
VOLLSTÄNDIGE VERSCHREIBUNGSMITTELSINFORMATION: INHALT*

1 ANWENDUNGSGEBIETE UND ANWENDUNG

2 DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG

- 2.1 Wichtige Anwendungshinweise
- 2.2 Erwachsene
- 2.3 Kinder und Jugendliche
- 2.4 Patienten mit Nierenfunktionsstörung
- 2.5 Hinweise für die Zubereitung
- 2.6 Wechsel zwischen Darreichungsformen und Stärken

3 DARREICHUNGSFORMEN UND STÄRKEN

4 GEGENANZEIGEN

- 4.1 Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen
- 4.2 Cholestatische Gelbsucht/Leberfunktionsstörung

5 WARNHINWEISE UND

VORSICHTSMASSNAHMEN

- 5.1 Überempfindlichkeitsreaktionen
- 5.2 Schwere unerwünschte Hautreaktionen
- 5.3 Leberfunktionsstörung
- 5.4 *Clostridioides difficile*-assoziierte Diarrhoe (CDAD)
- 5.5 Hautausschlag bei Patienten mit Mononukleose
- 5.6 Potenzielle mikrobielle Überwucherung
- 5.7 Phenylketonuriker
- 5.8 Entwicklung arzneimittelresistenter Bakterien

6 NEBENWIRKUNGEN

- 6.1 Erfahrung aus klinischen Studien
- 6.2 Erfahrung nach der Vermarktung

7 WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN

- 7.1 Probenecid
- 7.2 Orale Antikoagulanzen
- 7.3 Allopurinol
- 7.4 Orale Kontrazeptiva
- 7.5 Auswirkungen auf Laboruntersuchungen

8 ANWENDUNG BEI BESTIMMTEN BEVÖLKERUNGSGRUPPEN

- 8.1 Schwangerschaft
- 8.2 Wehen und Geburt
- 8.3 Stillzeit
- 8.4 Kinder und Jugendliche
- 8.5 Geriatrische Anwendung
- 8.6 Nierenfunktionsstörung

10 ÜBERDOSIERUNG

11 BESCHREIBUNG

12 KLINISCHE PHARMAKOLOGIE

- 12.1 Wirkmechanismus
- 12.3 Pharmakokinetik
- 12.4 Mikrobiologie

13 NICHTKLINISCHE TOXIKOLOGIE

- 13.1 Karzinogenese, Mutagenese, Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit

14 KLINISCHE STUDIEN

- 14.1 Infektionen der unteren Atemwege und komplizierte Harnwegsinfektionen
- 14.2 Akute bakterielle Mittelohrentzündung und Durchfall bei Kindern und Jugendlichen

15 LITERATURHINWEISE

16 LIEFERBEDINGUNGEN/LAGERUNG UND HANDHABUNG

17 INFORMATIONEN FÜR DIE PATIENTENBERATUNG

* Abschnitte oder Unterabschnitte, die in der vollständigen Verschreibungsinformation ausgelassen wurden, sind nicht aufgeführt.

VOLLSTÄNDIGE VERSCHREIBUNGSPFLICHTIGE INFORMATION

1 ANWENDUNGSGEBIETE UND ANWENDUNG

AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) ist indiziert für die Behandlung von Infektionen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen, die durch empfängliche Isolate der genannten Bakterien unter den unten aufgeführten Bedingungen verursacht werden:

- Infektionen der unteren Atemwege - verursacht durch Beta-Lactamase-produzierende Isolate von *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis*.
- Akute bakterielle Mittelohrentzündung - verursacht durch Beta-Lactamase-produzierende Isolate von *H. influenzae* und *M. catarrhalis*.
- Sinusitis - verursacht durch Beta-Lactamase-produzierende Isolate von *H. influenzae* und *M. catarrhalis*.
- Haut- und Hautstrukturinfektionen - verursacht durch Beta-Lactamase-produzierende Isolate von *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* und *Klebsiella*-Arten.
- Harnwegsinfektionen - verursacht durch Beta-Lactamase-produzierende Isolate von *E. coli*, *Klebsiella*- und *Enterobacter*-Arten.

Einschränkungen bei der Anwendung

Wenn die Ergebnisse des Empfindlichkeitstests eine Empfindlichkeit gegenüber Amoxicillin zeigen, was darauf hindeutet, dass keine Beta-Lactamase produziert wird, sollte AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) nicht verwendet werden.

Verwendung

Um die Entwicklung arzneimittelresistenter Bakterien zu verringern und die Wirksamkeit von AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) und anderen antibakteriellen Arzneimitteln aufrechtzuerhalten, sollte AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) nur zur Behandlung oder Vorbeugung von Infektionen verwendet werden, die nachweislich oder mit hoher Wahrscheinlichkeit durch anfällige Bakterien verursacht werden. Wenn Kultur- und Empfindlichkeitsdaten verfügbar sind, sollten sie bei der Auswahl oder Änderung der antibakteriellen Therapie berücksichtigt werden. Liegen solche Daten nicht vor, können die lokale Epidemiologie und Empfindlichkeitsmuster zur empirischen Auswahl der Therapie beitragen.

2 DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG

2.1 Wichtige Anwendungshinweise

AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden; die Resorption von Clavulanat-Kalium wird jedoch verbessert, wenn AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) zu Beginn einer Mahlzeit verabreicht wird. Um das Risiko einer gastrointestinalen Unverträglichkeit zu minimieren, sollte AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) zu Beginn einer Mahlzeit eingenommen werden.

2.2 Erwachsene

Siehe Dosierungsschemata von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium (basierend auf dem Amoxicillin-Anteil) in Tabelle 1 unten.

Tabelle 1. Dosierungsschemata von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium bei erwachsenen Patienten

Art der Infektion	DOSIERUNGSSCHEMA VON AMOXICILLIN UND CLAVULANAT-KALIUM
Schwere Infektionen und Infektionen der Atemwege	eine 875 mg/125 mg-Tablette ^a Amoxicillin und Clavulanat-Kalium alle 12 Stunden oder eine 500 mg/125 mg-Tablette ^{b,c} Amoxicillin und Clavulanat-Kalium alle 8 Stunden
Weniger schwere Infektionen	eine 500 mg/125 mg-Tablette ^{b,c} Amoxicillin und Clavulanat-Kalium alle 12 Stunden oder eine 250 mg/125 mg Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Tablette ^d alle 8 Stunden

^a Erwachsene, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, können die Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Suspension 200 mg/28,5 mg pro 5 ml oder die Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Suspension 400 mg/57 mg pro 5 ml anstelle der Tablette 875 mg/125 mg erhalten.

^b Erwachsene, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, können anstelle der 500-mg/125-mg-Tablette Amoxicillin und Clavulanat-Kalium 125 mg/31,25 mg pro 5 ml oder Amoxicillin und Clavulanat-Kalium 250 mg/62,5 mg pro 5 ml Suspension erhalten.

^c Zwei Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium 250 mg/125 mg-Tabletten sind NICHT durch eine 500 mg/125 mg-Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Tablette ersetzbar [siehe Dosierung und Anwendung (2.6)].

^d Amoxicillin und Clavulanat-Kalium 250 mg/125 mg Tablette ist NICHT austauschbar mit Amoxicillin und Clavulanat-Kalium 250 mg/62,5 mg Kautablette [siehe Dosierung und Art der Anwendung (2.6)].

2.3 Kinder und Jugendliche

Basierend auf der Amoxicillin-Komponente sollte AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) wie folgt dosiert werden:

Neugeborene und Säuglinge im Alter von weniger als 12 Wochen (weniger als 3 Monate): Siehe Dosierungsschemata von AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) in Tabelle 2 unten.

Tabelle 2: Dosierungsschemata von AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) bei Neugeborenen und Säuglingen im Alter von weniger als 12 Wochen (weniger als 3 Monate)

Patientengruppe	Dosisschema Amoxicillin und Clavulanat-Kalium 125 mg/31,25 mg je 5 ml Suspension zum Einnehmen ^a
	Neugeborene und Säuglinge im Alter von weniger als 12 Wochen (weniger als 3 Monate)

^a Die Erfahrungen mit der Formulierung AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) 200 mg/28,5 mg pro 5 ml in dieser Altersgruppe sind begrenzt, daher wird die Verwendung von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium 125 mg/31,25 mg pro 5 ml Suspension zum Einnehmen empfohlen.

Patienten im Alter von 12 Wochen (3 Monaten) und älter und mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg: Siehe Dosierungsschemata in Tabelle 3 unten.

- Die Dosierung alle 12 Stunden wird empfohlen, da sie mit deutlich weniger Durchfall verbunden ist [siehe Klinische Studien (14.2)].
- Die Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium 200 mg/28,5 mg pro 5 ml und Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium 400 mg/57 mg pro 5 ml Suspension zum Einnehmen und Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium 200 mg/28,5 mg und Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium 400 mg/57 mg Kautabletten enthalten Aspartam und sollten nicht von Patienten mit Phenylketonurie eingenommen werden [siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (5.7)].

Tabelle 3: Dosierung bei Patienten im Alter von 12 Wochen (3 Monaten) und älter und mit einem Gewicht von weniger als 40 kg

Infektion	Dosierungsschema	
	Alle 12 Stunden	Alle 8 Stunden
	Amoxicillin und Clavulanat-Kalium 200 mg/28,5 mg pro 5 mL oder Amoxicillin und Clavulanat-Kalium 400 mg/57 mg pro 5 mL Suspension zum Einnehmen ^a	Amoxicillin und Clavulanat-Kalium 125 mg/31,25 mg pro 5 mL oder Amoxicillin und Clavulanat-Kalium 250 mg/62,5 mg pro 5 mL Suspension zum Einnehmen ^a
Otitis media ^b , Nasennebenhöhlenentzündung, Infektionen der unteren Atemwege und schwerere Infektionen	45 mg/kg/Tag alle 12 Stunden	40 mg/kg/Tag alle 8 Stunden
Weniger schwere Infektionen	25 mg/kg/Tag alle 12 Stunden	20 mg/kg/Tag alle 8 Stunden

^a Jede Stärke von AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) ist als Kautablette für ältere Kinder erhältlich.

^b Die untersuchte und empfohlene Therapiedauer bei akuter Otitis Media beträgt 10 Tage.

Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr: Kinder und Jugendliche mit einem Gewicht von 40 kg oder mehr sollten entsprechend den Empfehlungen für Erwachsene dosiert werden.

- Die 250 mg/125 mg Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Tablette sollte NICHT verwendet werden, bis das Kind mindestens 40 kg wiegt, da das Verhältnis von Amoxicillin zu Clavulansäure in der 250 mg/125 mg Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Tablette anders ist als in der 250 mg/62,5 mg Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Kautablette.

2.4 Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist im Allgemeinen keine Dosisreduktion erforderlich, es sei denn, die Beeinträchtigung ist schwerwiegend. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von weniger als 30 ml/min sollten NICHT die 875 mg-Dosis (basierend auf der Amoxicillin-Komponente) von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium-Tabletten erhalten. Siehe Dosierungsschemata bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung in Tabelle 4.

Tabelle 4. Dosierungsschemata von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium-Tabletten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Dosierungsschema
--	------------------

GFR 10 mL/min bis 30 mL/min	500 mg oder 250 mg alle 12 Stunden, abhängig von der Schwere der Infektion
GFR weniger als 10 mL/min	500 mg oder 250 mg alle 24 Stunden, je nach Schwere der Infektion
Haemodialyse	500 mg oder 250 mg alle 24 Stunden, abhängig vom Schweregrad der Infektion Verabreichung einer zusätzlichen Dosis sowohl während als auch am Ende der Dialyse

2.5 Hinweise für die Zubereitung

Bereiten Sie Amoxicillin und Clavulanat-Kalium Suspension zum Einnehmen zum Zeitpunkt der Abgabe wie folgt vor: Schütteln Sie die Flasche, bis das gesamte Pulver frei fließt. Messen Sie die Gesamtmenge (siehe Tabelle 5 unten für die Gesamtmenge an Wasser für die Rekonstitution) WASSER ab. Geben Sie etwa 2/3 des Wassers zum Pulver. Verschluss wieder aufsetzen und kräftig schütteln. Restliches Wasser zugeben. Kappe wieder aufsetzen und kräftig schütteln.

Tabelle 5: Wassermenge zum Mischen von AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA)) Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Stärke von AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) (Suspension)	Flaschengröße	Gesamtmenge an Wasser für die Rekonstitution	Inhalt jedes Teelöffels (5 mL)
200 mg/28,5 mg pro 5 mL	50 mL	52 mL	200 mg Amoxicillin und 28,5 mg Clavulansäure in Form des Kaliumsalzes
	75 mL	73 mL	
	100 mL	98 mL	
400 mg/57 mg pro 5 mL	50 mL	49 mL	400 mg Amoxicillin und 57 mg Clavulansäure in Form des Kaliumsalzes
	75 mL	70 mL	
	100 mL	94 mL	

Die orale Suspension vor Gebrauch gut schütteln. Die rekonstituierte Suspension ist kühl zu lagern und nach 10 Tagen zu verwerfen. Eine gewisse Farbveränderung ist während des Dosierungszeitraums normal.

2.6 Wechsel zwischen Darreichungsformen und Stärken

Amoxicillin und Clavulanat-Kalium 250 mg/125 mg Tablette ist NICHT austauschbar mit Amoxicillin und Clavulanat-Kalium 250 mg/62,5 mg Kautablette.

Die 250 mg/125 mg Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Tablette und die 250 mg/62,5 mg Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Kautablette sollten NICHT gegeneinander ausgetauscht werden und die 250 mg/125 mg Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Tablette sollte NICHT bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von weniger als 40 kg angewendet werden [siehe Dosierung und Anwendung (2.3)]. Die 250 mg/125 mg Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Tablette und die 250 mg/62,5 mg Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Kautablette enthalten nicht die gleiche Menge an Clavulansäure. Die 250 mg/125 mg-Kautablette von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium enthält 125 mg Clavulansäure, während die 250 mg/62,5 mg-Kautablette von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium 62,5 mg Clavulansäure enthält.

Zwei Amoxicillin und Clavulanat-Kalium 250 mg/125 mg Tabletten sind NICHT durch eine 500 mg/125 mg Amoxicillin und Clavulanat-Kalium Tablette ersetzbar

Zwei 250 mg/125 mg Tabletten Amoxicillin und Clavulanat-Kalium sollten NICHT durch eine 500 mg/125 mg Tablette Amoxicillin und Clavulanat-Kalium ersetzt werden. Da sowohl die 250-mg/125-mg- als auch die 500-mg/125-mg-Tabletten mit Amoxicillin und Clavulanat-Kalium die gleiche Menge an Clavulansäure (125 mg, als Kaliumsalz) enthalten, sind zwei 250-mg/125-mg-Tabletten mit Amoxicillin und Clavulanat-Kalium nicht gleichwertig mit einer 500-mg/125-mg-Tablette mit Amoxicillin und Clavulanat-Kalium.

3 DARREICHUNGSFORMEN UND STÄRKEN

- **200 mg/28,5 mg pro 5 ml:** Weißes bis gebrochen weißes körniges Pulver - 5 ml der rekonstituierten weißen bis blassgelben Suspension mit Orangengeschmack enthalten 200 mg Amoxicillin als Trihydrat und 28,5 mg Clavulansäure als Kaliumsalz.
- **400 mg/57 mg pro 5 ml:** Weißes bis gebrochen weißes körniges Pulver - 5 ml der rekonstituierten weißen bis blassgelben Suspension mit Orangengeschmack enthalten 400 mg Amoxicillin als Trihydrat und 57 mg Clavulansäure als Kaliumsalz.

4 GEGENANZEIGEN

4.1 Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen

Amoxicillin und Clavulanat-Kalium Suspension zum Einnehmen ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie oder Stevens-Johnson-Syndrom) auf Amoxicillin, Clavulanat oder auf andere Beta-Lactam antibakterielle Medikamente (z. B. Penicilline und Cephalosporine).

4.2 Cholestatische Gelbsucht/Leberfunktionsstörung

AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) ist kontraindiziert bei Patienten mit cholestatischer Gelbsucht/hepatischer Dysfunktion in Verbindung mit AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) in der Vorgeschichte.

5 WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

5.1 Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) wurden bei Patienten berichtet, die Betalaktam-Antibiotika, einschließlich AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA), erhielten. Diese Reaktionen treten mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Personen mit einer Penicillin-Überempfindlichkeit in der Vorgeschichte und/oder einer Überempfindlichkeit gegenüber mehreren Allergenen auf. Vor Beginn der Therapie mit AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) sollte eine sorgfältige Untersuchung über frühere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Cephalosporine oder andere Allergene durchgeführt

werden. Wenn eine allergische Reaktion auftritt, sollte Amoxicillin und Clavulanat-Kalium Suspension zum Einnehmen abgesetzt werden, und eine geeignete Therapie eingeleitet.

5.2 Schwere unerwünschte Hautreaktionen

Amoxicillin und Clavulanat-Kalium können schwere unerwünschte Hautreaktionen verursachen, wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP). Wenn Patienten einen Hautausschlag entwickeln, sollten sie engmaschig überwacht werden und Amoxicillin und Clavulanat-Kalium Suspension zum Einnehmen sollte abgesetzt werden, wenn die Läsionen fortschreiten.

5.3 Leberfunktionsstörung

Leberfunktionsstörungen, einschließlich Hepatitis und cholestatischer Gelbsucht, wurden mit der Anwendung von AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) in Verbindung gebracht. Die hepatische Toxizität ist in der Regel reversibel; es wurde jedoch über Todesfälle berichtet. Die Leberfunktion sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

5.4 *Clostridioides difficile*-assoziierte Diarrhoe (CDAD)

Clostridioides-difficile-assoziierte Diarrhöe (CDAD) wurde bei der Anwendung fast aller antibakteriellen Wirkstoffe, einschließlich Amoxicillin und Clavulanat-Kalium Suspension zum Einnehmen, beobachtet und kann in ihrem Schweregrad von leichter Diarrhöe bis zu tödlicher Kolitis reichen. Die Behandlung mit antibakteriellen Mitteln verändert die normale Darmflora, was zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile* führt.

C. difficile produziert die Toxine A und B, die zur Entwicklung von CDAD beitragen. Hypertoxin-produzierende Stämme von *C. difficile* verursachen eine erhöhte Morbidität und Mortalität, da diese Infektionen auf eine antimikrobielle Therapie nicht ansprechen und eine Kolektomie erforderlich machen können. Eine CDAD muss bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, die nach der Einnahme von Antibiotika Durchfall haben. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da CDAD-Berichten zufolge mehr als 2 Monate nach der Verabreichung von antibakteriellen Mitteln auftreten kann.

Wenn CDAD vermutet oder bestätigt wird, muss die fortgesetzte Anwendung von Antibiotika, die nicht gegen *C. difficile* gerichtet sind, unter Umständen eingestellt werden. Ein angemessenes Flüssigkeits- und Elektrolytmanagement, eine Proteinzufuhr, eine antibakterielle Behandlung von *C. difficile* und eine chirurgische Untersuchung sollten je nach klinischer Indikation eingeleitet werden.

5.5 Hautausschlag bei Patienten mit Mononukleose

Ein hoher Prozentsatz der Patienten mit Mononukleose, die Amoxicillin erhalten, entwickelt einen erythematösen Hautausschlag. Daher sollte AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) nicht an Patienten mit Mononukleose verabreicht werden.

5.6 Potenzielle mikrobielle Überwucherung

Die Möglichkeit von Superinfektionen mit pilzlichen oder bakteriellen Erregern sollte während der Therapie in Betracht gezogen werden. Wenn eine Superinfektion auftritt, sollte Amoxicillin und Clavulanat-Kalium abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

5.7 Phenylketonuriker

AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) enthalten Aspartam, das Phenylalanin enthält. 5 ml der 200 mg/28,5 mg pro 5 ml Suspension zum Einnehmen enthalten 4,42 mg Phenylalanin und 5 ml der 400 mg/57 mg pro 5 ml Suspension zum Einnehmen enthalten 6,35 mg Phenylalanin.

5.8 Entwicklung arzneimittelresistenter Bakterien

Die Verschreibung von AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) ohne nachgewiesene oder stark vermutete bakterielle Infektion oder ohne prophylaktische Indikation bringt dem Patienten wahrscheinlich keinen Nutzen und erhöht das Risiko der Entwicklung arzneimittelresistenter Bakterien.

6 NEBENWIRKUNGEN

Die folgenden Punkte werden in anderen Abschnitten der Packungsbeilage ausführlicher behandelt:

- Anaphylaktische Reaktionen [*siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (5.1)*]
- Schwere unerwünschte Hautreaktionen [*siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (5.2)*]
- Hepatische Dysfunktion [*siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (5.3)*]
- Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhöe (CDAD) [*siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (5.4)*]

6.1 Erfahrung aus klinischen Studien

Da klinische Studien unter sehr unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt werden, können die in den klinischen Studien eines Arzneimittels beobachteten Nebenwirkungsdaten nicht direkt mit den Daten in den klinischen Studien eines anderen Arzneimittels verglichen werden und entsprechen möglicherweise nicht den in der Praxis beobachteten Daten.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Durchfall/lockerer Stuhl (9 %), Übelkeit (3 %), Hautausschläge und Urtikaria (3 %), Erbrechen (1 %) und Vaginitis (1 %). Weniger als 3 % der Patienten brachen die Therapie wegen arzneimittelbedingter Nebenwirkungen ab. Die Gesamthäufigkeit der Nebenwirkungen, insbesondere der Durchfall, nahm mit der höheren empfohlenen Dosis zu. Andere, weniger häufig gemeldete Nebenwirkungen (weniger als 1 %) waren: Unterleibsbeschwerden, Blähungen und Kopfschmerzen.

Bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 2 Monaten bis 12 Jahren) wurde eine US-amerikanisch/kanadische klinische Studie durchgeführt, in der Amoxicillin und Clavulanat-Kalium als Suspension zum Einnehmen für 10 Tage in einer Dosierung von 45/6,4 mg/kg/Tag (alle 12 Stunden) mit Amoxicillin und Clavulanat-Kalium als Suspension zum Einnehmen für 10 Tage in einer Dosierung von 40/10 mg/kg/Tag (alle 8 Stunden) bei der Behandlung einer akuten Otitis media verglichen wurde. Insgesamt wurden 575 Patienten eingeschlossen, und in dieser Studie wurden nur die Suspensionsformulierungen verwendet. Insgesamt waren die beobachteten Nebenwirkungen mit den oben genannten vergleichbar; es gab jedoch Unterschiede in der Häufigkeit von Durchfall, Hautausschlägen/Urtikaria und Hautausschlägen im Windelbereich [*siehe Klinische Studien (14.2)*].

6.2 Erfahrung nach der Vermarktung

Zusätzlich zu den in klinischen Studien gemeldeten Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) nach dem Inverkehrbringen die folgenden Nebenwirkungen festgestellt. Da sie freiwillig aus einer Population unbekannter Größe gemeldet wurden, können keine Schätzungen der Häufigkeit vorgenommen werden. Diese Ereignisse wurden aufgrund einer Kombination aus ihrer Schwere, der Häufigkeit der Meldungen oder eines möglichen kausalen Zusammenhangs mit AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) für die Aufnahme ausgewählt.

Gastrointestinal: Verdauungsstörungen, Gastritis, Stomatitis, Glossitis, schwarze "haarige" Zunge, mukokutane Candidiasis, Enterokolitis und hämorrhagische/pseudomembranöse Kolitis. Das Auftreten von Symptomen einer pseudomembranösen Kolitis kann während oder nach einer antibakteriellen Behandlung auftreten [*siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (5.4)*].

Immunsystem: Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Schock), Angioödem, Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen (Urtikaria oder Hautausschlag, begleitet von Arthritis, Arthralgie, Myalgie und häufig Fieber), Überempfindlichkeits-Vaskulitis [*siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (5.1)*].

Haut und Anhangsgebilde: Hautausschläge, Juckreiz, Urtikaria, Erythema multiforme, SJS, TEN, DRESS, AGEP, exfoliative Dermatitis [*siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (5.2)*].

Leber: Leberfunktionsstörungen, einschließlich Hepatitis und cholestatischer Gelbsucht, Erhöhungen der Serumtransaminasen (AST und/oder ALT), des Serumbilirubins und/oder der alkalischen Phosphatase, wurden unter AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) berichtet. Sie wurde häufiger bei älteren Menschen, bei Männern oder bei Patienten, die eine längere Behandlung erhalten, beobachtet. Die histologischen Befunde der Leberbiopsie bestanden aus überwiegend cholestatischen, hepatozellulären oder gemischt cholestatischen hepatozellulären Veränderungen. Das Auftreten von Anzeichen/Symptomen einer Leberfunktionsstörung kann während oder mehrere Wochen nach Absetzen der Therapie auftreten. Die Leberfunktionsstörung, die schwerwiegend sein kann, ist in der Regel reversibel. Es wurde über Todesfälle berichtet [*siehe Gegenanzeigen (4.2), Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (5.3)*].

Nieren: Es wurde über interstitielle Nephritis, Hämaturie und Kristallurie berichtet [*siehe Überdosierung (10)*].

Haematologisches und lymphatisches System: Anämie, einschließlich hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura, Eosinophilie, Leukopenie und Agranulozytose sind berichtet worden. Diese Reaktionen sind in der Regel nach Absetzen der Therapie reversibel und es wird angenommen, dass es sich um Überempfindlichkeitsphänomene handelt. Thrombozytose wurde bei weniger als 1 % der mit AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) behandelten Patienten beobachtet. Es gibt Berichte über eine erhöhte Prothrombinzeit bei Patienten, die gleichzeitig mit AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) und einer Antikoagulanzen Therapie behandelt werden [*siehe Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (7.2)*].

Zentrales Nervensystem: Agitation, Angstzustände, Verhaltensänderungen, aseptische Meningitis, Verwirrung, epileptische Anfälle, Schwindel, Schlaflosigkeit und reversible Hyperaktivität wurden berichtet.

Sonstiges: Es wurde über Zahnverfärbungen (braune, gelbe oder graue Verfärbungen) berichtet. Die meisten Berichte traten bei pädiatrischen Patienten auf. Die Verfärbung wurde in den meisten Fällen durch Zahnputzen oder Zahnreinigung reduziert oder beseitigt.

7 WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN

7.1 Probenecid

Probenecid vermindert die renale tubuläre Sekretion von Amoxicillin, verzögert aber nicht die renale Ausscheidung von Clavulansäure. Die gleichzeitige Anwendung mit AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) kann zu erhöhten und verlängerten Blutkonzentrationen von Amoxicillin führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid wird nicht empfohlen.

7.2 Orale Antikoagulanzen

Bei Patienten, die Amoxicillin und orale Antikoagulanzen erhalten, wurde über eine abnorme Verlängerung der Prothrombinzeit (erhöhte internationale normalisierte Ratio [INR]) berichtet. Bei gleichzeitiger Verschreibung von Antikoagulantien mit AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) sollte eine entsprechende Überwachung erfolgen. Eine Anpassung der Dosis der oralen Antikoagulanzen kann erforderlich sein, um das gewünschte Niveau der Antikoagulation aufrechtzuerhalten.

7.3 Allopurinol

Die gleichzeitige Verabreichung von Allopurinol und Amoxicillin erhöht die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Hautausschlägen bei Patienten, die beide Arzneimittel erhalten, im Vergleich zu Patienten, die nur Amoxicillin erhalten. Es ist nicht bekannt, ob diese Verstärkung der Amoxicillin-Ausschläge auf Allopurinol oder die bei diesen Patienten vorhandene Hyperurikämie zurückzuführen ist.

7.4 Orale Kontrazeptiva

AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) können die Darmflora beeinträchtigen, was zu einer geringeren Östrogenresorption und einer verminderten Wirksamkeit von kombinierten oralen Östrogen/Progesteron-Kontrazeptiva führen kann.

7.5 Auswirkungen auf Laboruntersuchungen

Hohe Amoxicillin-Konzentrationen im Urin können zu falsch-positiven Reaktionen führen, wenn mit CLINITEST®, Benedict's Solution oder Fehling's Solution auf das Vorhandensein von Glucose im Urin getestet wird. Da dieser Effekt auch bei AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) auftreten kann, wird empfohlen, Glukosetests zu verwenden, die auf enzymatischen Glukoseoxidase-Reaktionen basieren.

Nach Verabreichung von Amoxicillin an schwangere Frauen wurde eine vorübergehende Abnahme der Plasmakonzentration von konjugiertem Estriol, Estriol-Glucuronid, konjugiertem Estron und Östradiol festgestellt.

8 ANWENDUNG BEI BESTIMMTEN BEVÖLKERUNGSGRUPPEN

8.1 Schwangerschaft

Teratogene Wirkungen: Pregnancy Category (PRC) gemäß FDA: B. Reproduktionsstudien an trächtigen Ratten und Mäusen, denen AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) (2:1-Verhältnis von Amoxicillin:Clavulanat) in oralen Dosen von bis zu 1200 mg/kg/Tag verabreicht wurde, ergaben keine Hinweise auf eine Schädigung des Fötus durch

Amoxicillin und Clavulanat-Kalium Suspension zum Einnehmen. Die Amoxicillin-Dosen bei Ratten und Mäusen (bezogen auf die Körperoberfläche) betragen etwa das 4- bzw. 2-fache der empfohlenen oralen Höchstdosis für Erwachsene (875 mg alle 12 Stunden). Für Clavulanat betragen diese Dosen etwa das 9- bzw. 4-fache der empfohlenen oralen Höchstdosis für Erwachsene (125 mg alle 8 Stunden). Es gibt jedoch keine angemessenen und gut kontrollierten Studien an schwangeren Frauen. Da Reproduktionsstudien an Tieren nicht immer auf das Ansprechen beim Menschen schließen lassen, sollte dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nur bei eindeutigem Bedarf angewendet werden.

8.2 Wehen und Geburt

Orale antibakterielle Wirkstoffe der Ampicillin-Klasse werden während der Wehen nur schlecht aufgenommen. Es ist nicht bekannt, ob die Anwendung von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium beim Menschen während der Wehen oder der Geburt unmittelbare oder verzögerte nachteilige Auswirkungen auf den Fötus hat, die Dauer der Wehen verlängert oder die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass ein geburtshilflicher Eingriff erforderlich ist.

8.3 Stillzeit

Amoxicillin wird nachweislich in die Muttermilch ausgeschieden. Die Einnahme von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium durch stillende Mütter kann zu einer Sensibilisierung des Säuglings führen. Bei der Verabreichung von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium an eine stillende Frau ist daher Vorsicht geboten.

8.4 Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) und Kautabletten wurden bei pädiatrischen Patienten nachgewiesen. Die Anwendung von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium als Suspension zum Einnehmen bei pädiatrischen Patienten wird durch Erkenntnisse aus Studien mit Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Tabletten bei Erwachsenen sowie durch zusätzliche Daten aus einer Studie mit Amoxicillin und Clavulanat-Kalium als Suspension zum Einnehmen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 Monaten bis 12 Jahren mit akuter Otitis media unterstützt [*siehe Klinische Studien (14.2)*].

Aufgrund der unvollständig entwickelten Nierenfunktion bei Neugeborenen und Kleinkindern kann die Ausscheidung von Amoxicillin verzögert sein; die Ausscheidung von Clavulanat ist in dieser Altersgruppe unverändert. Die Dosierung von AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) sollte bei pädiatrischen Patienten im Alter von weniger als 12 Wochen (weniger als 3 Monaten) angepasst werden [*siehe Dosierung und Art der Anwendung (2.3)*].

8.5 Geriatrische Anwendung

Von den 3.119 Patienten, die an einer Analyse klinischer Studien zu AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) teilnahmen, waren 32 % älter als oder gleich 65 Jahre und 14 % älter als oder gleich 75 Jahre. Es wurden keine allgemeinen Unterschiede in der Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen diesen Probanden und jüngeren Probanden beobachtet, und auch in anderen Berichten über klinische Erfahrungen wurden keine Unterschiede im Ansprechen zwischen älteren und jüngeren Patienten festgestellt, doch kann eine größere Empfindlichkeit einiger älterer Personen nicht ausgeschlossen werden.

Es ist bekannt, dass dieses Arzneimittel in erheblichem Maße über die Nieren ausgeschieden wird, und das Risiko von Nebenwirkungen dieses Arzneimittels kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion größer sein. Da

bei älteren Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion wahrscheinlicher ist, sollte bei der Wahl der Dosis Vorsicht walten, und es kann sinnvoll sein, die Nierenfunktion zu überwachen.

8.6 Nierenfunktionsstörung

Amoxicillin wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden und eine Dosisanpassung ist in der Regel bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR weniger als 30 ml/min) erforderlich. Siehe Patienten mit Nierenfunktionsstörungen [siehe Dosierung und Anwendung (2.4)] für spezifische Empfehlungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

10 ÜBERDOSIERUNG

Im Falle einer Überdosierung ist das Medikament abzusetzen, symptomatisch zu behandeln und ggf. unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Eine prospektive Studie an 51 pädiatrischen Patienten in einem Gifteinformationszentrum deutet darauf hin, dass Überdosierungen von weniger als 250 mg/kg Amoxicillin nicht mit signifikanten klinischen Symptomen verbunden sind¹.

Interstitielle Nephritis, die zu oligurischem Nierenversagen führt, wurde bei Patienten nach Überdosierung mit Amoxicillin und Clavulanat-Kalium berichtet.

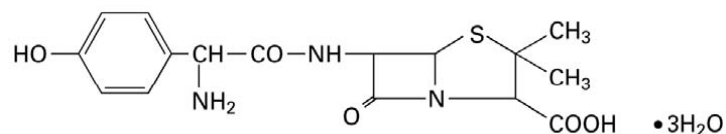
Nach einer Überdosierung von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium wurde bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten auch über eine Kristallurie berichtet, die in einigen Fällen zu Nierenversagen führte. Im Falle einer Überdosierung sollte eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Diurese beibehalten werden, um das Risiko einer Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Kristallurie zu verringern.

Die Nierenschädigung scheint nach Beendigung der Verabreichung reversibel zu sein. Hohe Blutspiegel können bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund der verminderten renalen Clearance von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium leichter auftreten. Amoxicillin und Clavulanat-Kalium können durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden [siehe Dosierung und Art der Anwendung (2.4)].

11 BESCHREIBUNG

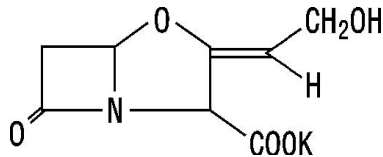
Amoxicillin und Clavulanat-Kalium zur oralen Suspension, USP, ist eine orale antibakterielle Kombination, die aus Amoxicillin und dem Beta-Lactamase-Hemmer Clavulanat-Kalium (dem Kaliumsalz der Clavulansäure) besteht.

Amoxicillin USP ist ein Analogon von Ampicillin, das vom Penicillin-Basiskern, der 6-Aminopenicillansäure, abgeleitet ist. Die Molekülformel von Amoxicillin lautet C₁₆H₁₉N₃O₅S·3H₂O, und das Molekulargewicht beträgt 419,46. Chemisch gesehen ist Amoxicillin (2S,5R,6R)-6-[(R)-(-)-2-Amino-2-(p-hydroxyphenyl)acetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäuretrihydrat und kann strukturell dargestellt werden als:



Clavulansäure wird durch die Fermentation von *Streptomyces clavuligerus* hergestellt. Es ist ein Beta-Lactam, das strukturell mit den Penicillinen verwandt ist und die Fähigkeit besitzt, einige Beta-Lactamasen zu inaktivieren,

indem es die aktiven Stellen dieser Enzyme blockiert. Die Molekularformel von Clavulanat-Kalium lautet $C_8H_8KNO_5$, das Molekulargewicht 237,25. Chemisch gesehen ist Clavulanat-Kalium Kalium-(Z)(2R,5R)-3-(2-Hydroxyethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]-heptan-2-carboxylat und kann strukturell dargestellt werden als:



- **200 mg/28.5 mg:** Nach der Rekonstitution enthält jeder 5 ml der Suspension zum Einnehmen 200 mg Amoxicillin als Trihydrat und 28,5 mg Clavulansäure (entspricht 34 mg Clavulanat-Kalium).
- **400 mg/57 mg:** Nach der Rekonstitution enthält jeder 5 ml der Suspension zum Einnehmen 400 mg Amoxicillin als Trihydrat und 57 mg Clavulansäure (entspricht 68 mg Clavulanat-Kalium).

Amoxicillin und Clavulanat-Kalium zur oralen Suspension, USP, ist ein weißes bis gebrochen weißes körniges Pulver und wird nach der Rekonstitution weiß bis blassgelb mit orangefarbenem Geschmack.

Sonstige Bestandteile:

Kolloidales Siliciumdioxid, Hypromellose, Orangenaroma, Siliciumdioxid, Bernsteinsäure, Xanthangummi und Aspartam [siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (5.7)].

- 5 ml der rekonstituierten 200 mg/28,5 mg Suspension von AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) enthalten 0,14 mEq Kalium
- 5 ml der rekonstituierten 400 mg/57 mg Suspension von AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) enthalten 0,29 mEq Kalium

12 KLINISCHE PHARMAKOLOGIE

12.1 Wirkmechanismus

Amoxicillin und Clavulanat-Kalium ist ein antibakterielles Arzneimittel [siehe Mikrobiologie (12.4)].

12.3 Pharmakokinetik

Die mittleren pharmakokinetischen Parameter von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium bei normalen Erwachsenen nach Verabreichung von Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Tabletten sind in Tabelle 6 und nach Verabreichung von AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) und Kautabletten in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 6: Mittlere (\pm S.D.) Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Pharmakokinetik-Parameter^{a,b} mit Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Tabletten

Dosierung und Einnahme von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	
	Amoxicillin	Clavulanat Kalium	Amoxicillin	Clavulanat Kalium
Amoxicillin und Clavulanat-Kalium				

250 mg/125 mg alle 8 Stunden	3.3 ± 1.12	1.5 ± 0.7	26.7 ± 4.56	12.6 ± 3.25
500 mg/125 mg alle 12 Stunden	6.5 ± 1.41	1.8 ± 0.61	33.4 ± 6.76	8.6 ± 1.95
500 mg/125 mg alle 8 Stunden	7.2 ± 2.26	2.4 ± 0.83	53.4 ± 8.87	15.7 ± 3.86
875 mg/125 mg alle 12 Stunden	11.6 ± 2.78	2.2 ± 0.99	53.5 ± 12.31	10.2 ± 3.04

^a Mittelwerte (± Standardabweichung) von 14 normalen Erwachsenen (N ist gleich 15 für Clavulanat-Kalium in den niedrig dosierten Schemata). Die Spitzenkonzentrationen traten etwa 1,5 Stunden nach der Dosis auf.

^b Amoxicillin und Clavulanat-Kalium werden zu Beginn einer leichten Mahlzeit verabreicht.

Tabelle 7: Mittlere (±S.D.) Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Pharmakokinetik-Parameter^{a,b} für Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium zum Einnehmen in Suspension und Kautabletten

Dosierung von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium	C _{max} (µg/mL)		AUC ₀₋₂₄ (µg*h/mL)	
	Amoxicillin	Clavulanat-Kalium	Amoxicillin	Clavulanat-Kalium
400 mg/57 mg (5 mL Suspension)	6.94 ± 1.24	1.1 ± 0.42	17.29 ± 2.28	2.34 ± 0.94
400 mg/57 mg (1 Kautablette)	6.67 ± 1.37	1.03 ± 0.33	17.24 ± 2.64	2.17 ± 0.73

^a Mittlere Werte (± Standardabweichung) von 28 normalen Erwachsenen. Die Spitzenkonzentrationen traten etwa 1 Stunde nach der Dosis auf.

^b Amoxicillin und Clavulanat-Kalium werden zu Beginn einer leichten Mahlzeit verabreicht.

Die orale Anwendung von 5 ml der 250-mg/62,5-mg-Suspension von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium oder die äquivalente Dosis von 10 ml der 125-mg/31,25-mg-Suspension von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium führt etwa 1 Stunde nach der Verabreichung zu durchschnittlichen Serumspitzenkonzentrationen von 6,9 µg/ml für Amoxicillin und 1,6 mcg/ml für Clavulansäure. Die Flächen unter den Serumkonzentrationskurven, die während der ersten 4 Stunden nach der Verabreichung erhalten wurden, betragen 12,6 µg*h/ml für Amoxicillin und 2,9 µg*h/ml für Clavulansäure, wenn 5 ml der 250 mg/62,5 mg Suspension von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium oder eine äquivalente Dosis von 10 ml der 125 mg/31,25 mg Suspension von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium an normale Erwachsene verabreicht wurden. Eine Kautablette mit 250 mg/62,5 mg Amoxicillin und Clavulanat-Kalium oder zwei Kautabletten mit 125 mg/31,25 mg Amoxicillin und Clavulanat-Kalium entsprechen 5 ml der Suspension mit 250 mg/62,5 mg Amoxicillin und Clavulanat-Kalium und liefern ähnliche Serumkonzentrationen von Amoxicillin und Clavulansäure.

Die mit Amoxicillin und Clavulanat-Kalium erreichten Amoxicillin-Serumkonzentrationen sind mit denen vergleichbar, die durch die orale Verabreichung entsprechender Dosen von Amoxicillin allein erreicht werden. Es hat sich gezeigt, dass die Zeit oberhalb der minimalen Hemmkonzentration von 1 µg/ml für Amoxicillin nach entsprechenden Dosierungsschemata von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium alle 12 Stunden und alle 8 Stunden bei Erwachsenen und Kindern ähnlich ist.

Absorption: Die Dosierung im nüchternen oder satten Zustand hat nur minimale Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin. Während Amoxicillin und Clavulanat-Kalium unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht werden können, ist die Absorption von Clavulanat-Kalium bei Einnahme mit Nahrung im Vergleich zum nüchternen Zustand größer. In einer Studie war die relative Bioverfügbarkeit von Clavulanat verringert, wenn Amoxicillin und Clavulanat-Kalium 30 und 150 Minuten nach Beginn eines fettreichen Frühstücks verabreicht wurde.

Verteilung: Keiner der beiden Bestandteile von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium ist stark proteingebunden; Clavulansäure ist zu etwa 25 % und Amoxicillin zu etwa 18 % im menschlichen Serum gebunden.

Amoxicillin diffundiert leicht in die meisten Körpergewebe und -flüssigkeiten, mit Ausnahme des Gehirns und der Rückenmarksflüssigkeit.

Zwei Stunden nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 35 mg/kg Suspension von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium an nüchterne Kinder wurden im Mittelohrerguss durchschnittliche Konzentrationen von 3 µg/ml Amoxicillin und 0,5 µg/ml Clavulansäure nachgewiesen.

Metabolismus und Ausscheidung: Die Halbwertszeit von Amoxicillin nach oraler Verabreichung von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium beträgt 1,3 Stunden und die von Clavulansäure 1 Stunde.

Etwa 50 % bis 70 % des Amoxicillins und etwa 25 % bis 40 % der Clavulansäure werden in den ersten 6 Stunden nach Verabreichung einer einzelnen 250 mg/125 mg- oder 500 mg/125 mg-Tablette Amoxicillin und Clavulanat-Kalium unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

12.4 Mikrobiologie

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches antibakterielles Mittel mit in vitro bakterizider Wirkung gegen grampositive und gramnegative Bakterien. Amoxicillin ist jedoch anfällig für den Abbau durch Beta-Laktamasen, so dass das Wirkungsspektrum Organismen, die diese Enzyme produzieren, nicht einschließt. Clavulansäure ist ein Beta-Lactam, das strukturell mit den Penicillinen verwandt ist und die Fähigkeit besitzt, einige Beta-Lactamase-Enzyme zu inaktivieren, die häufig in Mikroorganismen vorkommen, die gegen Penicilline und Cephalosporine resistent sind. Insbesondere besitzt es eine gute Aktivität gegen die klinisch wichtigen plasmidvermittelten Beta-Laktamasen, die häufig für die übertragene Arzneimittelresistenz verantwortlich sind.

Die Formulierung von Amoxicillin und Clavulansäure in Amoxicillin und Clavulanat-Kalium schützt Amoxicillin vor dem Abbau durch einige Beta-Lactamase-Enzyme und erweitert das antibakterielle Spektrum von Amoxicillin auf viele Bakterien, die normalerweise gegen Amoxicillin resistent sind.

Amoxicillin und Clavulansäure haben sich sowohl in vitro als auch bei klinischen Infektionen als wirksam gegen die meisten Isolate der folgenden Bakterien erwiesen [*siehe Anwendungsgebiete und Anwendung (1)*].

Gram-positive Bakterien

Staphylococcus aureus

Gram-negative Bakterien

Enterobacter Arten

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella Arten

Moraxella catarrhalis

Die folgenden In-vitro-Daten sind verfügbar, ihre klinische Bedeutung ist jedoch unbekannt. Mindestens 90 Prozent der folgenden Bakterien weisen eine minimale In-vitro-Hemmkonzentration (MHK) auf, die kleiner oder gleich dem

empfindlichen Bruchpunkt für Amoxicillin und Clavulansäure ist. Die Wirksamkeit von Amoxicillin und Clavulansäure bei der Behandlung klinischer Infektionen durch diese Bakterien wurde jedoch nicht in angemessenen und gut kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen.

Gram-positive Bakterien

Enterokokkus faecalis
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus saprophyticus
Streptokokkus pneumoniae
Streptokokkus pyogenes
Viridans-Gruppe Streptokokken

Gramnegative Bakterien

Eikenella corrodens
Proteus mirabilis

Anaerobe Bakterien

Bacteroides Arten einschließlich *Bacteroides fragilis*
Fusobacterium Arten
Peptostreptococcus-Arten

Anfälligkeitstests

Spezifische Informationen zu den Auslegungskriterien für Anfälligkeitstests und den damit verbundenen Testmethoden und Qualitätskontrollstandards, die von der FDA für dieses Medikament anerkannt sind, finden Sie unter: <https://www.fda.gov/STIC>.

13 NICHTKLINISCHE TOXIKOLOGIE

13.1 Kanzerogenese, Mutagenese, Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit

Zur Bewertung des karzinogenen Potenzials wurden keine Langzeitstudien an Tieren durchgeführt.

Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium Suspension zum Einnehmen (4:1-Formulierung von Amoxicillin:Clavulanat) war im bakteriellen Ames-Mutationstest und im Hefe-Genkonversionstest nicht mutagen. AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) war schwach positiv im Maus-Lymphom-Assay, aber der Trend zu erhöhten Mutationshäufigkeiten in diesem Assay trat bei Dosen auf, die auch mit einer verringerten Zellüberlebensrate verbunden waren. AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) war negativ im Mikrokerntest an der Maus und im Assay mit dominanter Letalität bei Mäusen. Kaliumclavulanat allein wurde im Ames-Bakterienmutationstest und im Maus-Mikrokerntest getestet und war in jedem dieser Tests negativ.

Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium für orale Suspension (Formulierung im Verhältnis 2:1 von Amoxicillin:Clavulanat) in oralen Dosen von bis zu 1.200 mg/kg/Tag hatte keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und Reproduktionsleistung bei Ratten. Bezogen auf die Körperoberfläche entspricht diese

Amoxicillin-Dosis etwa dem Vierfachen der empfohlenen oralen Höchstdosis für Erwachsene (875 mg alle 12 Stunden). Bei Clavulanat ist die Mehrfachdosis etwa 9-mal höher als die empfohlene orale Höchstdosis für Erwachsene (125 mg alle 8 Stunden), ebenfalls bezogen auf die Körperoberfläche.

14 KLINISCHE STUDIEN

14.1 Infektionen der unteren Atemwege und komplizierte Harnwegsinfektionen

Daten aus zwei zulassungsrelevanten Studien mit 1 191 Patienten, die entweder wegen Infektionen der unteren Atemwege oder wegen komplizierter Harnwegsinfektionen behandelt wurden, verglichen eine Dosierung von 875 mg/125 mg Amoxicillin und Clavulanat-Kalium alle 12 Stunden mit 500 mg/125 mg Amoxicillin und Clavulanat-Kalium alle 8 Stunden (584 bzw. 607 Patienten). Es wurde eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen den Dosierungsschemata alle 12 Stunden und alle 8 Stunden nachgewiesen. Der prozentuale Anteil der unerwünschten Ereignisse in den beiden Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich. Das am häufigsten gemeldete unerwünschte Ereignis war Durchfall; die Inzidenzraten waren bei den Dosierungsschemata 875 mg/125 mg alle 12 Stunden und 500 mg/125 mg alle 8 Stunden ähnlich (15 % bzw. 14 %); es gab jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied (p weniger als 0,05) bei den Raten schwerer Durchfälle oder Abbrüche mit Durchfall zwischen den Schemata: 1 % für das Schema 875 mg/125 mg alle 12 Stunden gegenüber 2 % für das Schema 500 mg/125 mg alle 8 Stunden.

In einer dieser zulassungsrelevanten Studien wurden Patienten mit einer Pyelonephritis ($n = 361$) oder einer komplizierten Harnwegsinfektion (d. h., (d. h. Patienten mit Anomalien der Harnwege, die nach der Eradikation zu einem Rückfall der Bakteriurie führen können, $n = 268$) randomisiert (1:1) entweder 875 mg/125 mg Tabletten Amoxicillin und Clavulanat-Kalium alle 12 Stunden ($n = 308$) oder 500 mg/125 mg Tabletten Amoxicillin und Clavulanat-Kalium alle 8 Stunden ($n = 321$) erhalten.

Die Zahl der bakteriologisch auswertbaren Patienten war zwischen den beiden Dosierungsschemata vergleichbar. Amoxicillin und Clavulanat-Kalium erbrachten vergleichbare bakteriologische Erfolgsraten bei Patienten, die 2 bis 4 Tage unmittelbar nach Therapieende untersucht wurden. Die bakteriologischen Erfolgsraten waren bei einer der Nachuntersuchungen (5 bis 9 Tage nach der Therapie) und bei einer späten Nachuntersuchung (in den meisten Fällen 2 bis 4 Wochen nach der Therapie) vergleichbar, wie in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Bakteriologische Wirksamkeitsraten für Amoxicillin und Clavulanat-Kalium

Zeit nach Therapie Therapy	<u>875 mg/125 mg alle 12 Stunden</u> % (n)	<u>500 mg/125 mg alle 8 Stunden</u> % (n)
2 bis 4 Tage	81% (58)	80% (54)
5 bis 9 Tage	58% (41)	52% (52)
2 bis 4 Wochen	52% (101)	55% (104)

Wie bereits erwähnt, gab es zwar keinen signifikanten Unterschied im Prozentsatz der unerwünschten Ereignisse in den einzelnen Gruppen, aber einen statistisch signifikanten Unterschied in den Raten schwerer Diarrhöe oder Abbrüche mit Diarrhöe zwischen den Therapien.

14.2 Akute bakterielle Mittelohrentzündung und Diarrhöe bei Kindern und Jugendlichen

Es wurde eine US-amerikanisch-kanadische klinische Studie durchgeführt, in der Amoxicillin und Clavulanat-Kalium in einer Dosierung von 45/6,4 mg/kg/Tag (aufgeteilt alle 12 Stunden) über 10 Tage mit Amoxicillin und

Clavulanat-Kalium in einer Dosierung von 40/10 mg/kg/Tag (aufgeteilt alle 8 Stunden) über 10 Tage bei der Behandlung von akuter Mittelohrentzündung verglichen wurde. In dieser Studie wurden nur die Suspensionsformulierungen verwendet. Insgesamt wurden 575 pädiatrische Patienten (im Alter von 2 Monaten bis 12 Jahren) eingeschlossen, wobei die beiden Behandlungsgruppen gleichmäßig verteilt waren und eine vergleichbare Anzahl von Patienten pro Behandlungsgruppe auswertbar war (d. h. mehr als oder gleich 84 %). Für die Teilnahme an der Studie waren Otitis-media-spezifische Kriterien erforderlich, und am Ende der Therapie und bei der Nachbeobachtung wurde eine starke Korrelation zwischen diesen Kriterien und der ärztlichen Beurteilung des klinischen Ansprechens festgestellt. Die klinischen Wirksamkeitsraten bei der Untersuchung am Ende der Therapie (definiert als 2 bis 4 Tage nach Abschluss der Therapie) und bei der Nachuntersuchung (definiert als 22 bis 28 Tage nach Abschluss der Therapie) waren für die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei die folgenden Heilungsraten für die auswertbaren Patienten erzielt wurden: Am Ende der Therapie 87 % (n gleich 265) und 82 % (n gleich 260) für 45 mg/kg/Tag alle 12 Stunden bzw. 40 mg/kg/Tag alle 8 Stunden. Bei der Nachuntersuchung waren es 67 % (n = 249) und 69 % (n = 243) für 45 mg/kg/Tag alle 12 Stunden bzw. 40 mg/kg/Tag alle 8 Stunden.

Durchfall wurde definiert als entweder: (a) 3 oder mehr wässrige oder 4 oder mehr lose/wässrige Stühle an einem Tag; ODER (b) 2 wässrige Stühle pro Tag oder 3 lose/wässrige Stühle pro Tag an 2 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Häufigkeit von Durchfall war bei Patienten, die alle 12 Stunden behandelt wurden, deutlich geringer als bei Patienten, die alle 8 Stunden behandelt wurden (14 % bzw. 34 %). Darüber hinaus war die Zahl der Patienten, die entweder an schwerem Durchfall litten oder deren Behandlung mit Durchfall abgebrochen wurde, in der Gruppe, die alle 12 Stunden behandelt wurde, signifikant niedriger (3 % bzw. 8 % für die Behandlung alle 12 Stunden/10 Tage bzw. alle 8 Stunden/10 Tage). In der Gruppe, die alle 12 Stunden behandelt wurde, wurden 3 Patienten (1 %) wegen einer allergischen Reaktion abgesetzt, während in der Gruppe, die alle 8 Stunden behandelt wurde, 1 Patient aus diesem Grund abgesetzt wurde. Die Zahl der Patienten mit einer Candida-Infektion im Windelbereich betrug 4 % in der Gruppe, die alle 12 Stunden behandelt wurde, und 6 % in der Gruppe, die alle 8 Stunden behandelt wurde.

Es ist nicht bekannt, ob der Befund einer statistisch signifikanten Verringerung der Durchfälle bei den alle 12 Stunden verabreichten Suspensionen im Vergleich zu den alle 8 Stunden verabreichten Suspensionen von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium auf die Kautabletten von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium extrapoliert werden kann. Das Vorhandensein von Mannitol in den Kautabletten von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium kann zu einem anderen Diarrhoe-Profil beitragen. Die alle 12 Stunden einzunehmenden Suspensionen (200 mg/28,5 mg pro 5 ml und 400 mg/57 mg pro 5 ml) von Amoxicillin und Clavulanat-Kalium sind mit Aspartam gesüßt.

15 LITERATURHINWEISE

1. Swanson-Biearman B, Dean BS, Lopez G, Krenzelo EP. The effects of penicillin and cephalosporin ingestions in children less than six years of age. Vet Hum Toxicol. 1988; 30: 66-67.

16 LIEFERBEDINGUNGEN/LAGERUNG UND HANDHABUNG

AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA), 200 mg/28,5 mg pro 5 ml ist ein weißes bis gebrochen weißes körniges Pulver - 5 ml der rekonstituierten weißen bis blassgelben Suspension mit Orangengeschmack enthalten 200 mg Amoxicillin als Trihydrat und 28,5 mg Clavulansäure als Kaliumsalz (entspricht 34 mg Clavulanat-Kalium).

Flaschen zu 50 mL NDC 65862-533-50

Flaschen zu 75 mL NDC 65862-533-75

Flaschen zu 100 mL NDC 65862-533-01

AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) 400 mg/57 mg pro 5 ml ist ein weißes bis gebrochen weißes körniges Pulver - 5 ml der rekonstituierten weißen bis blassgelben Suspension mit Orangengeschmack enthalten 400 mg Amoxicillin als Trihydrat und 57 mg Clavulansäure als Kaliumsalz (entspricht 68 mg Clavulanat-Kalium).

Flaschen zu 50 mL NDC 65862-534-50

Flaschen zu 75 mL NDC 65862-534-75

Flaschen zu 100 mL NDC 65862-534-01

Im Originalbehälter aufbewahren.

Trockenes Pulver bei 20° bis 25°C (68° bis 77°F) lagern. (Siehe USP Kontrollierte Raumtemperatur).

Rekonstituierte Suspension unter Kühlung aufbewahren. Unbenutzte Suspension nach 10 Tagen verwerfen. Außerhalb der Reichweite von Kindern aufbewahren.

17 INFORMATIONEN FÜR DIE PATIENTENBERATUNG

Anweisungen zur Verabreichung

Informieren Sie die Patienten darüber, dass AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) je nach verordneter Dosis alle 8 Stunden oder alle 12 Stunden eingenommen werden kann. Jede Dosis sollte mit einer Mahlzeit oder einem Snack eingenommen werden, um die Möglichkeit einer Magen-Darm-Verstimmung zu verringern.

Allergische Reaktionen

Weisen Sie die Patienten darauf hin, dass Amoxicillin und Clavulanat-Kalium für orale Suspensionen ein Arzneimittel der Penicillin-Klasse enthalten, das bei einigen Personen allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCAR)

Informieren Sie die Patienten über die Anzeichen und Symptome schwerer Hautmanifestationen. Weisen Sie die Patienten an, die Einnahme von AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) sofort abzubrechen und die ersten Anzeichen oder Symptome von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder andere Anzeichen einer Überempfindlichkeit sofort zu melden [siehe *Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (5.2)*].

Durchfall

Weisen Sie die Patienten darauf hin, dass Durchfall ein häufiges Problem ist, das durch Antibiotika verursacht wird und normalerweise aufhört, wenn das Antibiotikum abgesetzt wird. Manchmal können Patienten nach Beginn der Behandlung mit Antibiotika wässrige und blutige Stühle (mit oder ohne Magenkrämpfe und Fieber) entwickeln, auch noch 2 oder mehr Monate nach Einnahme der letzten Dosis des Antibiotikums. Wenn der Durchfall schwerwiegend ist oder länger als 2 oder 3 Tage anhält, sollten die Patienten so bald wie möglich ihren Arzt aufsuchen.

Antibakterielle Resistenz

Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass antibakterielle Arzneimittel, einschließlich AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA), nur zur Behandlung bakterieller Infektionen eingesetzt werden dürfen. Virusinfektionen (z. B. Erkältungen) können damit nicht behandelt werden.

Wenn AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) verschrieben wird, um eine bakterielle Infektion zu behandeln, sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass es zwar üblich ist, sich zu Beginn der Therapie besser zu fühlen, das Medikament aber genau nach Anweisung eingenommen werden muss. Das Auslassen von Dosen oder die nicht vollständige Beendigung der Therapie kann: (1) die Wirksamkeit der sofortigen Behandlung verringern und (2) die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass Bakterien eine Resistenz entwickeln und in Zukunft nicht mehr mit AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) oder anderen antibakteriellen Arzneimitteln behandelt werden können.

Anweisungen zur Lagerung

Patienten darauf hinweisen, die Suspension gekühlt aufzubewahren. Vor Gebrauch gut schütteln. Wenn Sie einem Kind die Suspension (flüssig) von AmoxiClav Aurobindo 400/57 mg TS (USA) verabreichen, verwenden Sie eine kalibrierte orale Spritze. Achten Sie darauf, die kalibrierte orale Spritze nach jedem Gebrauch zu spülen. Die Flaschen mit Amoxicillin- und Clavulanat-Kalium-Suspension zum Einnehmen können mehr Flüssigkeit als erforderlich enthalten. Befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes bezüglich der zu verwendenden Menge und der Behandlungstage, die Ihr Kind benötigt. Entsorgen Sie alle nicht verwendeten Arzneimittel.

CLINITEST ist ein eingetragenes Warenzeichen von Miles, Inc.

Vertrieben in Deutschland von:

PUREN Pharma GmbH & Co. KG

Willy-Brandt-Allee 2

81829 München

Deutschland

Telefon: 089/558909 - 0

Telefax: 089/558909 - 240

Vertrieben in den USA von:

Aurobindo Pharma USA, Inc.

279 Princeton-Hightstown Road

East Windsor, NJ 08520

Hergestellt von:

Aurobindo Pharma Limited

Hyderabad-500 032, Indien

Überarbeitet: 11/2022