

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Amoxicillin-ratiopharm® 250 mg / 5 ml TS
Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Amoxicillin-ratiopharm® 250 mg/5 ml TS
5 ml (= 1 Messlöffel) der gebrauchsfertigen Suspension enthalten 287 mg Amoxicillin-Trihydrat, entsprechend 250 mg Amoxicillin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Aspartam, Glucose, Sorbitol und Schwefeldioxid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Amoxicillin-ratiopharm® 250 mg/5 ml TS
Weißes bis leicht gelbliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von akuten und chronischen Infektionen unterschiedlicher Lokalisation und Intensität, die durch Beta-Laktamase-negative, Amoxicillin-empfindliche (bzw. Ampicillin-empfindliche), Gram-positive und Gram-negative Krankheitserreger verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind.

Infektionen

- des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs
 - Otitis media
 - Sinusitis
 - Tonsillitis
 - Pharyngitis
- der oberen und unteren Atemwege
- der Nieren und der ableitenden Harnwege
- der Geschlechtsorgane (einschließlich Gonorrhoe)
- der Gallenwege
- des Magen-Darm-Trakts (einschließlich der gesicherten *Helicobacter pylori*-Infektion in Form einer Tripel-Therapie)
- der Haut und der Weichteile
- Endokarditisprophylaxe
- Typhus abdominalis (einschließlich der Sanierung von Dauerausscheidern) immer dann, wenn Fluorochinolone nicht anwendbar sind
- Listeriose
- Osteitis, Osteomyelitis

Für die Behandlung der zuletzt genannten Indikation ist es ärztlich geboten, die Therapie zunächst durch die parenterale Gabe einzuleiten.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Die Höhe der Dosis von Amoxicillin ist abhängig von Alter, Gewicht und Nierenfunk-

tion des Patienten, vom Schweregrad und Ort der Infektion sowie von den vermuteten oder nachgewiesenen Erregern.

Der Packung liegt ein Messlöffel mit folgender Einteilung bei:

- 5 ml = 1 Messlöffel
- 2,5 ml = ½ Messlöffel
- 1,25 ml = ¼ Messlöffel

Amoxicillin-ratiopharm® 250 mg/5 ml TS
1 Messlöffel mit 5 ml gebrauchsfertiger Suspension entspricht 250 mg Amoxicillin.

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

Falls Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 40 kg Körpergewicht (ab ca. 12 Jahre) die Suspension einnehmen müssen, wird eine Tagesdosis von 1500–3000 mg Amoxicillin empfohlen, d.h. 3-mal täglich 2–4 Messlöffel Suspension. 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 Infektionen ist eine Steigerung auf 4000–6000 mg Amoxicillin/Tag möglich.

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

Kinder bis 40 kg Körpergewicht erhalten 50–100 mg (Tageshöchstosis 2000 mg) Amoxicillin/kg Körpergewicht/Tag in 3–4 Einzelgaben.

Einen Anhaltspunkt für die Dosierung der gebrauchsfertigen Suspension gibt die unten stehende Tabelle.

Der entscheidende Parameter für die Dosierung ist das Gewicht des Kindes.

Besondere Dosierungen**Dosierung zur Therapie von gesicherten *Helicobacter pylori*-Infektionen**

Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 40 kg Körpergewicht (ab ca. 12 Jahre) erhalten 2-mal 1000 mg Amoxicillin/Tag für 7 Tage in Form einer Tripel-Therapie in Kombination mit einem weiteren Antibiotikum (in der Regel Clarithromycin oder Metronidazol) und einem Protonenpumpenhemmer (wie beispielsweise Omeprazol).

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

erhalten 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 unkomplizierter Harnwegsinfektion der Frau

Bei unkomplizierter Harnwegsinfektion der Frau ist die einmalige Einnahme von 3000 mg Amoxicillin möglich.

Bei unkomplizierter Gonorrhoe hat sich die einmalige Verabreichung von 3000 mg Amoxicillin ggf. zusammen mit Probenecid bewährt.

Endokarditisprophylaxe

Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 40 kg Körpergewicht (ab ca. 12 Jahre) sollten zur Endokarditisprophylaxe in Abhängigkeit vom Körpergewicht und vom Endokarditisrisiko 1 Stunde vor dem Eingriff 2000–3000 mg Amoxicillin einnehmen.

Bei besonders hohem Endokarditisrisiko sollten 6 Stunden nach dem Eingriff zusätzlich 3000 mg Amoxicillin oral verabreicht werden.

Bei hospitalisierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 40 kg Körpergewicht (ab ca. 12 Jahre)

ist die parenterale Gabe von 2000 mg Amoxicillin 1 Stunde vor dem Eingriff, gefolgt von 1000 mg Amoxicillin nach 6 Stunden, ggf. jeweils in Kombination mit einem weiteren Antibiotikum (z.B. 1,5 mg/kg Gentamicin i.v.) möglich.

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

erhalten zur Endokarditisprophylaxe 1 Stunde vor dem Eingriff oral 50 mg/kg Körpergewicht (maximal 2000 mg) Amoxicillin.

Bei besonders hohem Endokarditisrisiko sollten zusätzlich 6 Stunden nach dem Eingriff oral 15 mg/kg (maximal 1000 mg) Amoxicillin verabreicht werden.

Tabelle:

Gewicht des Kindes	ungefähres Alter	Anzahl Messlöffel pro Tag	Tagesdosis Amoxicillin entsprechend der Messlöffelangabe
bis 5 kg	bis 3 Monate	4-mal täglich ¼ – ½	250–500 mg
bis 7 kg	3–6 Monate	3–4-mal täglich ½	375–500 mg
bis 10 kg	6–12 Monate	4-mal täglich ½ – 1	500–1.000 mg
bis 15 kg	1–3 Jahre	3-mal täglich 1–2	750–1.500 mg
bis 20 kg	3–6 Jahre	4-mal täglich 1–2	1.000–2.000 mg
bis 25 kg	6–8 Jahre	3–4-mal täglich 2	1.500–2.000 mg
bis 30 kg	8–10 Jahre	3–4-mal täglich 2	1.500–2.000 mg
bis 40 kg	10–12 Jahre	4-mal täglich 2	2.000 mg

Bei hospitalisierten Kindern bis 40 kg Körpergewicht (bis ca. 12 Jahre)

wird die parenterale Gabe von 25 mg/kg Körpergewicht (maximal 2000 mg) Amoxicillin 1 Stunde vor dem Eingriff, gefolgt von 15 mg/kg (maximal 1000 mg) Amoxicillin nach 6 Stunden empfohlen.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min ist eine Reduzierung der Folge-dosen zu empfehlen, da mit einer Kumulation von Amoxicillin gerechnet werden muss. Bei einer Kreatinin-Clearance von 20–30 ml/min sollte die Normdosis auf $\frac{2}{3}$, bei einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min auf $\frac{1}{3}$ reduziert werden. Ggf. ist auch eine Verlängerung des Dosierungsintervalls unter Kontrolle der Wirkspiegel im Blut möglich.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

Art der Anwendung

Die Einzelgaben sind möglichst gleichmäßig über den Tag zu verteilen; d. h. bei 3-mal täglicher Einnahme alle 8 Stunden; bei 2-mal täglicher Einnahme, alle 12 Stunden.

Bei Kindern bis 40 kg Körpergewicht (bis ca. 12 Jahre) wird normalerweise die Aufteilung der gesamten Tagesdosis auf 3 Einzelgaben (jeweils alle 8 Stunden 1 Gabe) empfohlen.

Zubereitung der Suspension:

Nach dem Öffnen der Flasche die Membran vollständig entfernen. Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Suspension wird die Flasche bis zur Markierung mit kaltem Trinkwasser gefüllt, die Flasche verschlossen und gut geschüttelt. Nachdem sich der auftretende Schaum abgesetzt hat, wird die Flasche, sofern erforderlich, erneut bis zur Markierung mit kaltem Trinkwasser aufgefüllt. Hierbei werden insgesamt 92 ml Wasser zugegeben und man erhält 100 ml gebrauchsfertige Suspension zum Einnehmen. Vor jedem Gebrauch ist die Flasche kräftig zu schütteln.

Die gebrauchsfertige Suspension ist bei Aufbewahrung im Kühlschrank 14 Tage haltbar.

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.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Amoxicillin soll in der Regel 7–(10) Tage lang eingenommen werden, mindestens bis 2–3 Tage nach Abklingen der Krankheitserscheinungen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Behandlung von Infektionen mit *Streptococcus pyogenes* (Beta-hämolyse-

rende Streptokokken) ist die Einnahme von Amoxicillin für mindestens 10 Tage erforderlich, um Spätkomplikationen vorzubeugen (z. B. rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis).

4.3 Gegenanzeigen

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Penicillin, Schwefeldioxid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile darf dieses Arzneimittel wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks nicht angewendet werden.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Anaphylaktischen Reaktionen**

Vor Beginn einer Behandlung mit Amoxicillin ist der Patient sorgfältig nach früheren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika zu befragen.

Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) beschrieben.

Personen mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicilline in der Vorgeschichte und Personen mit atopischen Erkrankungen tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen. Bei Auftreten anaphylaktischen Reaktionen muss die Behandlung mit Amoxicillin sofort abgebrochen werden und die üblichen Sofortmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Allergische Diathese

Eine Kreuzallergie mit anderen Beta-Laktam-Antibiotika (u. a. Cephalosporine) kann bestehen.

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

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 Blasen-katheter ist die Durchgängigkeit des Katheters regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.9).

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

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

Bei mit Amoxicillin 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 Abschnitt 4.5 und 4.8).

Infektiöse Mononukleose, chronische lymphatische Leukämie

Bei viralen Infektionen, insbesondere mit Mononucleosis infectiosa sowie bei lymphatischer Leukämie sollten gleichzeitige bakterielle Infektionen nur mit Vorsicht mit Amoxicillin behandelt werden, da das Risiko erythematöser Hautreaktionen erhöht ist.

Zahnverfärbung

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

Pseudomembranöse Kolitis

Bei fast allen Antibiotika 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 sofort abgesetzt, ein Arzt aufgesucht und eine angemessene Behandlung begonnen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind in diesem Fall kontraindiziert.

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

Dieses Arzneimittel enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

Dieses Arzneimittel enthält Glucose und Sorbitol. Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption oder hereditären Fructose-Intoleranz sollten **Amoxicillin-ratiopharm® 250 mg/5 ml TS** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Bakteriostatische Antibiotika bzw. Chemotherapeutika**

Amoxicillin sollte nicht mit bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutika/Antibiotika (wie z. B. Tetracycline, Makrolide, Sulfonamide oder Chloramphenicol) kombiniert werden, da in vitro ein antagonistischer Effekt beobachtet wurde.

Methotrexat

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

Probenecid

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid hemmt die tubuläre Sekretion von Amoxicillin und führt zu höheren und länger anhaltenden Amoxicillin-Spiegeln.

Allopurinol

Die gleichzeitige Einnahme von Allopurinol während der Therapie mit Amoxicillin kann das Auftreten von allergischen Hautreaktionen begünstigen.

Diuretika

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

Digoxin

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

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). Bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien vom Cumarin-Typ kann die Blutungsneigung verstärkt werden.

Hormonale Kontrazeptiva

Unter der Therapie mit Amoxicillin kann in seltenen Fällen die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva beeinträchtigt sein. Es empfiehlt sich deshalb, zusätzlich nicht-hormonale empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

Einfluss auf labordiagnostische Untersuchungen

Nicht-enzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung können ein falsch-positives Resultat ergeben.

Ebenso kann der Urobilinogen-Nachweis gestört sein.

Bei Schwangeren, die mit Ampicillin therapiert wurden, wurden vorübergehend erniedrigte Plasmakonzentrationen von Estradiol und seinen Konjugaten diagnostiziert. Dieser Effekt ist ggf. auch bei Amoxicillin möglich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Vorsichtshalber sollte die Anwendung von Amoxicillin in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen.

Amoxicillin erreicht den Embryo bzw. Fetus über die Plazenta. Nach Anwendung an schwangeren Frauen sind bisher keine nachteiligen Wirkungen von Amoxicillin auf

den Embryo/Fetus oder das Neugeborene beobachtet worden.

Lediglich in einer Einzelstudie an Frauen mit vorzeitigem Blasensprung wurde berichtet, dass die prophylaktische Behandlung mit Amoxicillin und Clavulansäure mit einem höheren Risiko einer nekrotisierenden Enterokolitis bei Neugeborenen in Zusammenhang gebracht werden kann.

In tierexperimentellen Studien zeigte Amoxicillin keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Amoxicillin geht in die Muttermilch über. Beim gestillten Säugling können deshalb Durchfälle und Sprossspitzbesiedelung der Schleimhäute auftreten, so dass unter Umständen abgestellt werden muss. An die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte gedacht werden.

Amoxicillin darf jedoch nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung während der Stillzeit angewendet werden.

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 (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 4

Eine Kohortenstudie mit 576 neunjährigen Kindern ergab, dass die Verabreichung von Amoxicillin im Alter von 0–9 Monaten das Risiko für Fluorosis der definitiven maxillären Schneidezähne signifikant erhöht. Die Fluorosis kann sich als weiße Streifung, kosmetisch störende Verfärbung, Schmelzeindellungen und sogar als Zahndeformation manifestieren.

Schwefeldioxid kann selten Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung**Symptome und Anzeichen einer Überdosierung**

Es kann zu gastrointestinalen Symptomen und zu Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kommen. Es wurde eine

Amoxicillin-Kristallurie beschrieben, die in einigen Fällen zu einer Niereninsuffizienz führte (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Therapie einer Überdosierung

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.

Amoxicillin kann durch Hämodialyse eliminiert werden.

Beim Auftreten von Krämpfen empfiehlt sich die Sedierung mit Diazepam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Amoxicillin ist ein halbsynthetisches, nicht Beta-laktamase-festes Aminopenicillin.

ATC-Code: J01CA04

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 Bakterien-spezies 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,

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht ab- schätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
				Mukokutane Candidiosis	Superinfektionen und Kolonisa- tion mit resistenten Bakterien oder Pilzen bei langfristiger und/oder wiederholter Anwendung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
	Eosinophilie			Reversible Leukopenie (einschl. schwere Neutropenie oder Agranulozytose), reversible Thrombozytopenie, hämolyti- sche Anämie. Verlängerung der Blutungsdauer und Prothrom- binzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).	Thrombozytopenische Purpura, Anämie, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems					
					Herxheimerreaktion bei Therapie von Typhus, Lues oder Leptospi- rose.
Psychiatrische Erkrankungen					
			Erregung, Angst, Schlaflosigkeit, Verwir- rung, Verhaltensände- rung, Benommenheit		
Erkrankungen des Nervensystems					
			Dysästhesie	Hyperkinesie, Schwindelgefühl. Konvulsionen (siehe Ab- schnitt 4.4). Metabolische Enzephalopathie (nach hohen Dosen von β -Laktamantibiotika, v.a. bei Niereninsuffizienz)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Dosisabhängig Magenschmer- zen, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, weiche Stühle, Diarrhö.		Brechreiz		Schwarze Haarzunge	Appetitlosigkeit, Magendruck, Glossitis, Antibiotikaassoziierte Colitis (einschl. pseudomembra- nöse Colitis und hämorrhagische Colitis). Oberflächliche Veränderungen der Zahnfärbung (v.a. nach Ge- brauch der Suspension). Stoma- titis, Geschmacksstörungen.
Leber- und Gallenerkrankungen					
				Hepatitis und Cholestaseikte- rus. Mäßiger Anstieg der AST- und/oder ALT-Spiegel (Bedeu- tung ist unklar). Vorübergehen- der Anstieg von Laktat-Dehy- drogenasen und alkalischen Phosphatasen.	Leberfunktionsstörungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	Allergische Hautre- aktionen wie Exan- theme, Juckreiz, Urtikaria. Hautausschläge (in Form von makulo- papulösem oder morbilliformem Exanthem) und Hautrötungen				Anaphylaktische Reaktionen ein- schlieÙl. Angioneurotische Ödeme, anaphylaktischer Schock, Serum- krankheit, allergische Vaskulitis oder Nephritis. Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens- Johnson-Syndrom, toxische epi- dermale Nekrolyse, bullöse und exfoliative Dermatitis sowie akute generalisierte exanthematöse Pustulosis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
				Interstitielle Nephritis, Nieren- versagen, Kristallurie. Nieren- funktionsstörungen mit Erhö- hung der BUN- und Kreatinin- Konzentration im Serum.	

dass die BPs 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:

DIN (Deutsches Institut für Normung)
Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
Alle Bakterien außer <i>Haemophilus influenzae</i> und <i>Staphylococcus</i> spp.*	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

* Für Staphylokokken wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

CLSI (US Clinical Laboratory Standards Institute) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8 mg/l	≥ 32 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,25 mg/l	≥ 0,5 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 8 mg/l	≥ 16 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> und <i>H. parainfluenzae</i>	≤ 1 mg/l	≥ 4 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (mit Ausnahme von Meningitis-Erregern)	≤ 2 mg/l	≥ 8 mg/l
Beta-hämolyisierende <i>Streptococcus</i> spp.	≤ 0,12 mg/l	-

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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: 19.12.06):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i> ^o
<i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-sensibel)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-intermediärer Stämme)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ^o
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i> ^o
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i> ⁺
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Escherichia coli</i> ⁺
<i>Moraxella catarrhalis</i> ⁺
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen)
<i>Shigella</i> spp.
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Prevotella melaninogenica</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-resistent)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp.
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.

^o 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Amoxicillin ist ein Breitspektrumpenicillin für die orale, intramuskuläre und intravenöse Anwendung.

Amoxicillin ist säurestabil und wird nach oraler Gabe deutlich besser resorbiert als Ampicillin. Nach oraler Gabe liegt die Bioverfügbarkeit bei 72–94 %.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst nicht die Resorptionsquote.

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 500 mg bzw. von 3000 mg werden nach 1 Stunde Serumspitzenkonzentrationen von ca. 9–14 mg/l bzw. von 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. von 142,7 mg/l gemessen.

Verteilung

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

Elimination

Amoxicillin wird überwiegend renal ausgeschieden (52 ± 15 % einer Dosis in unveränderter Form innerhalb von 7 Stunden) zu einem kleineren Anteil biliär. Etwa 10–30 % einer oralen Dosis werden in Form von Umwandlungsprodukten (Penicilloate) ausgeschieden. Die totale Clearance beträgt etwa 250–370 ml/min. Die Serumhalbwertszeit beträgt bei Nierengesunden etwa 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen zur akuten und chronischen Toxizität war Amoxicillin relativ gut verträglich.

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potenzial liegen nicht vor.

In Untersuchungen an Ratten und Mäusen wurden keine Einflüsse auf die Fruchtbarkeit, embryotoxische Effekte oder Fehlbildungen festgestellt. In einer Prä-/Postnatalstudie an der Ratte lag das Geburtsgewicht exponierter Ratten deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe. Missbildungen und Anomalien wurden jedoch nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Amoxicillin-ratiopharm® 250 mg/5 ml TS
 Gefälltes Siliciumdioxid, Guargalactoman-
 nan, Natriumbenzoat, Natriumcitrat, Aspar-
 tam (E 951), Talkum, Zitronensäure, Oran-
 genaroma (enthält natürliche Aromastoffe,
 Alpha-Tocopherol, Benzylalkohol, Maltodex-
 trin),
 Zitronenaroma (enthält Alpha-Terpineol,
 Butylhydroxyanisol, Citral, Citronellal, Gera-
 nylacetat, Glucose, Gummi Arabicum, Mal-
 todextrin, Sorbitolsirup (E 420), Schwefel-
 dioxid (E 220), Zitronenextrakte, Zitronenöl,
 Zitronensäure)
 Pfirsich-Aprikosenaroma (enthält u. a. natürli-
 che Aromastoffe, Butylhydroxyanisol, Gummi
 Arabicum, Maltodextrin, Sorbitolsirup (E 420),
 Schwefeldioxid (E 220).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die gebrauchsfertige Suspension ist bei
 Aufbewahrung im Kühlschrank 14 Tage
 haltbar.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des
 Verfallsdatums nicht mehr angewendet
 werden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um
 den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Die gebrauchsfertige Suspension im Kühl-
 schrank lagern (2 °C–8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Amoxicillin-ratiopharm® 250 mg/5 ml TS
 Packung mit 11 g Pulver zur Herstellung
 von 100 ml Suspension
 Packung mit 22 g (2 x 11 g) Pulver zur Her-
 stellung von 200 ml Suspension

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

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
 Graf-Arco-Str. 3
 89079 Ulm

8. ZULASSUNGNUMMERN

Amoxicillin-ratiopharm® 250 mg/5 ml TS
 1883.02.01

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNGEN**

Amoxicillin-ratiopharm® 250 mg/5 ml TS
 Datum der Erteilung der Zulassung:
 31. Juli 1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
 sung: 29. Juni 2000

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt