

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amoxistad 250 mg/5 ml Trockensaft für Kinder

Amoxicillin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml (= 1 Messlöffel) des fertigen Saftes enthalten Amoxicillin-Trihydrat entsprechend 250 mg Amoxicillin.

Sonstige Bestandteile: Saccharose (2,13g/5 ml)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weisses Pulver mit Himbeeraroma

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Infektionen, die durch Amoxicillin-empfindliche Erreger verursacht werden, insbesondere:

- Infektionen der oberen und unteren Atemwege und des HNO-Bereichs wie Otitis media, Sinusitis, Tonsillitis durch nachgewiesene beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A, eitrige Schübe der chronischen Bronchitis, die im häuslichen Milieu erworbene typische Pneumonie
- Infektionen des Urogenitaltraktes, wie Pyelonephritis und Cystitis
- Infektionen der Gallenwege wie Cholangitis, Cholecystitis
- gesicherte *Helicobacter pylori*-Infektion in Form einer Tripel-Therapie
- Infektionen der Haut und der Weichteile wie Erysipel
- Lyme-Borreliose (Stadium I, Erythema migrans) und Listeriose
- Endocarditis-Prophylaxe bei Eingriffen an Zähnen oder am oberen Respirationstrakt

National und international anerkannte Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Amoxistad zu berücksichtigen.

Bei schweren Infektionen oder schwer erreichbaren Infektionsherden (z.B. Endocarditis, Meningitis, Osteomyelitis, Sepsis) ist die parenterale Behandlung der oralen vorzuziehen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach der Empfindlichkeit der jeweiligen Erreger sowie nach Schwere, Art und Ort der Infektion, sowie vom Alter, vom Gewicht und von der Nierenfunktion des Patienten und wird individuell festgelegt.

Zur genauen Dosierung stehen Amoxistad Filmtabletten in 2 Stärken, 1000 mg und 500 mg, sowie Amoxistad 250 mg/5 ml Trockensaft für Kinder zur Verfügung.

Im Allgemeinen wird die empfohlene Tagesdosis auf 2 - 4 Einzelgaben aufgeteilt.

Folgende Dosierrichtlinien werden empfohlen:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg (i.d.R. über 12 Jahre):

1000- 3000 mg Amoxicillin/Tag aufgeteilt auf 3 - 4 Einzelgaben.

Eine Aufteilung der gesamten Tagesdosis in 2 Einzelgaben (Dosierungsintervall alle 12 Stunden) ist ebenfalls möglich. Hierbei sollte jedoch die Tagesdosis im höheren Bereich liegen, um einen ausreichenden Wirkstoffspiegel von Amoxicillin kontinuierlich zu gewährleisten. Bei schweren Fällen bzw. minderempfindlichen Erregern ist eine Steigerung der Tagesdosis auf 4000-6000 mg Amoxicillin möglich.

Kinder mit einem Körpergewicht bis 40 kg (i.d.R. unter 12 Jahre):

Durchschnittliche Dosierung: 30 - 50 mg Amoxicillin /kg KG/Tag aufgeteilt auf 2-4 Einzeldosen. Die Maximaldosis für Kinder unter 40 kg KG (unter 12 Jahren) ist 2000 mg Amoxicillin/Tag.

Feste Arzneizubereitungen, die unzerkaut geschluckt werden müssen, wie z. B. Tabletten, sind für Kinder unter 6 Jahren ungeeignet. Hierfür sind andere geeignetere Darreichungsformen anzuwenden. Für die Dosierung ist grundsätzlich das Körpergewicht des Patienten maßgebend, auch wenn dieses im Einzelfall nicht mit dem angegebenen Lebensalter übereinstimmt.

Spezielle Dosierungshinweise:

Tonsillitis und Pharyngitis durch beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A

Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg (i.d.R. über 12 Jahre)

1000 mg zweimal täglich. Die Behandlung sollte mindestens 10 Tage dauern.

Kinder mit einem Körpergewicht bis 40 kg (i.d.R. unter 12 Jahre)

50 mg Amoxicillin/kg Körpergewicht/Tag (Tageshöchstosis 2000 mg Amoxicillin) aufgeteilt in 2 Einzelgaben (alle 12 Stunden)

Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis

Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg (i.d.R. über 12 Jahre)

1000 mg zweimal täglich.

Kinder mit einem Körpergewicht bis 40 kg (i.d.R. unter 12 Jahre)

50 mg Amoxicillin/kg Körpergewicht/Tag (Tageshöchstosis 2000 mg Amoxicillin) aufgeteilt in 2 Einzelgaben (alle 12 Stunden)

Borreliose:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg (i.d.R. über 12 Jahre)

500 – 1000 mg 3x täglich über 14 – 21 Tage

Kinder mit einem Körpergewicht bis 40 kg (i.d.R. unter 12 Jahre)

50 mg Amoxicillin/kg Körpergewicht/Tag verteilt auf 3 Einzelgaben über 14 – 21 Tage.

Endocarditis-Prophylaxe

Erwachsene und Jugendliche und Kinder über 40 kg KG

1 mal 2000 mg (unter 70 kg KG) bzw. 3000 mg (über 70kg KG) Amoxicillin eine Stunde vor dem Eingriff

Kinder mit einem Körpergewicht bis 40 kg (i.d.R. unter 12 Jahre)

50 mg/kg KG eine Stunde vor dem Eingriff

Bei Hochrisikopatienten soll die Dosis nach 8 - 12 Stunden wiederholt werden.

Dosierung zur Therapie von gesicherten Helicobacter pylori-Infektionen

Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 40 kg Körpergewicht (ab ca. 12 Jahre)

2-mal 1000 mg Amoxicillin/Tag für 7 Tage in Form einer Tripel-Therapie

Kinder bis 40 kg Körpergewicht (bis ca. 12 Jahre)

50 mg Amoxicillin/kg Körpergewicht/Tag (Tageshöchstosis 2000 mg Amoxicillin) aufgeteilt in 2 Einzelgaben (alle 12 Stunden) für einen Zeitraum von 7 Tagen.

Die Behandlung ist in Kombination mit einem weiteren Antibiotikum (in der Regel Clarithromycin, oder Metronidazol) und einem Protonenpumpenhemmer (wie beispielsweise Omeprazol) als Tripel-Therapie durchzuführen.

Die erfolgreiche Eradikation von *Helicobacter pylori* ist 4 – 6 Wochen nach Beendigung der Therapie durch geeignete Untersuchungen zu sichern.

Bei erfolgloser Eradikation ist vor einem weiteren Behandlungszyklus die Gewinnung einer Magenschleimhautbiopsie zur Bestimmung der Resistenzlage erforderlich.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 40 kg Körpergewicht (ab ca. 12 Jahre)

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosis	Dosierungsintervall
> 30	Keine Anpassung nötig	
10 – 30	Hälfte der Normaldosis	12 h
< 10	Hälfte der Normaldosis	24 h

Kinder bis 40 kg Körpergewicht (bis ca. 12 Jahre)

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosis	Dosierungsintervall
> 30	Keine Anpassung nötig	
10 – 30	15 mg/kg/Tag (max. 500 mg/Tag)	12 h
< 10	15 mg/kg/Tag (max. 500 mg/Tag)	24 h

Dosierung bei Hämodialyse:

Dialysepatienten erhalten eine Normaldosierung 1 mal täglich und zusätzlich nach einer Dialyse eine weitere Normaldosierung..

Dosierung bei Peritonealdialyse:

Amoxicillin wird durch Peritonealdialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernt. Für Patienten unter Peritonealdialyse wird dieselbe Dosierungsanpassung empfohlen wie für Patienten mit einer Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance von <10 ml/min.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit Zeichen einer Leberschädigung sind die leberfunktionswerte in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren. Falls sich die Werte während der Behandlung verschlechtern, sollte ein Abbruch der Behandlung erwogen werden.

Dosierung bei älteren Patienten:

Sofern keine Leber- oder Nierenfunktionsstörung vorliegt, werden die üblichen Erwachsenendosierungen empfohlen.

Art der Anwendung:

Zur oralen Anwendung.

Amoxistad 250 mg/5ml Trockensaft für Kinder kann sowohl auf nüchternem Magen als auch zu oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Nach der Einnahme sollte etwas Flüssigkeit (am besten Wasser) nachgetrunken werden.

Anwendungshinweise:

Der Packung liegt ein Messlöffel bei, der eine Verabreichung von

1,25 ml (= ¼ Messlöffel)	entsprechend 62,5 mg Amoxicillin,
2,5 ml (= ½ Messlöffel)	entsprechend 125 mg Amoxicillin und
5 ml (= 1 Messlöffel)	entsprechend 250 mg Amoxicillin gestattet.

Dauer der Anwendung:

Nach Abklingen der Krankheitssymptome (Fieber, Husten etc) soll die Behandlung noch mindestens 2 - 3 Tage fortgesetzt werden. In den meisten Fällen ist bei akuten Infektionen eine Behandlungsdauer von 7 - 10 Tagen ausreichend.

Bei Infektionen mit beta-hämolysierenden Streptokokken (z.B. eitrige Tonsillitis oder Erysipel) beträgt die Behandlungsdauer mindestens 10 Tage, um Spätschäden, wie z.B. rheumatischem Fieber oder Glomerulonephritis, vorzubeugen.

Bei Infektionen durch *Borrelia burgdorferi* wird eine Therapiedauer von 14 – 21 Tagen empfohlen.

Zubereitung der Suspension

Die Zubereitung des Saftes hat durch den Apotheker oder Arzt zu erfolgen.

Zubereitung des Saftes: Jede Flasche soll erst unmittelbar vor Gebrauch frisch zubereitet werden. Die Flasche bis zur 100 ml-Markierung in der Mitte der Flasche mit frischem Leitungswasser auffüllen und kräftig schütteln. Nach Absetzen des Schaums nochmals bis zur Markierung auffüllen und kräftig schütteln.

Der gebrauchsfertige Saft ist bis zu 21 Tage im Kühlschrank bei 2°C – 8°C haltbar. Die Flasche vor jeder Entnahme gut schütteln.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile .
- Amoxicillin darf bei erwiesener oder vermuteter Penicillinallergie nicht angewendet werden. Eine mögliche Kreuzallergie mit anderen β -Lactam-Antibiotika (außer den Monobactamen) und Cephalosporinen ist zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei infektiöser Mononukleose (Pfeiffer'sches Drüsenfieber) und lymphatischer Leukämie sollte Amoxicillin aufgrund verstärkter Nebenwirkungen (morbilliformes Exanthem) nicht eingesetzt werden.

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

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sind die Dosierungsintervalle entsprechend dem Schweregrad der Funktionsstörung zu verlängern.

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

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

Bei schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen kann eine sofortige Notfallbehandlung mit Adrenalin erforderlich sein. Sauerstoff, intravenöse Steroide und Beatmung, einschließlich einer Intubation, können ebenfalls erforderlich sein.

Eine Überwucherung unempfindlicher Keime bzw. Pilze ist bei Langzeittherapie wie bei anderen Antibiotika möglich.

Bei längerer Behandlung sollten Leber- und Nierenfunktion sowie das hämatopoetische System periodisch überwacht werden.

Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Colitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. In diesen Fällen ist Amoxicillin sofort abzusetzen und ein

Erregernachweis sowie eine spezifische Behandlung durchzuführen (z.B. Vancomycin oral, 4mal 250 mg täglich). Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

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

Eine Verlängerung der Prothrombinzeit wurde in seltenen Fällen bei Patienten, die Amoxicillin erhielten berichtet. Bei gleichzeitiger Verordnung von Antikoagulantien muss eine entsprechende Überwachung erfolgen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose- / Galactose- Intoleranz, einer Glucose- Galactose Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase- Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

5 ml der Suspension enthalten 2,13 g Saccharose (entsprechend 0,18 BE). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Acetylsalicylsäure, Indometacin und Phenylbutazon
verzögern die Ausscheidung von Penicillinen.

Allopurinol

Die gleichzeitige Gabe von Allopurinol während der Amoxicillin-Therapie kann das Auftreten von Exanthenen begünstigen.

Antibiotika

Amoxicillin sollte nicht mit anderen bakteriostatisch wirkenden Antibiotika – wie z.B. Tetracyclinen, Erythromycin, Sulfonamiden oder Choramphenicol – kombiniert werden, da ein antagonistischer Effekt möglich ist.

Antikoagulanzen

Bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulanzen (Cumarine) kann die Blutungsneigung verstärkt werden.

Digoxin

Während einer Amoxicillin-Therapie ist eine Resorptionserhöhung von gleichzeitig verabreichtem Digoxin möglich.

Diuretika

Diuretika beschleunigen die Ausscheidung von Amoxicillin. Dies führt zu einem Absinken der Wirkstoffkonzentration im Blut.

Hormonale Kontrazeptiva

Unter der Therapie mit Amoxicillin kann in seltenen Fällen die Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung von hormonalen Kontrazeptiva ("Pille") in Frage gestellt sein. Es empfiehlt sich deshalb, nichthormonale empfängnisverhütende Maßnahmen zusätzlich anzuwenden.

Methotrexat

Bei gleichzeitiger Behandlung sind in seltenen Fällen erhöhte bzw. toxische Methotrexat-Plasmakonzentrationen aufgetreten. Nicht in jedem Fall wurden dabei Zeichen einer Methotrexat-Intoxikation beobachtet (Stomatitis, Erbrechen, Diarrhoe, Fieber und Leberschäden sowie Knochenmarkdepression mit Infektionsbegünstigung).

Amoxicillin erniedrigt die renale Clearance von Methotrexat, wahrscheinlich durch Konkurrenz um die tubuläre Sekretion.

Probenecid

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid führt als Folge einer Hemmung der renalen Ausscheidung zu höheren und länger anhaltenden Amoxicillin-Konzentrationen im Serum und in der Galle.

Einfluss auf Laboruntersuchungen:

Nichtenzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung können ein falsch positives Resultat ergeben. Ebenso kann der Urobilinogen-Nachweis gestört sein.

Mögliche Interferenzen bei den Urin- und Serum- Gesamteiweißbestimmungen mittels Farbreaktion (Ninhydrin-Reaktion nach Ehrlich)

Mögliche falsch positive Farbreaktion bei den Glykosuriebestimmungen.

Möglicherweise verfälschte Ergebnisse der Östradiolbestimmung bei Schwangeren.

Der direkte Coombs-Test kann positiv ausfallen, ohne dass jedoch Hämolyse auftritt.

Bei der Aminosäure-Chromatographie des Urins können Amoxicillin oder seine Abbauprodukte Ninhydrin-positive Flecken ergeben.

Falsch erhöhte Serum-Harnsäurekonzentrationen können sich ergeben, wenn die Cooper-Chelat-Methode verwendet wird. Die Phosphotungstat- und Urikase-Methode zur Harnsäurebestimmung werden durch Amoxicillin nicht beeinflusst.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Obwohl sich keine Hinweise auf embryotoxische, teratogene oder mutagene Wirkungen in Tierversuchen gezeigt haben, sollte Amoxicillin während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

Stillzeit

Amoxicillin tritt in geringem Ausmaß in die Muttermilch über. Eine Anwendung während der Stillzeit ist möglich. Da es beim Säugling jedoch zum Auftreten von Durchfällen und zur Sprosspilzbesiedelung der Schleimhäute kommen kann, sollte die Milch während der Behandlung mit Amoxicillin verworfen werden. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist zu bedenken.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat Amoxicillin im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen kann jedoch ggf. das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol (s. a. Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

4.8 Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt sind die Häufigkeiten von Nebenwirkungen wie folgt definiert: 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)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Eosinophilie, hämolytische Anämie

Sehr selten: Leukopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Neutropenie oder Myelosuppression, Agranulozytose sowie Verlängerung der Blutungs- und Prothrombinzeit. Diese Erscheinungen sind reversibel.

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Erregbarkeit oder Lethargie, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Krämpfe

Sehr selten: Hyperkinesie, Schwindelgefühl und Konvulsionen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Häufig: gastrointestinale Störungen in Form von Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Meteorismus, weichen Stühlen oder Durchfall, die meist leichter Natur sind und häufig während, sonst nach Absetzen der Therapie abklingen. Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen
- Selten: reversible Zahnverfärbungen
- Sehr selten: Ausbildung einer schwarzen Haarzunge, pseudomembranöse Kolitis

Erkrankungen der Niere und Harnwege

- Selten: akute und interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörungen mit Erhöhung der BUN- und Kreatininkonzentrationen im Serum, akutes Nierenversagen mit Harnsteinen, Kristallurie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Häufig: Hautreaktionen wie Exantheme, Pruritus, Urtikaria; die typischen morbilliformen Exantheme treten 5 bis 11 Tage nach Beginn der Therapie auf. Das unmittelbare Auftreten einer Urtikaria weist auf eine allergische Reaktion auf Amoxicillin hin und erfordert den Therapieabbruch.
- Selten: Angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem), Erythema exsudativum multiforme, akute generalisierte Pustulose, Lyell-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, bullöse und exfoliative Dermatitis.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

- Gelegentlich: Superinfektionen mit resistenten Bakterien oder Sprosspilzen bei langfristiger und wiederholter Anwendung

Erkrankungen des Immunsystems

- Selten: schwerwiegendere allergische Reaktionen als Folge einer Sensibilisierung gegen die 6-Amino-Penicillansäure-Gruppe, z.B. in Form von Eosinophilie, angioneurotischem Ödem, Larynxödem, Serumkrankheit, hämolytischer Anämie, allergischer Vaskulitis oder Nephritis
- Anaphylaktischer Schock

In *seltenen Fällen* ist im zeitlichen Zusammenhang mit einer Amoxicillin- Therapie über schwere Hauterscheinungen mit lebensbedrohlichen Allgemeinreaktionen (wie z.B. exfoliative Dermatitis, Lyell-Syndrom) berichtet worden. Ein Kausalzusammenhang ist bisher nicht bewiesen. Zwischen Hautpilzen und Penicillin kann eine Antigengemeinschaft bestehen, so dass bei Personen, die an einer Hautpilzinfektion erkrankt sind oder waren, auch bei erstmaliger Penicillingabe Reaktionen wie nach Zweitkontakt nicht auszuschließen sind.

Leber- und Gallenerkrankungen

- Gelegentlich: passagere Erhöhung von Transaminasen im Serum.
- Selten: Cholestatischer Ikterus oder Hepatitis. In den meisten Fällen heilen diese jedoch spontan ab.
- Nicht bekannt: Leberfunktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Selten: Arzneimittelfieber

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Amoxicillin hat eine sehr große therapeutische Breite; wie bei anderen Penicillinen ist die einmalige orale Aufnahme mehrfach therapeutischer Dosen von Amoxicillin nicht akut toxisch.

Die Symptome bei Überdosierung entsprechen im Wesentlichen dem Nebenwirkungsprofil (s. 4.8 „Nebenwirkungen“). Insbesondere gastrointestinale und zentralnervöse Symptome sowie oligurisches Nierenversagen können auftreten. Bei bestimmten Risikokonstellationen und bei Gabe sehr hoher Dosen kann es zu zentralnervösen Erregungszuständen, Myoklonien und Krämpfen kommen, wie sie auch für andere Penicilline beschrieben worden sind. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie oder Meningitis ist das Risiko des Auftretens dieser unerwünschten Wirkungen erhöht.

Notfallmaßnahmen

Bei Überdosierung gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung besteht aus symptomatischen Maßnahmen.

Beim Auftreten von Krämpfen durch Überdosierung empfiehlt sich die Sedierung mit Diazepam. Bei anaphylaktischen Reaktionen sind die üblichen Sofortmaßnahmen, möglichst mit den ersten Anzeichen des Schocks, einzuleiten.

Die Elimination von Amoxicillin kann mittels Hämodialyse erzielt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum, ATC-Code: J01C A04

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Amoxicillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Amoxicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Amoxicillin verfügt nur über eine geringe Betalaktamase-Stabilität, so dass es nicht gegen Betalaktamase-bildende Bakterien wirkt. Von einigen Bakterienspezies bilden nahezu alle Stämme Betalaktamase. Diese Spezies sind somit von Natur aus gegen Amoxicillin resistent (z. B. *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Amoxicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Amoxicillin verantwortlich.

- Unzureichende Penetration von Amoxicillin durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Amoxicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine vollständige Kreuzresistenz von Amoxicillin besteht mit Ampicillin sowie teilweise mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.

Grenzwerte

Die Testung von Amoxicillin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	> 8 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 mg/l	> 1 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

Für *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G), *Streptococcus pneumoniae* und *Neisseria gonorrhoeae* wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

Prävalenz der erworbenen Resistenz

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Amoxicillin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Amoxicillin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2008):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i> °
<i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-sensibel)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-intermediärer Stämme)

<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe [°]
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Helicobacter pylori</i> [°]
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i> [°]
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecium</i> ⁺
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Campylobacter jejuni</i> [∞]
<i>Escherichia coli</i> ⁺
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ⁺
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> [∞]
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen)
<i>Shigella</i> spp.
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Prevotella</i> spp. [°]
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-resistent)

<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.

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

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

^ Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

∞ Keine aktuellen Daten vorhanden; in Studien (älter als 5 Jahre) wird der Anteil resistenter Stämme mit $\geq 10\%$ angegeben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Amoxicillin ist säurestabil und wird nach oraler Gabe deutlich besser resorbiert als Ampicillin. Nach oraler Gabe liegt die Bioverfügbarkeit bei 72 - 94 %. Die Resorptionsquote ist dosisabhängig, d.h. es besteht keine lineare Korrelation zwischen der Höhe der Dosis und den Serumkonzentrationen.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert etwas die Resorptionsgeschwindigkeit ohne Verminderung der Gesamtresorption.

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 5000 mg bzw. 3 g werden nach 1 Stunde Serumspitzenkonzentrationen von ca. 9-14 mg/l bzw. 27 mg/l erreicht. Nach intramuskulärer Injektion einer 500 mg – Einzeldosis wurden nach 1 Stunde Serumkonzentrationen von 14 mg/l gemessen. Nach i.v. Bolusinjektion von 500 mg bzw. 1000 mg wurden Serumspitzenkonzentrationen von 62,5 mg/l bzw. 142,7 mg/l gemessen.

Verteilung:

Amoxicillin ist gut gewebebegängig, passiert die Placentaschranke, und wird zu einem geringen Prozentsatz in die Muttermilch ausgeschieden. Bei entzündeten Meningen penetriert Amoxicillin in den Liquorraum. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,3-0,4l/kg und die Bindung an Serumproteine ca. 17-20%.

Elimination:

Amoxicillin wird überwiegend renal ausgeschieden ($52 \pm 15\%$ einer Dosis in unveränderter Form innerhalb von 7 Stunden) und zu einem kleineren Anteil biliär. Ca. 25-30% einer Dosis werden in Form von Umwandlungsprodukten (Penicilloat) ausgeschieden. Die totale Clearance beträgt etwa 250-370 ml/min. Die Serumhalbwertszeit beträgt bei Nierengesunden ca. 1 Stunde(0,9-1,2 h) , bei einer

Kreatinin-Clearance von 10-30 ml/min ca. 6 Stunden und bei Anurie 10-15 Stunden. Amoxicillin ist dialysierbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Für eine Teratogenität von Amoxicillin gibt es bisher keinen Anhalt.

In einer Studie an 50.000 Schwangeren wurde gefunden, dass die Therapie mit Penicillinen in der Schwangerschaft zu keinen embryotoxischen Effekten führt. Penicillin-Derivate sind daher als Antibiotika der Wahl bei bakteriellen Infektionen in der Schwangerschaft anzusehen.

In Untersuchungen an Ratten und Mäusen wurden bei Dosen bis zu 1000 mg/kg KG/Tag keine Einflüsse auf die Trächtigkeit, embryonale 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sonstige Bestandteile: 2,13 g/5 ml Saccharose (entsprechend 0,18 BE) sowie Natriumcitrat, Polysorbat 60, hochdisperses Siliciumdioxid, Aromastoffe.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Zubereitung der Suspension: 21 Tage bei 2°C – 8°C.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Trockensubstanz nicht über 25 °C lagern! Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die fertige Suspension ist bei Lagerung bei 2°C – 8°C 21 Tage lang verwendbar.

Für Kinder unzugänglich aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflaschen (Ph. Eur. Glastype III) mit kindersicherer Verschlusskappe enthält 50 g Pulver zur Herstellung von 100 ml Suspension.

Außerdem enthalten: Messlöffel zur Dosierung von 1,25 ml, 2,5 ml und 5 ml Suspension.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Zubereitung der gebrauchsfertigen Suspension siehe Abschnitt 4.2

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-21738

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

31. Juli 1996 / 31. Juli 2001

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten