

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

AmoxiClav Hikma i.v. 600 mg
Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
500 mg Amoxicillin / 100 mg Clavulansäure

AmoxiClav Hikma i.v. 1,2 g
Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
1 g Amoxicillin / 0,2 g Clavulansäure

AmoxiClav Hikma i.v. 2,2 g
Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung
2 g Amoxicillin/ 0,2 g Clavulansäure

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

AmoxiClav Hikma i.v. 600 mg
1 Durchstechflasche mit 649,3 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 530,10 mg Amoxicillin-Natrium, entsprechend 500 mg Amoxicillin; 119,2 mg Kaliumclavulanat, entsprechend 100 mg Clavulansäure.

AmoxiClav Hikma i.v. 1,2 g
1 Durchstechflasche mit 1300 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 1060 mg Amoxicillin-Natrium, entsprechend 1000 mg Amoxicillin; 238,3 mg Kaliumclavulanat, entsprechend 200 mg Clavulansäure.

AmoxiClav Hikma i.v. 2,2 g
1 Durchstechflasche mit 2360 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung enthält 2120 mg Amoxicillin-Natrium, entsprechend 2000 mg Amoxicillin; 238,3 mg Kaliumclavulanat, entsprechend 200 mg Clavulansäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AmoxiClav Hikma i.v. ist für die Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen und Kindern indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1):

- schwere Infektionen von Hals, Nase und Ohr (wie Mastoiditis, Peritonsillarinfektionen, Epiglottitis und Sinusitis mit einhergehenden schweren systemischen Anzeichen und Symptomen)
- 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
- intraabdominelle Infektionen
- Infektionen der weiblichen Geschlechtsorgane.

Prophylaxe von Infektionen im Zusammenhang mit größeren operativen Eingriffen bei Erwachsenen, wie solche:

- am Magen- und Darmtrakt
- in der Beckenhöhle
- an Kopf und Hals
- am Gallentrakt.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Die Dosis von AmoxiClav Hikma i.v., 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 an Amoxicillin und/oder unterschiedliche Verhältnisse von Amoxicillin zu Clavulansäure bieten) sollte gegebenenfalls berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Bei einer Anwendung wie unten beschrieben enthält dieses Amoxicillin/Clavulansäure Pulver zur Herstellung einer Injektions- und Infusionslösung eine tägliche Gesamtdosis von 6.000 mg Amoxicillin und 600 mg Clavulansäure. Wenn eine höhere tägliche Dosis von Amoxicillin nötig ist, wird empfohlen, eine alternative intravenöse Formulierung auszuwählen, um die Gabe unnötig hoher täglicher Dosen von Clavulansäure zu vermeiden.

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).

Die lokalen Richtlinien für die angemessenen Dosierungshäufigkeiten von Amoxicillin/Clavulansäure sind zu beachten.

Erwachsene und Kinder \geq 40 kg

Zur Behandlung von Infektionen gemäß Abschnitt 4.1:

- 1.000 mg/200 mg alle 8 Stunden oder
- 2.000 mg/200 mg alle 12 Stunden

Für sehr schwere Infektionen kann die Dosis bis zu maximal 2000 mg/200 mg alle 8 Stunden erhöht werden.

Perioperative Prophylaxe	<p>Bei Eingriffen mit einer Dauer von weniger als 1 Stunde ist die empfohlene Dosis von AmoxiClav Hikma i.v. 1000 mg/200 mg bis 2000 mg/200 mg bei Narkoseeinleitung</p> <p>Bei Eingriffen mit einer Dauer von mehr als 1 Stunde ist die empfohlene Dosis von AmoxiClav Hikma i.v. 1000 mg/100 mg bis 2000 mg/200 mg bei Narkoseeinleitung mit bis zu 3 Dosen von 1000 mg/100 mg in 24 Stunden.</p> <p>Wenn bei der Operation eindeutige klinische Anzeichen einer Infektion vorliegen, ist postoperativ ein normaler intravenöser oder oraler Behandlungszyklus erforderlich.</p>
--------------------------	--

Kinder < 40 kg

Empfohlene Dosen:

- Kinder im Alter von 3 Monaten und älter: 25 mg/5 mg je kg alle 8 Stunden
- Kinder im Alter von unter 3 Monaten oder mit einem Körpergewicht von weniger als 4 kg: 25 mg/5 mg je kg alle 12 Stunden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung wird als nicht erforderlich betrachtet.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosisanpassungen basieren auf der empfohlenen Höchstkonzentration von Amoxicillin. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (KrCl) von mehr als 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg

KrCl: 10–30 ml/min	Anfangsdosis von 1.000 mg/200 mg und anschließend 500 mg/100 mg zweimal täglich
KrCl < 10 ml/min	Anfangsdosis von 1.000 mg/200 mg und anschließend 500 mg/100 mg alle 24 Stunden
Hämodialyse	Anfangsdosis von 1.000 mg/200 mg und anschließend 500 mg/100 mg alle 24 Stunden mit einer zusätzlichen Dosis von 500 mg/100 mg am Ende der Dialyse (da die Serumkonzentrationen sowohl von Amoxicillin als auch von Clavulansäure durch die Dialyse verringert werden)

Kinder < 40 kg

KrCl: 10–30 ml/min	25 mg/5 mg je kg alle 12 Stunden
KrCl < 10 ml/min	25 mg/5 mg je kg alle 24 Stunden

Hämodialyse	25 mg/5 mg je kg alle 24 Stunden, mit einer zusätzlichen Gabe von 12,5 mg/2,5 mg je kg am Ende der Dialyse (da die Serumkonzentrationen sowohl von Amoxicillin als auch Clavulansäure durch die Dialyse verringert werden).
-------------	---

AmoxClav Hikma i.v. 2000/200 mg sollte bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (KrCl) von unter 30 ml/min für eine operative Prophylaxe nur dann verwendet werden, wenn es in 1 Infusion verwendet wird.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Art der Anwendung

AmoxiClav Hikma i.v. ist für die intravenöse Anwendung bestimmt.

AmoxiClav Hikma i.v. 600 mg,

AmoxiClav Hikma i.v. 1,2g:

AmoxiClav Hikma i.v. 600mg und 1,2 g kann entweder als langsame intravenöse Injektion über einen Zeitraum von 3 bis 4 Minutendirekt in eine Vene oder aber als Infusion über 30 bis 40 Minuten verabreicht werden. AmoxiClav Hikma i.v. ist nicht für die intramuskuläre Anwendung geeignet.

Kinder unter 3 Monaten sollten AmoxiClav Hikma i.v. ausschließlich als Infusion erhalten.

Die Behandlung mit AmoxiClav Hikma i.v. kann durch die Anwendung einer intravenösen Formulierung eingeleitet und durch eine geeignete orale Formulierung, welche für den individuellen Patienten als geeignet erachtet wird, abgeschlossen werden.

AmoxiClav Hikma i.v. 2,2g

AmoxiClav Hikma i.v. 2,2g sollte als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 bis 40 Minuten verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit 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.

Diese AmoxiClav Hikma i.v.-Formulierung ist möglicherweise nicht für den Gebrauch geeignet, wenn ein hohes Risiko besteht, dass die vermuteten Erreger eine Resistenz gegenüber Betalaktam-Antibiotika aufweisen, die nicht durch Betalaktamasen hervorgerufen wird, die empfindlich gegenüber einer Hemmung durch Clavulansäure sind. Bei der empfohlenen Dosis bis zu 1000mg/100 mg alle 8 Stunden ist diese Formulierung möglicherweise nicht für die Behandlung von Penicillin-resistenten *S. pneumoniae* geeignet. Für diesen Erreger ist eine Dosis von 2000 mg/ 200mg alle 12 Stunden erforderlich.

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 AmoxiClav Hikma i.v. 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 Abschnitt 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 einnahmen, 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.

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 Erbrechen (1-4 Stunden nach der Anwendung 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.

Während einer längerfristigen Behandlung sollte die Organfunktion, 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 nicht-enzymatische Methoden falsch-positive Ergebnisse ergeben können.

Die in AmoxiClav Hikma i.v. 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 Bericht 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.

AmoxiClav Hikma i.v. 600 mg:
Eine Durchstechflasche enthält 1,4 mmol (31 mg) Natrium.

AmoxiClav Hikma i.v. 1,2 g:
Eine Durchstechflasche enthält 2,7 mmol (62,9 mg) Natrium.

AmoxiClav Hikma i.v. 2,2 g:
Eine Durchstechflasche enthält 5,5 mmol (126 mg) Natrium

Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

AmoxiClav Hikma i.v. 600 mg enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Durchstechflasche.

AmoxiClav Hikma i.v. 1,2 g, AmoxiClav Hikma i.v. 2,2 g:
Eine Durchstechflasche enthält 1,0 mmol (39 mg) Kalium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter Kalium kontrollierter Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulantien

Orale Antikoagulantien und Penicillin-Antibiotika finden breite Anwendung in der Praxis, und es liegen keine Berichte über Wechselwirkungen vor. Allerdings wurden in der Literatur Fälle von erhöhten Werten der International Normalised Ratio (INR) bei Patienten beschrieben, die mit Acenocoumarol oder Warfarin behandelt wurden und denen eine Behandlung mit Amoxicillin verordnet wurde. Wenn eine gemeinsame Anwendung notwendig ist, 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 vermindern, was zu einer potentiellen Erhöhung der Toxizität führen kann.

Probenecid

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Beide Substanzen gehen in die Muttermilch über (es ist nichts über die Auswirkungen von Clavulansäure auf den gestillten Säugling bekannt). Folglich sind Durchfall und eine Pilzinfektion der Schleimhäute beim gestillten Säugling möglich, so dass eventuell abgestillt werden muss. 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt.

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	
Mukokutane Candidose	Häufig
Übermäßiges Wachstum von unempfindlichen Organismen	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	
Reversible Leukopenie (einschließlich Neutropenie)	Selten
Thrombozytopenie	Selten
Reversible Agranulozytose	Nicht bekannt
Hämolytische Anämie	Nicht bekannt
Verlängerung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit ¹	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Immunsystems¹⁰</u>	
Angioneurotisches Ödem	Nicht bekannt
Anaphylaxie	Nicht bekannt
Überempfindlichkeit wie bei Serumkrankheit	Nicht bekannt
Allergische Vaskulitis	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	
Schwindel	Gelegentlich
Kopfschmerzen	Gelegentlich
Aseptische Meningitis	Nicht bekannt
Krampfanfälle ²	Nicht bekannt
<u>Herzerkrankungen</u>	
Kounis-Syndrom	Nicht bekannt
<u>Gefäßkrankungen</u>	
Thrombophlebitis ³	Selten
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	
Durchfall	Häufig
Übelkeit	Gelegentlich
Erbrechen	Gelegentlich
Magenverstimmung	Gelegentlich
Antibiotika-assoziierte Kolitis ⁴	Nicht bekannt
Arzneimittelbedingtes Enterokolitissyndrom	Nicht bekannt
Akute Pankreatitis	Nicht bekannt
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>	
Anstieg von AST und/oder ALT ⁵	Gelegentlich
Hepatitis ⁶	Nicht bekannt

Cholestatischer Ikterus ⁶	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes⁷</u>	
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) ⁹	Nicht bekannt
Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Nicht bekannt
Lineare IgA-Erkrankung	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>	
Interstitielle Nephritis	Nicht bekannt
Kristallurie ⁸ (einschließlich akuter Nierenschädigung)	Nicht bekannt
¹ Siehe Abschnitt 4.4 ² Siehe Abschnitt 4.4 ³ An der Injektionsstelle ⁴ Einschließlich pseudomembranöser Kolitis und hämorrhagischer Kolitis (siehe Abschnitt 4.4) ⁵ Bei Patienten, die mit Betalaktam-Antibiotika behandelt wurden, wurde ein moderater Anstieg von AST und/oder ALT beschrieben, dessen Bedeutung allerdings unklar ist. ⁶ Diese Ereignisse wurden bei anderen Penicillinen und Cephalosporinen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). ⁷ Wenn eine entzündliche Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut auftritt, sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.4). ⁸ Siehe Abschnitt 4.9 ⁹ Siehe Abschnitt 4.4 ¹⁰ Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4	

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. Amoxicillin-Kristallurie, die in einigen Fällen zu Nierenversagen führte, wurde beobachtet (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 Blasenkathetern berichtet, und zwar insbesondere nach intravenöser Verabreichung 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:

Kombination von Penicillinen, inkl. Betalaktamase-Inhibitoren;

ATC-Code: J01CR02

Wirkungsweise

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (Betalaktam-Antibiotikum), das eines oder mehrere der für die Biosynthese des bakteriellen Peptidoglykans notwendigen Enzyme (häufig Penicillin-bindende Proteine genannt, PBP) hemmt, welches ein integraler Bestandteil der Bakterienzellwand ist. Die Hemmung der Peptidoglykan-Synthese hat eine Schwächung der Zellwand zur Folge, was in der Regel zur Zellyse 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. Es inaktiviert einige Betalaktamasen und verhindert dadurch die Inaktivierung von Amoxicillin. Clavulansäure allein übt keine klinisch relevante antibakterielle Wirkung aus.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Zeitdauer des Wirkstoffspiegels oberhalb der minimalen Hemmkonzentration ($T > \text{MHK}$) gilt als wichtigste Kenngröße für die Wirksamkeit von Amoxicillin.

Resistenzmechanismen

Die zwei wichtigsten Resistenzmechanismen gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure sind:

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

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

- Durch Effluxpumpen kann Amoxicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Grenzwerte

Die MHK-Grenzwerte sind diejenigen des „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)“.

EUCAST v.12.0, Stand Januar 2022

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Haemophilus influenzae</i> (i.v.)	≤ 2 mg/l ²⁾	> 2 mg/l ²⁾
<i>Haemophilus influenzae</i> (oral)	≤ 0,001 mg/l ²⁾	> 2 mg/l ²⁾
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l ²⁾	> 1 mg/l ²⁾
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i> und <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ³⁾	≤ 2 mg/l ³⁾	> 2 mg/l ³⁾
Koagulase-negative Staphylokokken (außer <i>Staphylococcus lugdunensis</i> und <i>Staphylococcus saprophyticus</i>) ³⁾	≤ 0,25 mg/l ³⁾	> 0,25 mg/l ³⁾
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l ²⁾	> 8 mg/l ²⁾
<i>Streptococcus</i> spp.(Gruppen A, B, C, G) ⁴⁾	- ⁴⁾	- ⁴⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (i.v) ⁵⁾	- ⁵⁾	- ⁵⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (oral)	≤ 0,5 ²⁾	> 1 ²⁾
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ⁶⁾	- ⁶⁾	- ⁶⁾
<i>Enterobacterales</i> ¹⁾	≤ 8 mg/ml ²⁾	> 8 mg/l ²⁾
<i>Enterobacterales</i> (nur unkomplizierte HWI)	≤ 32 mg/ml ²⁾	>32 mg/l ²⁾
Nicht-Spezies bezogene Grenzwerte*	≤ 2 mg/l ²⁾	> 8 mg/l ²⁾

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

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

³⁾ Die angegebenen Grenzwerte sind Oxacillin-Konzentrationen.

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

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

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

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

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

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten mit Stand von November 2017. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Amoxicillin/Clavulansäure in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11. am Ende dieser Fachinformation.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich) £
Koagulase-negative Staphylokokken (Methicillin-empfindlich)£
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> und andere betahämolysierende Streptokokken
<i>Streptococcus-viridans</i> -Gruppe
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i> \$
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>

<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter</i> sp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> sp.
<i>Morganella morganii</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Providencia</i> spp.
<i>Pseudomonas</i> sp.
<i>Serratia</i> sp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Coxiella burnetti</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>

§ Natürliche intermediäre Empfindlichkeit in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen.

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Im Folgenden sind die pharmakokinetischen Ergebnisse von Studien dargestellt, in denen Amoxicillin/Clavulansäure gesunden Probanden entweder als Gabe von 500 mg/100 mg oder 1.000 mg/200 mg als intravenöse Bolusinjektion verabreicht wurden.

Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter					
<i>Intravenöse Bolusinjektion</i>					
Verabreichte Dosis	Amoxicillin				
	Dosis	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T 1/2 (h)	AUC (h x mg/l)	Wiederfindungsrate im Urin (%; 0 bis 6 h)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1.000 mg/200 mg	1.000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Clavulansäure					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1.000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – Amoxicillin, CA – Clavulansäure					

Verteilung

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

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Amoxicillin/Clavulansäure hat bei gesunden Probanden eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von etwa einer Stunde und eine mittlere Gesamt-Clearance von etwa 25 l/h. Etwa 60 bis 70 % des Amoxicillins und etwa 40 bis 65 % der Clavulansäure werden in den ersten 6 Stunden nach Verabreichung einer einzelnen AmoxiClav Hikma i.v. 500/100 mg oder 1.000/200 mg intravenösen Bolusinjektion 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 Anwendung von Probenecid verzögert die Amoxicillin-Exkretion, nicht aber die renale Exkretion von Clavulansäure (siehe Abschnitt 4.5).

Alter

Die Eliminationshalbwertszeit von Amoxicillin ist bei kleinen Kindern im Alter von etwa 3 Monaten bis 2 Jahren ähnlich wie diejenige bei älteren Kindern und Erwachsenen. Für sehr kleine Kinder (einschließlich Frühgeborene) 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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion 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 Gentoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

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

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potenzial von AmoxiClav Hikma i.v. oder seinen Komponenten durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Trägerlösungen zur Infusion, vgl. 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung:
3 Jahre

Gebrauchsfertige Injektions- oder Infusionslösung:
 Injektionslösungen sollten innerhalb von 15 Minuten nach Zubereitung verabreicht werden.
 Infusionslösungen sollten innerhalb von 30 Minuten nach Zubereitung verabreicht werden
 (siehe 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung:
 Nicht über 25°C lagern.
 Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen!

Gebrauchsfertige Injektions- oder Infusionslösung:
 Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 15 Minuten für die Injektionslösung und für 30 Minuten für die Infusionslösung bei 25°C/60% r.F. nachgewiesen.
 Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens/der Rekonstitution/des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.
 Die Zubereitung ist nicht über 25°C zu lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Vial) mit Pulver und Stopfen (latexfrei)

AmoxiClav Hikma i.v. 600 mg
 Packung mit fünf 10 ml Durchstechflaschen zu je 649,3 mg Pulver und Packung mit fünf 20 ml Durchstechflaschen zu je 649,3 mg Pulver.

AmoxiClav Hikma i.v. 1,2 g
 Packung mit fünf oder hundert 20 ml Durchstechflaschen zu je 1300 mg Pulver und Packung mit fünf 50 ml Durchstechflaschen zu je 1300 mg Pulver

AmoxiClav Hikma i.v. 2,2 g
 Packung mit fünf 100 ml Durchstechflaschen zu je 2360 mg Pulver.
 Packung mit fünf oder hundert 20 ml Durchstechflaschen zu je 2360 mg Pulver.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Lösungsanweisung:

AmoxiClav Hikma i.v.	Wasser für Injektionszwecke zur Herstellung	
	von isotonen Lösungen	von Infusionslösungen
600 mg	15,5 ml	bis zu 50 ml
1,2 g	31 ml	bis zu 100 ml
2,2 g	55 ml	bis zu 100 ml

Nach Auflösen der Substanz kann eine leichte, vorübergehende Farbänderung (von hellgelb nach rosa) auftreten. Diese Substanzeigenschaft ist ohne Bedeutung für die Qualität und Wirksamkeit des Produktes.

- Dextroselösungen dürfen nicht zum Auflösen von *AmoxiClav Hikma i.v.* verwendet werden.

- Mischen mit Blutzubereitungen, eiweiß- oder fetthaltigen Infusionslösungen sowie mit Aminoglykosiden ist zu vermeiden.
- *AmoxiClav Hikma i.v.* sollte ebenfalls nicht mit Infusionslösungen gemischt werden, die Glukose, Dextran oder Bicarbonat enthalten.

Nicht verwendete Reste müssen vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da M3, n3 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Mitvertrieb:
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried

8. ZULASSUNGSNUMMERN

AmoxiClav Hikma i.v. 600 mg	57756.00.00
AmoxiClav Hikma i.v. 1,2 g	57757.00.00
AmoxiClav Hikma i.v. 2,2 g	57758.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27.09.2005/12.11.2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2022) finden Sie in folgender Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Staphylococcus aureus</i> #
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich) £
Koagulase-negative Staphylokokken (Methicillin-empfindlich) £
<i>Streptococcus agalactiae</i>

<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> und andere betahämolisierende Streptokokken
<i>Streptococcus-viridans</i> -Gruppe [°]
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Capnocytophaga</i> spp. [°]
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Eikenella corrodens</i> [°]
<i>Haemophilus influenzae</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i> [°]
<i>Proteus mirabilis</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides fragilis</i> [°]
<i>Fusobacterium nucleatum</i> [°]
<i>Prevotella</i> spp. [°]
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i> ⁺
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i> ^{&}
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Providencia</i> spp.
<i>Pseudomonas</i> spp.
<i>Serratia</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Coxiella burnetti</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

[°] Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

[#] Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei $\geq 10\%$

⁺ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

[£] Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure resistent.

[&] Bei Isolaten von Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis beträgt die Resistenzrate $\leq 10\%$

¹ Diese Formulierung von Amoxicillin/Clavulansäure ist möglicherweise nicht geeignet für die Behandlung von *Streptococcus pneumoniae*, der gegenüber Penicillin resistent ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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