</sup>           | Nicht bekannt |
| arzneimittelbedingtes Enterokolitisyndrom      | Nicht bekannt |
| akute Pankreatitis                             | Nicht bekannt |

|                                           |               |
|-------------------------------------------|---------------|
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>      |               |
| Anstieg von AST und/oder ALT <sup>5</sup> | Gelegentlich  |
| Hepatitis <sup>5</sup>                    | Nicht bekannt |
| Cholestatische Gelbsucht <sup>6</sup>     | Nicht bekannt |

|                                                                          |               |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes<sup>7</sup></b>    |               |
| Hautausschlag                                                            | Gelegentlich  |
| Pruritus                                                                 | Gelegentlich  |
| Urtikaria                                                                | Gelegentlich  |
| Erythema multiforme                                                      | Selten        |
| Stevens-Johnson-Syndrom                                                  | Nicht bekannt |
| Toxische epidermale Nekrolyse                                            | Nicht bekannt |
| Bullöse exfoliative Dermatitis                                           | Nicht bekannt |
| Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP) <sup>9</sup>           | Nicht bekannt |
| Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) | Nicht bekannt |
| lineare IgA-Erkrankung                                                   | Nicht bekannt |

|                                                                    |               |
|--------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                        |               |
| Interstielle Nephritis                                             | Nicht bekannt |
| Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung) <sup>8</sup> | Nicht bekannt |

<sup>1</sup> Siehe Abschnitt 4.4

<sup>2</sup> Siehe Abschnitt 4.4

<sup>3</sup> Übelkeit tritt häufiger in Verbindung mit höheren oralen Dosen auf. Das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen kann verringert werden, wenn Amoxicillin/Clavulansäure zu Beginn einer Mahlzeit eingenommen wird.

<sup>4</sup> Einschließlich pseudomembranöser Kolitis und hämorrhagischer Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)

<sup>5</sup> Bei Patienten, die mit Betalaktam-Antibiotika behandelt wurden, war ein moderater Anstieg von AST und/oder ALT zu beobachten, dessen Bedeutung allerdings unklar ist.

<sup>6</sup> Diese Ereignisse wurden bei anderen Penicillinen und Cephalosporinen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4)

<sup>7</sup> Wenn eine entzündliche Überempfindlichkeitsreaktion der Haut auftritt, sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

<sup>8</sup> Siehe Abschnitt 4.9

<sup>9</sup> Siehe Abschnitt 4.4

<sup>10</sup> Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4

<sup>11</sup> In sehr seltenen Fällen wurde bei Kindern über oberflächliche Zahnverfärbungen berichtet. Eine gute Mundhygiene kann Zahnverfärbungen verhindern, da sich diese in der Regel beim Zähneputzen entfernen lassen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen einer Überdosierung

Es kann zu gastrointestinalen Symptomen und zu Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kommen. Es wurde eine Amoxicillin-Kristallurie beschrieben, die in einigen Fällen zu einer Niereninsuffizienz führte (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Anwendung hoher Dosen kann es zu Krampfanfällen kommen.

Es wurde über eine Ausfällung von Amoxicillin in Blasenkatetern berichtet, und zwar insbesondere nach intravenöser Gabe hoher Dosen. Die Durchgängigkeit der Katheter ist regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4)

#### Behandlung einer Intoxikation

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

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

#### 5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinationen von Penicillinen, inkl. Betalaktamase-Inhibitoren ATC-Code: J01CR02

##### Wirkmechanismus

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

Amoxicillin kann durch Betalaktamasen, die von resistenten Bakterien gebildet werden, abgebaut werden, so dass das Wirkspektrum von Amoxicillin allein keine Erreger umfasst, die diese Enzyme bilden.

Clavulansäure ist ein Betalaktam, das strukturell mit den Penicillinen verwandt ist. Sie inaktiviert einige Betalaktamasen und verhindert dadurch die Inaktivierung von Amoxicillin. Clavulansäure allein übt keine klinisch relevante antibakterielle Wirkung aus.

##### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Zeitdauer des Wirkstoffspiegels oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (T > MHK) gilt als wichtigste Kenngröße für die Wirksamkeit von Amoxicillin.

##### Resistenzmechanismen

Die zwei wichtigsten Resistenzmechanismen gegen Amoxicillin/Clavulansäure sind:

- Inaktivierung durch solche bakterielle Betalaktamasen, die selbst nicht durch Clavulansäure gehemmt werden, einschließlich Klasse B, C und D.
- Veränderung der PBPs, welche die Affinität des antibakteriellen Wirkstoffs zur Zielstruktur reduzieren.

Impermeabilität der Bakterien oder Mechanismen von Effluxpumpen können bakterielle Resistenz, insbesondere bei gramnegativen Bakterien, verursachen oder fördern.

##### Grenzwerte

Die MHK-Grenzwerte für Amoxicillin/Clavulansäure sind diejenigen des „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)“

| Erreger                                                                               | Grenzwert für die Empfindlichkeit (mg/l) |                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
|                                                                                       | S ≤                                      | R >                      |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                                         | 0,001 <sup>5</sup>                       | 2 <sup>5</sup>           |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                                                          | 1 <sup>5</sup>                           | 1 <sup>5</sup>           |
| <i>Staphylococcus spp.</i>                                                            | Anmerkung <sup>1,2</sup>                 | Anmerkung <sup>1,2</sup> |
| <i>Enterococcus spp.</i>                                                              | 4 <sup>3,5</sup>                         | 8 <sup>3,5</sup>         |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>4</sup>                                          | Anmerkung <sup>6</sup>                   | Anmerkung <sup>6</sup>   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>7</sup>                                          | 0,5 <sup>5,8</sup>                       | 1 <sup>5,8</sup>         |
| <i>Enterobacteriaceae</i> <sup>9</sup>                                                | 8 <sup>5</sup>                           | 8 <sup>5</sup>           |
| <i>Enterobacterales im Zusammenhang mit unkomplizierten Harnwegsinfektionen (HWI)</i> | 32 <sup>5</sup>                          | 32 <sup>5</sup>          |
| Gram-negative Anaerobier                                                              | 4 <sup>5</sup>                           | 8 <sup>5</sup>           |
| Gram-positive Anaerobier                                                              | 4 <sup>5</sup>                           | 8 <sup>5</sup>           |
| Nicht-speziesbezogene Grenzwerte                                                      | 2 <sup>5</sup>                           | 8 <sup>5</sup>           |

<sup>1</sup> Die meisten Staphylokokken produzieren Penicillinase, und einige sind resistent gegenüber Methicillin. Beide Mechanismen machen sie resistent gegenüber Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin und Ticarcillin. Wenn Staphylokokken Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin und Cefoxitin zeigen, können sie als empfindlich gegenüber allen Penicillinen eingestuft werden. Staphylokokken, die resistent gegenüber Benzylpenicillin, aber empfindlich gegen Cefoxitin sind, sind empfindlich gegenüber  $\beta$ -Lactamase Inhibitorenkombinationen, die Isoxazolylicine (Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin) und Nafcillin. Bei oral verabreichten Wirkstoffen sollte darauf geachtet werden, dass an der Infektionsstelle eine ausreichende Exposition erreicht wird. Staphylokokken, die gegen Cefoxitin resistent sind, sind gegen alle Penicilline resistent.

<sup>2</sup> *S. saprophyticus*, der gegenüber Ampicillin empfindlich ist, ist meCa-negativ und empfindlich gegenüber Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (ohne oder mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor)

<sup>3</sup> Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (mit und ohne  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor) kann aus Ampicillin abgeleitet werden. Resistenz gegenüber Ampicillin ist bei *E. faecalis* ungewöhnlich (mit MHK bestätigen), bei *E. faecium* jedoch häufig.

<sup>4</sup> Streptokokken der Gruppen A, B, C und G produzieren keine  $\beta$ -Lactamase. Die Zugabe eines  $\beta$ -Lactamase-Inhibitors bringt keinen klinischen Nutzen.

<sup>5</sup> Für Empfindlichkeitstests wird die Clavulansäurekonzentration auf 2 mg/l festgelegt.

<sup>6</sup> Die Empfindlichkeit der Streptokokken der Gruppen A, B, C und G gegenüber Penicillinen wird aus der Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin (Penicillin G) abgeleitet, mit Ausnahme von Phenoxymethylpenicillin und Isoxazolylicinen für *Streptococcus* der Gruppe B.

<sup>7</sup> *Streptococcus pneumoniae* produziert keine  $\beta$ -Lactamase. Die Zugabe eines Beta-Lactamase-Inhibitors bringt keinen klinischen Nutzen.

<sup>8</sup> Der Oxacillin 1- $\mu$ g-Unit-Disk Screen-Test oder ein Benzylpenicillin-MHK-Test sind zu verwenden, um Beta-Lactam-Resistenzmechanismen auszuschließen. Wenn das Screening negativ ist (Oxacillin-Hemmzone  $\geq 20$  mm oder Benzylpenicillin-MHK  $\leq 0,06$  mg/l), können alle Beta-Lactam-Wirkstoffe, für die klinische Grenzwerte verfügbar sind, einschließlich solcher mit „Anmerkung“, als empfindlich gemeldet werden, ohne weitere Tests, mit Ausnahme von Cefaclor, dass, falls gemeldet, als „empfindlich, erhöhte Exposition“ gemeldet werden sollte.

<sup>9</sup> Aminopenicillin-Grenzwerte bei *Enterobacterales* basieren auf der intravenösen Verabreichung. Grenzwerte für die orale Verabreichung sind nur für unkomplizierte Harnwegsinfektionen relevant. Grenzwerte für andere Infektionen werden derzeit überprüft.

Die Prävalenz von Resistenzen kann für einzelne Spezies geographisch und über die Zeit schwanken und Informationen zu lokalen Resistenzen werden insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen benötigt. Im Bedarfsfall ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn der Nutzen der Substanz zumindest bei einigen Infektionen aufgrund der lokalen Prävalenz von Resistenzen fraglich ist.

| Üblicherweise empfindliche Erreger                                         |
|----------------------------------------------------------------------------|
| Aerobe Gram-positive Mikroorganismen                                       |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                                               |
| <i>Gardnerella vaginalis</i>                                               |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich)                     |
| <i>Koagulase-negative Staphylokokken</i> (Methicillin-empfindlich)         |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>                                            |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>                               |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> und andere beta-hämolysierende Streptokokken |
| <i>Streptococcus viridans</i> -Gruppe                                      |
| Aerobe Gram-negative Mikroorganismen                                       |
| <i>Capnocytophaga spp.</i>                                                 |
| <i>Eikenella corrodens</i>                                                 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup>                                 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                                               |
| <i>Pasteurella multocida</i>                                               |
| Anaerobe Mikroorganismen                                                   |
| <i>Bacteroides fragilis</i>                                                |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i>                                             |
| <i>Prevotella spp.</i>                                                     |

#### Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können

|                                          |
|------------------------------------------|
| Aerobe Gram-positive Mikroorganismen     |
| <i>Enterococcus faecium</i> <sup>5</sup> |
| Aerobe Gram-negative Mikroorganismen     |
| <i>Escherichia coli</i>                  |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>             |
| <i>Proteus mirabilis</i>                 |
| <i>Proteus vulgaris</i>                  |

#### Von Natur aus resistente Organismen

|                                      |
|--------------------------------------|
| Aerobe Gram-negative Mikroorganismen |
| <i>Acinetobacter sp.</i>             |
| <i>Citrobacter freundii</i>          |
| <i>Enterobacter sp.</i>              |
| <i>Legionella pneumophila</i>        |
| <i>Morganella morganii</i>           |
| <i>Providencia spp.</i>              |
| <i>Pseudomonas sp.</i>               |
| <i>Serratia sp.</i>                  |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>  |
| Andere Mikroorganismen               |
| <i>Chlamydomydia pneumoniae</i>      |
| <i>Chlamydomydia psittaci</i>        |
| <i>Coxiella burnetii</i>             |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>         |

<sup>5</sup> Natürliche intermediäre Empfindlichkeit in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen.

<sup>6</sup> Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure resistent.

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

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

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Resorption





Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 200 mg/5 ml + 28,5 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

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

Im Folgenden werden die pharmakokinetischen Ergebnisse aus einer Studie dargestellt, in denen gesunde Probanden im Nüchternzustand Amoxicillin/Clavulansäure (875 mg/125 mg Tabletten zweimal täglich) erhielten.

| Mittlere ( $\pm$ SD) pharmakokinetische Parameter          |               |                            |                       |                                   |                    |
|------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Verabreichung(e)<br>Wirkstoff(e)                           | Dosis<br>(mg) | $C_{max}$<br>( $\mu$ g/ml) | $T_{max}$ *<br>(h)    | $AUC_{(0-24)}$<br>( $\mu$ g·h/ml) | $T_{1/2}$<br>(h)   |
| Amoxicillin                                                |               |                            |                       |                                   |                    |
| AMX/CA<br>875 mg/<br>125 mg                                | 875           | 11,64<br>$\pm$ 2,78        | 1,50<br>(1,0-<br>2,5) | 53,52<br>$\pm$ 12,31              | 1,19<br>$\pm$ 0,21 |
| Clavulansäure                                              |               |                            |                       |                                   |                    |
| AMX/CA<br>875 mg/<br>125 mg                                | 125           | 2,18<br>$\pm$ 0,99         | 1,25<br>(1,0-<br>2,0) | 10,16<br>$\pm$ 3,04               | 0,96<br>$\pm$ 0,12 |
| AMX – Amoxicillin, CA – Clavulansäure<br>* Median (Spanne) |               |                            |                       |                                   |                    |

Die durch Amoxicillin/Clavulansäure erzielten Amoxicillin- und Clavulansäure- Serumkonzentrationen sind mit denen vergleichbar, die durch Einnahme äquivalenter Dosen an Amoxicillin oder Clavulansäure allein erreicht werden.

#### Verteilung

Etwa 25 % der gesamten im Plasma auftretenden Clavulansäure und 18 % des gesamten im Plasma auftretenden Amoxicillins sind an Proteine gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,3 - 0,4 l/kg für Amoxicillin und etwa 0,2 l/kg für Clavulansäure.

Nach intravenöser Gabe wurden sowohl Amoxicillin als auch Clavulansäure in der Gallenblase, im abdominalen Gewebe, in der Haut, im Fettgewebe, im Muskelgewebe, in der Synovial- und Peritonealflüssigkeit, in der Gallenflüssigkeit und im Eiter nachgewiesen. Amoxicillin verteilt sich nicht in ausreichendem Maße in die Zerebrospinalflüssigkeit.

Tierexperimentelle Studien ergaben für keinen der Bestandteile Hinweise auf eine relevante Geweberetention der jeweiligen Metaboliten. Amoxicillin ist, wie die meisten Penicilline, in der Muttermilch nachweisbar. Clavulansäure tritt ebenfalls in Spuren in der Muttermilch auf (siehe Abschnitt 4.6).

Es wurde gezeigt, dass sowohl Amoxicillin als auch Clavulansäure die Plazentaschranke passieren (siehe Abschnitt 4.6).

#### Biotransformation

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

#### Elimination

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

Amoxicillin/Clavulansäure hat bei gesunden Probanden eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von etwa einer Stunde und eine mittlere Gesamt-Clearance von etwa 25 l/h. Etwa 60 – 70 % des Amoxicillins und etwa 40 - 65% der Clavulansäure werden in den ersten 6 Stunden nach Verabreichung einzelner Amoxicillin/Clavulansäure 250 mg/125 mg oder 500 mg/125 mg Tabletten unverändert im Urin ausgeschieden. Unterschiedliche Studien zeigten, dass über den Zeitraum von 24 Stunden 50 - 85 % des Amoxicillins und 27 - 60% der Clavulansäure über den Urin ausgeschieden werden. Bei Clavulansäure wird die größte Menge in den ersten beiden Stunden nach der Verabreichung ausgeschieden.

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

#### Alter

Die Eliminationshalbwertszeit von Amoxicillin ist bei kleinen Kindern im Alter von etwa 3 Monaten bis 2 Jahren ähnlich wie diejenige bei älteren Kindern und Erwachsenen. Für sehr kleine Kinder (einschließlich Frühgeborenen) sollte der Abstand der Gaben in der ersten Lebenswoche eine zweimal tägliche Gabe nicht überschreiten, da die Elimination über die Niere noch nicht vollständig ausgebildet ist. Da bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion höher ist, ist die Dosis mit Vorsicht zu wählen, und eine Überwachung der Nierenfunktion kann ratsam sein.

#### Geschlecht

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

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamt-Serum-Clearance von Amoxicillin/Clavulansäure nimmt proportional mit der Einschränkung der Nierenfunktion ab. Die Abnahme der Arzneimittel-Clearance ist bei Amoxicillin

stärker ausgeprägt als bei Clavulansäure, da ein höherer Anteil von Amoxicillin über die Nieren ausgeschieden wird. Daher muss die Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion eine übermäßige Akkumulation von Amoxicillin verhindern, während adäquate Konzentrationen an Clavulansäure erhalten bleiben müssen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

## 6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Siliciumdioxid (E551)  
Aspartam (E951)  
Bernsteinsäure (E363)  
Xanthangummi (E415)  
Hypromellose (E464)  
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)  
Himbeer-Aroma (enthält Arabisches Gummi (E414), natürliche Aromastoffe, Propylenglycol (E1520), künstliche Aromastoffe und Aromastoffzubereitung)  
Orangen-Aroma (enthält Arabisches Gummi (E414), Aromastoffzubereitung und Butylhydroxyanisol (E320))  
Karamell-Aroma (enthält Maltodextrin, Triethylcitrat (E1505), künstliche Aromen und Essigsäure (E260))

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Zubereitete Suspension: 7 Tage.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Trockenes Pulver: Nicht über 25°C lagern. Im Originalbehältnis aufbewahren. Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Zubereitete Suspension: Suspension im Kühlschrank zwischen 2°C und 8°C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 200 mg/5 ml + 28,5 mg/5 ml

70 ml: 115 ml HDPE-Flasche/100 ml Braunglasflasche mit kindersicherem 28 mm Polypropylenverschluss mit 7 g Pulver zur Herstellung einer 70 ml Suspension zum Einnehmen.

100 ml: 150 ml HDPE-Flasche/125 ml Braunglasflasche mit kindersicherem 28 mm Polypropylenverschluss mit 10 g Pulver zur Herstellung einer 100 ml Suspension zum Einnehmen.

**Mehrfachpackung (2 x 70 ml):** 2 x 115 ml HDPE-Flasche/2 x 100 ml Braunglasflasche mit kindersicherem 28 mm Polypropylenverschluss mit jeweils 7 g Pulver zur Herstellung von jeweils 70 ml Suspension zum Einnehmen.

Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml

70 ml: 115 ml HDPE-Flasche/100 ml Braunglasflasche mit kindersicherem 28 mm Polypropylenverschluss mit 14 g Pulver zur Herstellung einer 70 ml Suspension zum Einnehmen.

100 ml: 150 ml HDPE-Flasche/125 ml Braunglasflasche mit kindersicherem 28 mm Polypropylenverschluss mit 20 g Pulver zur Herstellung einer 100 ml Suspension zum Einnehmen.

**Mehrfachpackung (2 x 70 ml):** 2 x 115 ml HDPE-Flasche/2 x 100 ml Braunglasflasche mit kindersicherem 28 mm Polypropylenverschluss mit jeweils 14 g Pulver zur Herstellung von jeweils 70 ml Suspension zum Einnehmen.

#### Packungsgrößen:

- 70 ml: 115 ml HDPE-Flasche/100 ml Braunglasflasche mit Pulver, in einem Karton mit einer Dosierhilfe (5 ml PE-Spritze), Adapter und einem Messbecher.
- 100 ml: 150 ml HDPE-Flasche/125 ml Braunglasflasche mit Pulver, in einem Karton mit einer Dosierhilfe (5 ml PE-Spritze), Adapter und einem Messbecher.

- Mehrfachpackung (2 x 70 ml): 2 x 115 ml HDPE-Flasche/2 x 100 ml Braunglasflasche mit Pulver, in einem Karton mit Dosierhilfe (5 ml PE-Spritze), Adapter und einem Messbecher.

Markierung auf der Dosierspritze: 0,25 ml bis 5 ml in 0,25 ml Schritten

Markierung auf dem Messbecher: 61 ml, 65 ml, 87 ml bzw. 90 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Überprüfen Sie vor der Verwendung, ob die Versiegelung der Flasche intakt ist. Schütteln Sie das Pulver in der verschlossenen Flasche kurz auf.

Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 200 mg/5 ml + 28,5 mg/5 ml

70 ml Packung: Messen Sie 65 ml Wasser mit dem Messbecher ab und geben es in die Flasche.

100 ml Packung: Messen Sie 90 ml Wasser mit dem Messbecher ab und geben es in die Flasche.

Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml

70 ml Packung: Messen Sie 61 ml Wasser mit dem Messbecher ab und geben es in die Flasche.

100 ml Packung: Messen Sie 87 ml Wasser mit dem Messbecher ab und geben es in die Flasche.

Verschließen und schütteln Sie die Flasche kräftig bis sich keine Pulverreste mehr am Boden befinden. Wenn die Suspension noch nicht die Ringmarke (fühlbare Kerbe oberhalb des Etiketts) erreicht hat, füllen sie mit kaltem Leitungswasser bis zur Ringmarke auf. Verschließen und schütteln Sie die Flasche nochmals kräftig.

Nach der Herstellung der Suspension ist das Arzneimittel eine weiße bis cremefarbene Suspension mit fruchtig-aromatischem Geruch.

Die zubereitete Suspension zum Einnehmen sollte vor jedem Gebrauch gut geschüttelt werden.

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

## 7 INHABER DER ZULASSUNG

Micro Labs GmbH  
Lyoner Straße 20  
60528 Frankfurt am Main  
Deutschland

## 8 ZULASSUNGNUMMERN

Amoxicillin/Clavulansäure Micro Labs  
200 mg/5 ml + 28,5 mg/5 ml: 2202550.00.00  
400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml: 2202551.00.00

## 9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

03.03.2021

## 10 STAND DER INFORMATION

Februar 2024

## 11 VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig