

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amoxicillin „ratiopharm“ 250 mg/5 ml - Trockensaft

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml fertige Suspension (entspr. 1 Messlöffel) enthalten 250 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 8,5 mg Aspartam/5ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Granulat: weißes bis leicht gelbliches Granulat mit bitter-süßem Geschmack und fruchtigem Geruch

Suspension: weiße bis leicht gelbliche Suspension mit bitter-süßem Geschmack und fruchtigem Geruch

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Amoxicillin ist angezeigt zur Behandlung der folgenden bakteriellen Infektionen bei Erwachsenen und Kindern, die durch Amoxicillin-empfindliche Gram-positive und Gram-negative Erreger hervorgerufen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1):

- Akute bakterielle Sinusitis
- Akute Otitis media
- Akute Streptokokken-Tonsillitis und -Pharyngitis
- Akute Verschlimmerung chronischer Bronchitis
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Akute Zystitis
- Asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft
- Akute Pyelonephritis
- Typhoides und Paratyphoides Fieber
- Zahnabszesse mit ausgedehnter Cellulitis
- Prothetische Infektionen der Gelenke
- Helicobacter pylori Eradikation
- Lyme Borreliose

Amoxicillin ist ebenfalls indiziert zur Prophylaxe von Endokarditis.

Die offiziellen Richtlinien zur sachgerechten Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Für Dosierungen von weniger als 2 g Amoxicillin täglich, und speziell für Kinder unter 12 Jahren stehen andere geeignete Darreichungsformen zur Verfügung.

Für die Dosis von Amoxicillin, die ausgewählt wird um individuelle Infektionen zu behandeln, sollte folgendes berücksichtigt werden:

- Die erwarteten Pathogene und ihre voraussichtliche Empfindlichkeit gegenüber antibakteriell wirkenden Mitteln (siehe Abschnitt 4.4)

- Die Schwere und die Stelle der Infektion
- Das Alter, Gewicht und die Nierenfunktion des Patienten; wie unten gezeigt

Standarddosierung

Erwachsene und Jugendliche (über 40 kg Körpergewicht)

Indikation*	Dosierung*
Akute bakterielle Sinusitis Akute Zystitis Asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft Akute Pyelonephritis Zahnabszesse mit ausgedehnter Cellulitis	250 mg bis 500 mg alle 8 Stunden oder 750 mg bis 1 g alle 12 Stunden Bei schweren Infektionen 750 mg bis 1 g alle 8 Stunden Akute Zystitis kann mit 3 g zweimal täglich für einen Tag behandelt werden
Akute Otitis media Akute Streptokokken-Tonsillitis und –Pharyngitis Akute Verschlimmerung chronischer Bronchitis	500 mg alle 8 Stunden, 750 mg bis 1 g alle 12 Stunden Bei schweren Infektionen 750 mg bis 1 g alle 8 Stunden für 10 Tage
Ambulant erworbene Pneumonie	500 mg bis 1 g alle 8 Stunden
Typhoides und Paratyphoides Fieber	500 mg bis 2 g alle 8 Stunden
Prothetische Infektionen der Gelenke	500 mg bis 1 g alle 8 Stunden
Prophylaxe von Endokarditis	Eine Einzeldosis 2 g oral, 30 – 60 Minuten vor einem Eingriff
<i>Helicobacter pylori</i> Eradikation	750 mg bis 1 g zweimal täglich in Kombination mit einem Protonenpumpen-Inhibitor (z.B. Omeprazol, Lansoprazol) und anderen Antibiotika (z.B. Clarithromycin, Metronidazol) für 7 Tage
Lyme Borreliose (siehe Abschnitt 4.4)	Frühstadium: 500 mg bis 1 g alle 8 Stunden bis zu einem Maximum von 4 g/Tag in aufgeteilten Dosen für 14 Tage (10 – 21 Tage) Spätstadium (systemische Beteiligung): 500 mg bis 2 g alle 8 Stunden bis zu einem Maximum von 6 g/Tag in aufgeteilten Dosen für 10 – 30 Tage
*die offiziellen Behandlungsrichtlinien für jede Indikation sollten berücksichtigt werden	

Kinder unter 40 kg Körpergewicht

Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg sollten die übliche Erwachsenenendosis erhalten.

Indikation+	Dosierung+
Akute bakterielle Sinusitis Akute Otitis media Ambulant erworbene Pneumonie Akute Zystitis Akute Pyelonephritis Zahnabszesse mit ausgedehnter Cellulitis	20 bis 90 mg/kg/Tag in aufgeteilten Dosen*
Akute Streptokokken-Tonsillitis und –Pharyngitis	40 bis 90 mg/kg/Tag in aufgeteilten Dosen*
Typhoides und Paratyphoides Fieber	100 mg/kg/Tag in drei aufgeteilten Dosen

Prophylaxe von Endokarditis	Eine Einzeldosis 50 mg/kg oral, 30 – 60 Minuten vor einem Eingriff
Lyme Borreliose (siehe Abschnitt 4.4)	Frühstadium: 25 bis 50 mg/kg/Tag in drei aufgeteilten Dosen für 10 – 21 Tage Spätstadium (systemische Beteiligung): 100 mg/kg/Tag in drei aufgeteilten Dosen für 10 – 30 Tage
+ die offiziellen Behandlungsrichtlinien für jede Indikation sollten berücksichtigt werden	
* Zweimal tägliche Dosierungsempfehlungen sollten nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn sich die Dosen im höheren Bereich befinden.	

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung wird nicht als notwendig erachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Creatinin-Clearance (ml/min)	Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg	Kinder < 40 kg#
Größer als 30	Keine Anpassung notwendig	Keine Anpassung notwendig
10 bis 30	maximal 500 mg zweimal täglich	15 mg/kg zweimal täglich verabreicht (maximal 500 mg zweimal täglich)
Weniger als 10	maximal 500 mg/Tag	15 mg/kg als eine Einzeltagesdosis verabreicht (maximal 500 mg)

In der Mehrzahl der Fälle ist eine parenterale Therapie bevorzugt.

Bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten

Amoxicillin kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden.

	Hämodialyse
Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg	15 mg/kg/Tag als eine Einzeltagesdosis verabreicht. Vor der Hämodialyse sollte eine zusätzliche Dosis von 15 mg/kg verabreicht werden. Um das zirkulierende Arzneimittellevel wieder herzustellen, sollte eine weitere Dosis von 15 mg/kg nach der Hämodialyse verabreicht werden.

Bei Patienten, die eine Peritonealdialyse erhalten

Die maximale Tagesdosis beträgt 500 mg Amoxicillin.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Dosis sollte mit Bedacht gewählt werden und die Leberfunktion in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen nach Zubereitung.

Die fertige Suspension vor, während oder nach den Mahlzeiten mit Hilfe des beiliegenden Messlöffels einnehmen.

Die Einnahme während der Mahlzeiten beeinträchtigt die Resorption nicht.
Bei magenempfindlichen Patienten wird die Einnahme nach dem Essen empfohlen.

Hinweis:

Amoxicillin besitzt einen wirkstoffspezifischen Eigengeruch, der unterschiedlich stark in Erscheinung treten kann und keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hat.

Amoxicillin-Präparate können einen produktspezifischen Eigengeschmack besitzen, der unterschiedlich in Erscheinung treten kann und keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hat.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Therapie sollte sich nach der Art der Infektion und dem Ansprechen des Patienten richten und sollte im Allgemeinen so kurz wie möglich sein. Einige Infektionen erfordern eine längere Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 4.4 betreffend verlängerter Therapie).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen ein anderes Penicillin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Vorgeschichte einer schweren unmittelbaren Überempfindlichkeitsreaktion (z.B. Anaphylaxie) gegen ein anderes Beta-Lactam (z.B. ein Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Vor dem Beginn einer Therapie mit Amoxicillin sollten sorgfältige Erkundigungen bezüglich einer früheren Überempfindlichkeitsreaktion auf Penicilline, Cephalosporine oder Beta-Lactam Agenzien (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8) eingeholt werden.

Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktoider und schwerer kutaner Reaktionen) berichtet. Personen mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicilline in der Vorgeschichte und atopische Personen tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen. Wenn es zu einer allergischen Reaktion kommt, muss die Amoxicillin Therapie abgebrochen werden und eine entsprechende Alternativtherapie begonnen werden.

Zwischen Pilzen und Penicillin kann Antigengemeinschaft bestehen, so dass bei vorbestehender Mykose auch nach erstmaliger Penicillin-Gabe allergische Reaktionen auftreten können.

Mit besonderer Vorsicht sollten diese Arzneimittel bei Personen angewandt werden, die in ihrer Vorgeschichte an ausgeprägten Allergien oder an Asthma litten.

Der Patient sollte auf die Möglichkeit des Auftretens von allergischen Reaktionen und auf die Notwendigkeit, diese zu berichten, aufmerksam gemacht werden. Bei Auftreten eines anaphylaktischen Schocks ist eine entsprechende symptomatische Therapie einzuleiten.

Bei Patienten mit allergischer Diathese (Asthma bronchiale, Heuschnupfen) ist besondere Vorsicht geboten.

Nicht empfindliche Mikroorganismen

Amoxicillin ist nicht geeignet zur Behandlung einiger Infektionsarten, außer wenn der Erreger schon nachgewiesen wurde und es bekannt ist, dass er empfindlich ist oder wenn eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass der Erreger geeignet für die Behandlung mit Amoxicillin ist (siehe Abschnitt 5.1). Dies trifft insbesondere zu unter Berücksichtigung der Behandlung von Patienten mit Harnwegsinfektionen und schweren Infektionen der Ohren, Nase und Hals.

Krämpfe

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei denen, die hohe Dosen bekommen, oder bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren (z.B. Krampfanfälle in der Vorgeschichte, behandelte Epilepsie oder Hirnhauterkrankungen) können Krämpfe auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Hautreaktionen

Das Auftreten eines fieberhaften generalisierten Erythems zusammen mit Pusteln am Beginn der Behandlung kann ein Symptom einer akuten generalisierten exanthemischen Pustulose (AGEP) sein (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktion erfordert das Absetzen von Amoxicillin und jede nachfolgende Anwendung ist kontraindiziert.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS, siehe Abschnitt 4.8) im Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln, da durch Amoxicillin ausgelöste Exazerbation von DRESS berichtet wurde.

Amoxicillin sollte bei Verdacht auf infektiöse Mononukleose vermieden werden, da es bei dieser Erkrankung zu einem Auftreten eines masernartigen Ausschlages nach der Anwendung von Amoxicillin kommen kann.

Jarisch-Herxheimer Reaktion

Die Jarisch-Herxheimer Reaktion trat auf nach der Amoxicillin Behandlung von Borreliose (siehe Abschnitt 4.8). Sie resultiert direkt aus der bakteriziden Aktivität von Amoxicillin gegenüber den verursachenden Bakterien der Borreliose, den Spirochäten *Borrelia burgdorferi*. Die Patienten sollten beruhigt werden, dass dies eine häufige und meist selbstlimitierende Folge der Antibiotikabehandlung der Borreliose ist.

Überwucherung von nicht empfindlichen Mikroorganismen

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

Bei fast allen Antibiotika wurde über Fälle von Antibiotika-assoziiertes 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 es zu einer Antibiotika-assoziierten Kolitis kommen, sollte Amoxicillin sofort abgesetzt werden, ein Arzt aufgesucht und eine entsprechende Therapie begonnen werden. Anti-peristaltische Arzneimittel sind in dieser Situation kontraindiziert.

Längerfristige Therapie

Eine regelmäßige Überprüfung der Organsystemfunktionen, einschließlich Nieren-, Leber- und hämatopoetische Funktion, ist während einer längerfristigen Behandlung ratsam. Von erhöhten Leberenzymen und Veränderungen der Blutzellen wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8)

Antikoagulantien

Selten wurde von der Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet bei Patienten, die Amoxicillin erhielten. 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 Abschnitt 4.5 und 4.8).

Kristallurie

Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie 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 Abschnitte 4.8 und 4.9).

Beeinträchtigung von Diagnose-Tests

Erhöhte Amoxicillin Mengen in Serum und Harn beeinflussen wahrscheinlich bestimmte Labortests. Aufgrund der hohen Konzentrationen von Amoxicillin im Harn, kommt es häufig zu falsch positiven Ergebnissen mit chemischen Methoden.

Es wird empfohlen während der Behandlung mit Amoxicillin enzymatische Glucose Oxidase Methoden zum Nachweis von Glucose anzuwenden.

Das Vorliegen von Amoxicillin kann Untersuchungsergebnisse für Estriol bei Schwangeren verfälschen.

Bei Früh- und Neugeborenen sollten Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Die Nieren- und Leberfunktion als auch die hämatologischen Parameter sollten überwacht werden.

Während der Therapie muss eine entsprechende Flüssigkeitszufuhr und Harnausscheidung gewährleistet sein. Bei hohen Konzentrationen im Urin kann Amoxicillin bei Raumtemperatur im Blasenkatheter ausfällen. Deshalb sollte der normale Harnabfluss im Katheter regelmäßig kontrolliert werden.

Zahnverfärbungen bei Kindern kann durch intensive Mundhygiene wie z. B. regelmäßiges Zähneputzen während der Behandlung vorgebeugt werden.

Das Arzneimittel sollte nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Amoxicillin „ratiopharm“ 250 mg/5 ml – Trockensaft enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Probenecid

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

Allopurinol

Gleichzeitige Anwendung von Allopurinol während der Behandlung mit Amoxicillin kann die Wahrscheinlichkeit von allergischen Hautreaktionen erhöhen.

Tetracycline

Tetracycline und andere bakteriostatische Arzneimittel können die bakterienabtötende Wirkung von Amoxicillin behindern.

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

Es wurden Wechselwirkungen zwischen Amoxicillin und Methotrexat berichtet, die zur Toxizität von Methotrexat geführt haben. Bei Patienten, die gleichzeitig Amoxicillin und Methotrexat erhalten, sollten die Methotrexat-Spiegel im Serum engmaschig überwacht werden. Amoxicillin vermindert die renale Ausscheidung von Methotrexat, vermutlich aufgrund einer kompetitiven Hemmung der tubulären Sekretion.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Reproduktion schließen. Begrenzte Daten beim Menschen zur Verwendung von Amoxicillin während der Schwangerschaft weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko von Geburtsfehlern hin. Amoxicillin kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen einer Behandlung das potentielle Risiko überwiegt.

Stillzeit

Amoxicillin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über mit dem potentiellen Risiko einer Sensibilisierung. Folglich sind Durchfall und eine Pilzinfektion der Schleimhäute beim gestillten Säugling möglich, so dass eventuell abgestillt werden muss. Amoxicillin sollte während der Stillzeit nur nach einer Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt angewendet werden.

Fertilität

Es gibt keine Daten über die Auswirkungen von Amoxicillin auf die menschliche Fertilität. In reproduktiven Tierstudien wurden keine Effekte auf die Fertilität beobachtet.

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 Hautausschlag.

Die Nebenwirkungen von Amoxicillin aus klinischen Studien und aus Berichten nach Markteinführung sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklassen 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>	
Sehr selten	Mukokutane Candidose
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	
Sehr selten	Reversible Leukopenie (einschließlich schwere Neutropenie oder Agranulozytose), reversible Thrombozytopenie und Hämolytische Anämie. Verlängerung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.4).
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>	
Sehr selten	Wie bei anderen Antibiotika, schwere allergische Reaktionen, einschließlich angioneurotischen Ödemen, Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4), Überempfindlichkeit wie bei Serumkrankheit und allergische Vaskulitis. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion gemeldet wird, muss die Behandlung beendet werden (siehe auch <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>).
Nicht bekannt	Jarisch-Herxheimer Reaktion (siehe Abschnitt 4.4).
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	
Sehr selten	Hyperkinese, Schwindel und Krampfanfälle. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder bei solchen, die hohe Dosen bekommen, kann es zu Krampfanfällen kommen.
Nicht bekannt	Aseptische Meningitis
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	
<i>Daten aus klinischen Studien</i>	
*Häufig	Durchfall und Übelkeit
*Gelegentlich	Erbrechen
<i>Daten nach Markteinführung</i>	
Sehr selten	Antibiotika-assoziierte Kolitis (einschließlich Pseudomembranöse Kolitis und hämorrhagische Kolitis, siehe Abschnitt 4.4). Schwarze Haarzunge Von oberflächlichen Zahnverfärbungen bei Kindern wurde berichtet. Gute Mundhygiene kann helfen die Zahnverfärbungen zu verhindern, da es normalerweise durch bürsten entfernt werden kann.
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>	
Sehr selten	Hepatitis und Cholestaticher Ikterus. Ein moderater Anstieg von AST und/oder ALT. Die Bedeutung eines Anstiegs von AST und/oder ALT ist unklar.
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>	
<i>Daten aus klinischen Studien</i>	
* Häufig	Hautausschlag

* Gelegentlich	Urtikaria und Pruritus
<i>Daten nach Markteinführung</i>	
Sehr selten	Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, toxische epidermale Nekrolyse, bullöse und exfoliative Dermatitis und akute generalisierte exanthemische Pustulose (AGEP) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4). Siehe auch <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> .
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>	
Sehr selten	Interstitielle Nephritis Kristallurie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9 <i>Überdosierung</i>)

* Das Auftreten dieser Nebenwirkungen wurde abgeleitet von klinischen Studien mit ungefähr 6.000 erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die Amoxicillin einnahmen.

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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Es kann zu gastrointestinalen Symptomen (wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) und zu Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kommen. Es wurde eine Amoxicillin-Kristallurie beschrieben, die in einigen Fällen zu einer Niereninsuffizienz führte. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei solchen, die hohe Dosen erhalten, kann es zu Krampfanfällen kommen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Behandlung einer Intoxikation

Bei Überdosierung gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung besteht aus symptomatischen Maßnahmen. Gastrointestinale Symptome können unter Beachtung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts symptomatisch behandelt werden.

Die Elimination von Amoxicillin kann mittels Hämodialyse erzielt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Laktamantibiotika, Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum, Amoxicillin
 ATC-Code: J01CA04

Wirkmechanismus

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Zeitdauer, während der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration liegt ($T > \text{MHK}$), ist der wesentliche pharmakodynamische Parameter für die Vorhersage des klinischen und bakteriologischen Erfolgs der Behandlung mit Amoxicillin.

Resistenzmechanismen

Bakterielle Resistenz gegen Amoxicillin kann auf der Bildung von Beta-Lactamasen, die Aminopenicilline hydrolysieren, auf Veränderungen der penicillinbindenden Proteine, auf Undurchlässigkeit für das Arzneimittel oder auf Effluxpumpen beruhen. Im selben Organismus können einer oder mehrere dieser Mechanismen gleichzeitig vorliegen, so dass es zu variablen und unvorhersagbaren Kreuzresistenzen gegenüber anderen Beta-Lactamen und Antibiotika anderer Klassen kommen kann.

Grenzwerte (EUCAST) Version 5.0

Erreger	MHK Grenzwerte (mg/L)	
	Empfindlich \leq	Resistent \geq
Enterobacteriaceae	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Anmerkung ²	Anmerkung ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	4	8
Streptokokken Gruppen A, B, C und G	Anmerkung ⁴	Anmerkung ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Anmerkung ⁵	Anmerkung ⁵
Viridans Gruppe Streptokokken	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Anmerkung ⁷	Anmerkung ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Gram positive Anaerobier außer <i>Clostridium difficile</i> ⁸	4	8
Gram negative Anaerobier ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Nicht Spezies-bezogene Grenzwerte ¹⁰	2	8

- 1 Wildtyp Enterobacteriaceae sind kategorisiert als empfindlich gegen Aminopenicilline. Einige Länder bevorzugen die Kategorisierung der Wildtyp Isolate von *E.coli* und *P.mirabilis* als Zwischenprodukte. In diesem Fall sollte der MHK Grenzwert $S \leq 0,5$ mg/l verwendet werden.
- 2 Die meisten Staphylokokken sind Penicillinase Erzeuger, welche resistent gegen Amoxicillin sind. Methicillin resistente Isolate sind, bis auf wenige Ausnahmen, resistent gegen alle Beta-Laktam Agenzien.
- 3 Empfindlichkeit gegen Amoxicillin kann auf Ampicillin zurückzuführen sein.
- 4 Die Empfindlichkeit der Streptokokken Gruppen A, B, C und G gegen Penicilline erschließt sich aus der Benzylpenicillin Empfindlichkeit.
- 5 Grenzwerte beziehen sich nur auf nicht-Meningitis Isolate. Bei Isolaten, die als Zwischenprodukte von Ampicillin kategorisiert werden, sollte die orale Behandlung mit Amoxicillin vermieden werden. Die Empfindlichkeit kann aus der MHK von Ampicillin geschlossen werden.
- 6 Grenzwerte beziehen sich auf die intravenöse Anwendung. Beta Laktamase positive Isolate sollten als resistent angesehen werden.
- 7 Beta Laktamase Produzierende sollten als resistent angesehen werden.
- 8 Die Empfindlichkeit gegen Amoxicillin kann von Benzylpenicillin abgeleitet werden.
- 9 Die Grenzwerte beziehen sich auf epidemiologische cut-off Werte (ECOFFs), die Wildtyp Isolate von solchen mit reduzierter Empfindlichkeit unterscheiden.
- 10 Die nicht Spezies-bezogenen Grenzwerte beziehen sich auf Dosen von mindestens 0,5 g x 3 oder 4 Dosen täglich (1,5 bis 2 g/Tag).

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Amoxicillin zumindest bei einigen Infektionen in Frage gestellt ist, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

In vitro Empfindlichkeit von Mikroorganismen gegen Amoxicillin

Üblicherweise empfindliche Erreger

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen:

Enterococcus faecalis

betahämolisierende Streptokokken (Gruppen A, B, C und G)

Listeria monocytogenes

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen:

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Helicobacter pylori

Proteus mirabilis

Salmonella typhi

Salmonella paratyphi

Shigella spp.

Pasteurella multocida

Vibrio cholerae

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen:

Koagulase negative Staphylokokken

Staphylococcus aureus £

Streptococcus pneumoniae

Viridans Gruppe Streptokokken

<u>Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen:</u> <i>Clostridium</i> spp.
<u>Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Andere Mikroorganismen:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<u>Von Natur aus resistente Organismen †</u>
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen:</u> <i>Enterococcus faecium</i> †
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
<u>Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (einige Stämme von <i>Bacteroides fragilis</i> sind resistent).
<u>Andere Mikroorganismen:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

† Natürliche mittlere Empfindlichkeit in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen.

£ Beinahe alle *S. aureus* Stämme sind resistent gegen Amoxicillin, da sie Penicillinase produzieren. Zusätzlich sind alle Methicillin-resistenten Stämme auch resistent gegen Amoxicillin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Amoxicillin ist in wässriger Lösung bei physiologischem pH-Wert vollständig gelöst. Es wird nach Einnahme schnell und gut resorbiert.

Die Bioverfügbarkeit von Amoxicillin liegt nach Einnahme bei etwa 70 %. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) beträgt etwa eine Stunde.

Im Folgenden werden die pharmakokinetischen Ergebnisse aus einer Studie dargestellt, in denen gesunde Probanden im Nüchternzustand eine Amoxicillin Dosis von 250 mg dreimal täglich erhielten.

C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} * (h)	AUC _(0-24h) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1,0-2,0)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
*Median (Spanne)			

In der Spanne zwischen 250 bis 3000 mg war die Bioverfügbarkeit linear im Vergleich zur Dosis (gemessen als C_{max} und AUC). Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst die Resorption nicht. Amoxicillin kann mittels Hämodialyse entfernt werden.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,3 – 0,4 l/kg und die Bindung an Serumproteine ca. 17 – 20%. Nach intravenöser Anwendung wurde Amoxicillin in der Gallenblase, im abdominalen Gewebe, in der Haut, im Fettgewebe, im Muskelgewebe, in der Synovial- und Peritonealflüssigkeit, in

der Gallenflüssigkeit und im Eiter nachgewiesen. Amoxicillin verteilt sich nicht in ausreichendem Maße in der Zerebrospinalflüssigkeit.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine signifikante Geweberetention des Arzneimittel-basierten Materials. Amoxicillin ist, wie die meisten Penicilline, in der Muttermilch nachweisbar (siehe Abschnitt 4.6).

Es wurde gezeigt, dass Amoxicillin die Plazentaschranke passiert (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.

Elimination

Amoxicillin wird überwiegend renal ausgeschieden.

Amoxicillin hat bei gesunden Probanden eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von etwa einer Stunde und eine mittlere Gesamt-Clearance von etwa 25 l/Stunde. Etwa 60 bis 70 % des Amoxicillins werden in den ersten 6 Stunden nach Anwendung einzelner Dosen von 250 mg oder 500 mg Amoxicillin unverändert im Urin ausgeschieden. Unterschiedliche Studien zeigten, dass über den Zeitraum von 24 Stunden 50–85 % des Amoxicillins über den Urin ausgeschieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid verzögert die Amoxicillin-Exkretion (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.

Geschlecht

Nach Einnahme von Amoxicillin durch gesunde männliche und weibliche Probanden hatte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamt-Serumclearance von Amoxicillin nimmt proportional mit der Einschränkung der Nierenfunktion ab (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben.

Die akute Toxizität von Amoxicillin ist sehr gering. Studien zur akuten Toxizität von Amoxicillin liegen bei Maus, Ratte (Neonaten, Jungtieren und erwachsenen Tieren) sowie beim Hund vor.

Werden LD₅₀-Werte von Amoxicillin mit denen anderer Penicilline verglichen, so kann festgestellt werden, dass Amoxicillin eine niedrigere LD₅₀ besitzt.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität haben keinen Hinweis auf biochemische, hämatologische oder histologische Veränderungen durch die Applikation von Amoxicillin ergeben.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor. In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

Reproduktionstoxizität

In Untersuchungen an Ratten und Mäusen wurde bei Dosen bis zu 1000 mg/kg KG/Tag keine Einflüsse auf die Trächtigkeit, embryoletale Effekte oder Fehlbildungen festgestellt. Bei Gabe von 200 oder 500 mg/kg KG/Tag im Futter während der Fetalperiode und während der Laktationsphase lag das Geburtsgewicht exponierter Ratten deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe. Missbildungen und andere Anomalien wurden nicht beobachtet.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zitronensäure, wasserfrei
Natriumbenzoat
Aspartam
Talkum
Natriumcitrat, wasserfrei
Guar
Siliciumdioxid, ausgefällt
Zitronenaroma, pulverisiert
Orangenaroma, pulverisiert
Pfirsich-Aprikosenaroma, pulverisiert

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Granulat: 3 Jahre
Fertige Suspension: 14 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Granulat: Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren und das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Fertige Suspension: Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C) und innerhalb von 14 Tagen verbrauchen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche (Typ III) mit kindergesicherter PP/PE-Verschlusskappe, PE-Qualitätsring und Abdichtungsmembran aus PE-Schaum;
Messlöffel aus Polystyrol mit Markierungen bei 1,25 ml, 2,5 ml und 5ml;

6,6 g Granulat für 60 ml fertige Suspension,
11,0 g Granulat für 100 ml fertige Suspension.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Anwendung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Die Zubereitung hat durch den Apotheker oder Arzt zu erfolgen.

Zubereitung der Suspension:

Flasche mit Granulat bis zur Markierung mit Wasser auffüllen und gut schütteln.

Nach dem Schütteln bei Bedarf nochmals Wasser bis zur Markierung auffüllen (insgesamt zugegebene Wassermenge: 55 ml für 60 ml fertige Suspension bzw. 92 ml für 100 ml fertige Suspension).

Die fertige Suspension sollte innerhalb von 14 Tagen aufgebraucht und vor jedem Gebrauch erneut gut geschüttelt werden.

6. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Niederlande

Tel.Nr.: +43/1/97007-0

Fax-Nr.: +43/1/97007-66

e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-19793

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. September 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

September 2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.