AmoxiPLUS „ratiopharm“ 156,25 mg/5 ml-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml gebrauchsfertige Suspension (entsprechend 0,09 g Pulver) enthält:
28,7 mg Amoxicillin-Trihydrat entsprechend 25 mg Amoxicillin und
7,44 mg Kaliumclavulanat entsprechend 6,25 mg Clavulansäure.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Aspartam.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Naturweißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AmoxiPLUS „ratiopharm“ ist für die Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen und Kindern indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1)

- akute bakterielle Sinusitis (nach adäquater Diagnosestellung)
- akute Otitis media
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
- ambulant erworbene Pneumonie
- Cystitis
- Pyelonephritis
- Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere Infektionen der unteren Hautschichten, Tierbisse, schwere dentale Abszesse mit sich ausbreitender Entzündung
- Knochen- und Gelenkinfektionen, insbesondere Osteomyelitis

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosen werden jeweils als Gehalt an Amoxicillin/Clavulansäure angegeben, sofern nicht die Dosis eines Einzelbestandteils genannt wird.
Die Dosis von Amoxicillin/Clavulansäure, die zur Behandlung einer bestimmten Infektion ausgewählt wird, sollte folgendes berücksichtigen:

– die erwarteten Erreger und deren voraussichtliche Empfindlichkeit gegenüber antibakteriellen Wirkstoffen (siehe Abschnitt 4.4)
– die Schwere und den Ort der Infektion
– das Alter, Gewicht und die Nierenfunktion des Patienten wie unten dargestellt.

Der Gebrauch von alternativen Amoxicillin/Clavulansäure-Formulierungen (z.B. solchen, die höhere Dosen von Amoxicillin und/oder unterschiedliche Verhältnisse von Amoxicillin zu Clavulansäure bieten) sollte gegebenenfalls in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Für Erwachsenen und Kinder ≥40 kg enthält diese Amoxicillin/Clavulansäure-Formulierung bei einer Anwendung wie unten beschrieben eine tägliche Gesamtdosis von 1500 mg Amoxicillin/375 mg Clavulansäure.
Für Kinder <40 kg enthält diese Amoxicillin/Clavulansäure-Formulierung bei einer Anwendung wie unten beschrieben eine tägliche Gesamtdosis von 2400 mg Amoxicillin/600 mg Clavulansäure.
Wenn eine höhere tägliche Dosis von Amoxicillin nötig ist, wird empfohlen, eine andere Amoxicillin/Clavulansäure-Formulierung auszuwählen, um die Gabe unnötig hoher täglicher Dosen von Clavulansäure zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Die Dauer der Behandlung sollte durch das Ansprechen des Patienten bestimmt werden. Einige Infektionen (z.B. Osteomyelitis) benötigen eine längere Behandlungsdauer. Die Behandlung sollte ohne Überprüfung 14 Tage nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich einer längerfristigen Behandlung).

Erwachsene und Kinder ≥40 kg

Dreimal täglich eine Dosis zu 500 mg/125 mg.

Kinder <40 kg

20 mg/5 mg/kg/Tag bis 60 mg/15 mg/kg/Tag verteilt auf drei Einzeldosen;
Kinder könnten mit Amoxicillin/Clavulansäure Tabletten oder Suspensionen behandelt werden. Kinder bis zum Lebensalter von 6 Jahren sollten vorzugsweise mit Amoxicillin/ Clavulansäure Suspensionen behandelt werden.
Es sind keine klinischen Daten zu Amoxicillin/Clavulansäure-4:1-Formulierungen in Dosen von mehr als 40 mg/10 mg je kg pro Tag bei Kindern unter 2 Jahren verfügbar.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung wird als nicht erforderlich betrachtet.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Dosisanpassungen basieren auf der maximal empfohlenen Amoxicillinmenge.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (KrCl) von mehr als 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Erwachsene und Kinder ≥40 kg

KrCl: 10 – 30 ml/min	500 mg/125 mg zweimal täglich
KrCl: <10 ml/min	500 mg/125 mg einmal täglich
Hämodialyse	500 mg/125 mg alle 24 h, mit 500 mg/125 mg zusätzlich während der Dialyse, mit einer Wiederholung am Ende der Dialyse (da die Serumkonzentrationen sowohl von Amoxicillin als auch von Clavulansäure durch die Dialyse verringert werden)

Kinder <40 kg

KrCl: 10 – 30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg zweimal täglich (maximal 500 mg/125 mg zweimal täglich)
KrCl: <10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg einmal täglich (maximal 500 mg/125 mg)
Hämodialyse	15 mg/3,75 mg/kg pro Tag einmal täglich Vor der Hämodialyse 15 mg/3,75 mg/kg. Um die Serumkonzentrationen wiederherzustellen, sollte nach der Hämodialyse 15 mg/3,75 mg/kg gegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Art der Anwendung

AmoxiPLUS „ratiopharm“ ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Einnahme sollte zu Beginn einer Mahlzeit erfolgen, um eine mögliche Magen-Darm- Unverträglichkeit so weit wie möglich zu reduzieren und eine optimale Resorption von Amoxicillin/Clavulansäure zu erreichen.

Die Behandlung kann parenteral eingeleitet und mit einer oralen Formulierung fortgesetzt werden.

Nach dem Öffnen der Flasche die Membran vorsichtig und vollständig entfernen und vor Herstellung der Suspension verwerfen. Die Flasche mit Leitungswasser bis knapp unter die Markierung auf dem Etikett füllen und sofort kräftig schütteln. Danach Wasser exakt bis zur Markierung auf dem Etikett nachfüllen und nochmals kräftig schütteln.

Die Flasche muss vor jeder Entnahme gut geschüttelt werden.

AmoxiPLUS „ratiopharm“ 156,25 mg/5 ml-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

60 ml der gebrauchsfertigen Suspension werden durch Zugabe von 57 ml Wasser zu 5,4 g Pulver erhalten.

75 ml der gebrauchsfertigen Suspension werden durch Zugabe von 71,25 ml Wasser zu 6,75 g Pulver erhalten.

100 ml der gebrauchsfertigen Suspension werden durch Zugabe von 95 ml Wasser zu 9,0 g Pulver erhalten.

120 ml der gebrauchsfertigen Suspension werden durch Zugabe von 114 ml Wasser zu 10,8 g Pulver erhalten.

Nach Zubereitung ist die gebrauchsfertige Suspension naturweiß.

AmoxiPLUS „ratiopharm“ forte 312,5 mg/5 ml-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

60 ml der gebrauchsfertigen Suspension werden durch Zugabe von 54 ml Wasser zu 7,5 g Pulver erhalten.

75 ml der gebrauchsfertigen Suspension werden durch Zugabe von 67,5 ml Wasser zu 9,38 g Pulver erhalten.

80 ml der gebrauchsfertigen Suspension werden durch Zugabe von 72 ml Wasser zu 10 g Pulver erhalten.

100 ml der gebrauchsfertigen Suspension werden durch Zugabe von 90 ml Wasser zu 12,5 g Pulver erhalten.

120 ml der gebrauchsfertigen Suspension werden durch Zugabe von 108 ml Wasser zu 15 g Pulver erhalten.

Nach Zubereitung ist die gebrauchsfertige Suspension naturweiß.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Penicilline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere allergische Sofortreaktion (z.B. Anaphylaxie) gegen ein anderes Betalaktam (z.B. einem Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam)in der Krankheitsgeschichte.
- Gelbsucht/Leberfunktionsstörung in der Krankheitsgeschichte, die durch Amoxicillin/Clavulansäure hervorgerufen wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn einer Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure ist der Patient sorgfältig nach früheren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika zu befragen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) beschrieben. Personen mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicilline in der Vorgeschichte und atopische Personen tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen. Sollte es zu einer allergischen Reaktion kommen, muss die Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure beendet und eine geeignete Alternativ-Therapie begonnen werden.

In Fällen, in denen eine Infektion nachweislich durch Amoxicillin-empfindliche Erreger verursacht wurde, sollte in Übereinstimmung mit den offiziellen Richtlinien ein Wechsel von einer Behandlung mit Amoxicillin/ Clavulansäure zu einer Therapie mit Amoxicillin in Betracht gezogen werden.

Diese Amoxicillin/Clavulansäure-Formulierung ist nicht für den Gebrauch geeignet, wenn ein hohes Risiko besteht, dass die vermuteten Erreger eine reduzierte Empfindlichkeit oder Resistenz gegenüber Betalaktam-Antibiotika aufweisen, die nicht durch Betalaktamasen hervorgerufen wird, die empfindlich gegenüber einer Hemmung durch Clavulansäure sind. Dieses Präparat sollte nicht zur Behandlung von Penicillin-resistenten S. pneumoniae angewendet werden.
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten, die hohe Dosen erhalten, können Krampfanfälle auftreten (siehe Abschnitt 4.8).
Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei Verdacht auf eine infektiöse Mononukleose vermieden werden, da es bei der Anwendung von Amoxicillin bei dieser Erkrankung zu einem masernartigen Hautausschlag kommen kann.
Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol im Verlauf einer Behandlung mit Amoxicillin kann die Wahrscheinlichkeit für allergische Hautreaktionen erhöhen.
Eine längerfristige Anwendung kann es gelegentlich zu einem übermäßigen Wachstum von unempfindlichen Erregern kommen.
Das Auftreten eines fieberhaften generalisierten Erythems, das mit Pustelbildung verbunden ist, zu Beginn der Behandlung kann ein Symptom eines akutengeneralisierten pustulöses Exanthems (AGEP) sein (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktion erfordert ein Absetzen von Amoxicillin/Clavulansäure und ist eine Gegenanzeige für jegliche darauffolgende Gabe von Amoxicillin.
Amoxicillin/Clavulansäure sollte bei Patienten, bei denen nachweislich eine Einschränkung der Leberfunktion vorliegt, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).
Hepatische Ereignisse wurden vorwiegend bei männlichen Patienten und bei älteren Patienten beschrieben und können mit einer längerfristigen Behandlung einhergehen. Derartige Ereignisse wurden bei Kindern sehr selten beschrieben. In allen Populationen treten die Anzeichen und Symptome in der Regel während oder kurz nach der Behandlung auf, in einigen Fällen aber auch erst einige Wochen nach Behandlungsende. In der Regel sind diese Ereignisse reversibel. Hepatische Ereignisse können schwerwiegend sein, in sehr seltenen Fällen wurde über Todesfälle berichtet. Diese betrafen fast immer bei Patienten mit schwerwiegender Grunderkrankung oder solche, die gleichzeitig Arzneimittel einnahmen, von denen bekannt ist, dass sie hepatische Nebenwirkungen verursachen können (siehe Abschnitt 4.8).
Bei fast allen Antibiotika einschließlich Amoxicillin wurde über Fälle von Antibiotika- assoziierter Kolitis berichtet, deren Schweregrad leicht bis lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, bei Patienten, bei denen es während oder nach Anwendung eines Antibiotikums zu Durchfall kommt, an diese Diagnose zu denken. Sollte eine Antibiotika- assoziierte Kolitis auftreten, muss Amoxicillin/Clavulansäure sofort abgesetzt, ein Arzt aufgesucht und eine angemessene Behandlung begonnen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind in diesem Fall kontraindiziert.
Während einer längerfristigen Behandlung sollte die Organfunktion, einschließlich Nieren-, der Leber- und die hämatopoetische Funktion, regelmäßig kontrolliert werden.
Bei mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelten Patienten wurde in seltenen Fällen über eine Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet. Bei gleichzeitiger Verordnung von Antikoagulantien sind angemessene Kontrollen durchzuführen. Möglicherweise muss die Dosis von oralen Antikoagulantien angepasst werden, um den gewünschten Grad an Antikoagulation zu erzielen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis dem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie beobachtet, und zwar vorwiegend unter einer parenteralen Therapie. Während der Anwendung hoher Amoxicillin-Dosen ist auf eine adäquate Flüssigkeitszufuhr und Harnausscheidung zu achten, um das Risiko für eine Amoxicillin-Kristallurie zu verringern. Bei Patienten mit Blasenkatheter ist die Durchgängigkeit des Katheters regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.9).
Während einer Behandlung mit Amoxicillin sollten bei der Glucose-Bestimmung im Urin stets enzymatische Methoden auf der Basis von Glucoseoxidasen verwendet werden, da nicht- enzymatische Methoden falschpositive Ergebnisse ergeben können.
Die in AmoxiPLUS „ratiopharm“ enthaltene Clavulansäure kann eine unspezifische Bindung von IgG und Albumin an die Erythrozytenmembran verursachen, was ein falsch positives Ergebnis im Coombs Test zur Folge haben kann.
Es gab Berichte über positive Versuchsergebnisse bei Verwendung des Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus-EIA-Tests bei Patienten, die Amoxicillin/Clavulansäure erhalten haben und bei denen anschließend festgestellt wurde, dass sie keine Aspergillus-Infektion hatten. Von Kreuzreaktionen mit Polysacchariden und Polyfuranosen von nicht-Aspergillus-Spezies unter Verwendung des Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus-EIA-Tests wurde berichtet. Daher sollten positive Ergebnisse bei Patienten, die Amoxicillin/Clavulansäure erhalten, mit Vorsicht interpretiert werden und durch weitere diagnostische Methoden bestätigt werden.
Amoxicillin „ratiopharm“ enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin (4,77 mg Phenylalanin/5 ml) und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.
Für Patienten mit Phenylketonurie steht Amoxicillin“ratiopharm“ 625 mg-Filmtabletten ohne Aspartam zur Verfügung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulantien

Orale Antikoagulantien und Penicillin-Antibiotika finden breite Anwendung in der Praxis und es liegen keine Berichte über Wechselwirkungen vor. Allerdings wurden in der Literatur Fälle von erhöhten Werten der International Normalized Ratio (INR)bei Patienten beschrieben, die mit Acenocoumarol oder Warfarin behandelt wurden und denen eine Behandlung mit Amoxicillin verordnet wurde. Wenn eine gemeinsame Anwendung notwendig ist, sollten zu Beginn und am Ende der Behandlung mit Amoxicillin die Prothrombinzeit oder der INR-Wert sorgfältig überwacht werden. Zusätzlich können Dosisanpassungen bei den oralen Antikoagulantien notwendig werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Methotrexat

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

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, aber nicht von Clavulansäure, zur Folge haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Beide Substanzen gehen in die Muttermilch über (es ist nichts über die Auswirkungen von Clavulansäure auf den gestillten Säugling bekannt). Folglich sind Durchfall und eine Pilzinfektion der Schleimhäute beim gestillten Säugling möglich, so dass eventuell abgestillt werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist zu berücksichtigen. Amoxicillin/Clavulansäure sollte in der Stillzeit nur nach einer Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt verabreicht werden.

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

Es wurden keine Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings kann es zu Nebenwirkungen (z.B. allergischen Reaktionen, Schwindel, Krampfanfällen) kommen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Durchfall, Übelkeit und Erbrechen.

Die Nebenwirkungen von Amoxicillin/Clavulansäure aus klinischen Studien und aus Berichten nach Markteinführung sind im Folgenden nach MedDRA- Systemorganklassen sortiert aufgeführt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt.

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 abschätzbar).

Häufigkeit Systemorganklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Nicht bekannt***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Mukokutane Candidose			Übermäßiges Wachstum von unempfindlichen Organismen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Reversible Leukopenie (einschließlich Neutropenie); Thrombozytopenie	Reversible Agranulozytose; Hämolytische Anämie; Verlängerung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit[1]
Erkrankungen des Immunsys-					Angio-neurotisches Ödem;

tems [10]					Anaphylaxie; Serumkrankheitartiges Syndrom; Allergische Vaskulitis
Erkrankungen des Nervensystems			Schwindel; Kopfschmerzen		Reversible Hyperaktivität; Krampfanfälle[2]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Übelkeit[3]; Erbrechen	Dyspepsie		Antibiotika-assoziierte Kolitis[4]; Schwarze Haarzunge; Verfärbungen der Zähne[11]
Leber- und Gallenerkrankungen			Anstieg von AST und/oder ALT[5]		Hepatitis[6]; Cholestatischer Ikterus[6]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes[7]			Hautausschlag; Pruritus; Urtikaria	Erythema multiforme	Stevens-Johnson-Syndrom; Toxische epidermale Nekrolyse; Bullöse exfolitaive Dermatitis; Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP)[9]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Interstitielle Nephritis; Kristalluria[8]

1 Siehe Abschnitt 4.4
2 Siehe Abschnitt 4.4
3 Übelkeit tritt häufiger in Verbindung mit höheren oralen Dosen auf. Eventuelle gastrointestinale Nebenwirkungen lassen sich verringern, wenn AmoxiPLUS „ratiopharm“ zu Beginn einer Mahlzeit eingenommen wird.
4 Einschließlich pseudomembranöser Kolitis und hämorrhagischer Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
5 Bei Patienten, die mit Betalaktam-Antibiotika behandelt wurden, wurde ein mittelgradiger Anstieg der AST und/oder der ALT beschrieben, dessen Bedeutung allerdings unklar ist.
6 Diese Ereignisse wurden unter anderen Penicillinen und Cephalosporinen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
7 Bei Auftreten einer auf Überempfindlichkeit beruhenden Dermatitis sollte die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
8 Siehe Abschnitt 4.9
9 Siehe Abschnitt 4.4
10 Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4
11 In sehr seltenen Fällen wurde bei Kindern über oberflächliche Zahnverfärbungen berichtet. Eine gute Mundhygiene kann Zahnverfärbungen verhindern, da sich diese in der Regel beim Zähneputzen entfernen lassen.

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 und Anzeichen einer Überdosierung

Es kann zu gastrointestinalen Symptomen und zu Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts 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 Blasenkathetern berichtet, und zwar insbesondere nach intravenöser Verabreichung hoher Dosen. Die Durchgängigkeit der Katheter ist regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung einer Intoxikation

Gastrointestinale Symptome können unter Beachtung des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts symptomatisch behandelt werden. Amoxicillin/Clavulansäure lässt sich mittels Hämodialyse aus dem Blut entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinationen von Penicillinen, inkl. Betalaktamase- Inhibitoren.
ATC-Code: J01CR02.

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 Zelllyse 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.
lavulansäure ist ein Betalaktam, das strukturell mit den Penicillinen verwandt ist. Sie inaktiviert einige Betalaktamasen und verhindert dadurch die Inaktivierung von Amoxicillin. Clavulansäure allein übt keine klinisch relevante antibakterielle Wirkung aus.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Zeit oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (T > MHK) gilt als wichtigste Kenngröße für die Wirksamkeit von Amoxicillin.

Resistenzmechanismen

Die zwei wichtigsten Resistenzmechanismen gegen Amoxicillin/Clavulansäure sind:

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

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

Grenzwerte

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

Organismus	***Grenzwerte für die Empfindlichkeit (Mikrogramm/ml)***		
	Empfindlich	***Intermediär***	***Resistent***
Haemophilus influenzae[1]	≤1	-	>1
Moraxella catarrhalis[1]	≤1	-	>1
Staphylococcus aureus [2]	≤2	-	>2
Koagulase-negative Staphylokokken [2]	≤0,25		>0,25
Enterococcus[1]	≤4	8	>8
Streptococcus A, B, C, G[5]	≤0,25	-	>0,25
Streptococcus pneumoniae[3]	≤0.5	1-2	>2
Enterobacteriaceae[1,4]	-	-	>8
Gramnegative Anaerobier[1]	≤4	8	>8
Grampositive Anaerobier[1]	≤4	8	>8
Nicht speziesbezogene Grenzwerte [1]	≤2	4-8	>8

[1] Die angegebenen Werte gelten für die Amoxicillin-Konzentrationen. Zum Zwecke von Empfindlichkeitstests wurde die Clavulansäure-Konzentration auf 2 mg/l festgelegt.
[2] Die angegebenen Werte sind Oxacillin-Konzentrationen.
[3] Die Grenzwerte in der Tabelle basieren auf den Ampicillin-Grenzwerten.
[4] Der Resistenz-Grenzwert von R >8 mg/l gewährleistet, dass alle Isolate mit Resistenzmechanismen als resistent angegeben werden.
[5] Die Grenzwerte in der Tabelle basieren auf den Benzylpenicillin-Grenzwerten.

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

Infektionen aufgrund der lokalen Prävalenz von Resistenzen fraglich ist.

Üblicherweise empfindliche Erreger
Aerobe grampositive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich)£
Koagulase-negative Staphylokokken (Methicillin-empfindlich)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae[1]
Streptococcus pyogenes und andere beta-hämolysierende Streptokokken
Streptococcus viridans-Gruppe
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae[2]
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
Aerobe grampositive Mikroorganismen
Enterococcus faecium$
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Von Natur aus resistente Organismen
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia
Andere Mikroorganismen
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

$ Natürliche intermediäre Empfindlichkeit in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen.

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Amoxicillin und Clavulansäure sind in wässriger Lösung bei physiologischem pH-Wert vollständig gelöst. Beide Bestandteile werden nach oraler Verabreichung schnell und gut resorbiert. Die Resorption von Amoxicillin/Clavulansäure wird bei Einnahme zu Beginn einer Mahlzeit verbessert. Die Bioverfügbarkeit von Amoxicillin und Clavulansäure liegt nach oraler Verabreichung bei etwa 70%. Die Plasmaprofile der beiden Bestandteile ähneln sich, die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) beträgt in beiden Fällen etwa eine Stunde.

Im Folgenden werden die pharmakokinetischen Ergebnisse aus einer Studie dargestellt, in denen gesunde Probanden im Nüchternzustand Amoxicillin/Clavulansäure (500 mg/125 mg Tabletten dreimal täglich) erhiel-

ten.

Mittelwerte (±Standardabweichung) der pharmakokinetischen Parameter					
Verabreichte(r) Wirkstoff(e)	***Dosis (mg)***	***C_{max} (Mikrogramm/ml)***	***T_{max} * (h)***	***AUC $_{(0-24h)}$ (Mikrogramm x h/ml)***	***T 1/2 (h)***
Amoxicillin					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19±2,26	1,50 (1,0-2,5)	53,5±8,87	1,15±0,20
Clavulansäure					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40±0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72±3,86	0,98±0,12
AMX – Amoxicillin, CA – Clavulansäure * Median (Spanne)					

Die durch Amoxicillin/Clavulansäure erzielten Amoxicillin- und Clavulansäure- Serumkonzentrationen sind mit denen vergleichbar, die durch orale Verabreichung äquivalenter Dosen an Amoxicillin oder Clavulansäure allein erreicht werden.

Verteilung

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

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

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

Es wurde gezeigt, dass sowohl Amoxicillin als auch Clavulansäure die Plazentaschranke passieren (siehe Abschnitt 4.6).

Biotransformation

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

Elimination

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

Amoxicillin/Clavulansäure hat bei gesunden Probanden eine mittlere Eliminationshalbwertzeit von etwa einer Stunde und eine mittlere Gesamt-Clearance von etwa 25 l/h. Etwa 60 – 70% des Amoxicillins und etwa 40 bis 65% der Clavulansäure werden in den ersten 6 Stunden nach Verabreichung einzelner Amoxicillin/ Clavulansäure 250 mg/125 mg oder 500 mg/125 mg Tabletten unverändert im Urin ausgeschieden. Unterschiedliche Studien zeigten, dass über den Zeitraum von 24 Stunden 50 – 85% des Amoxicillins und 27 bis 60% der Clavulansäure über den Urin ausgeschieden werden. Bei Clavulansäure wird die größte Menge in den ersten beiden Stunden nach der Verabreichung ausgeschieden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid verzögert die Amoxicillin-Exkretion, nicht aber die renale Exkretion von Clavulansäure (siehe Abschnitt 4.5).

Alter

Die Eliminationshalbwertzeit 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 Kindern (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 oraler Verabreichung von Amoxicillin/Clavulansäure an gesunde männliche und weibliche Probanden hatte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin oder Clavulansäure.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten mit Vorsicht dosiert werden, und die Leberfunktion sollte in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Gentoxizität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
In an Hunden durchgeführten Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure kam es zu Magenreizung und Erbrechen sowie zu einer Verfärbung der Zunge.
Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von AmoxiPLUS „ratiopharm“ oder seinen Komponenten durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure
Trinatriumcitrat
Aspartam
Talkum
Guargummi
Siliciumdioxid
Zitronenaroma
Pfirsich-Aprikosenaroma
Orangenaroma

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Die fertige Suspension ist 7 Tage bei Lagerung bei 2 °C – 8 °C haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Nicht über 25 °C lagern.
Fertige Suspension im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) lagern und innerhalb von 7 Tagen verwenden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Primärpackmittel bestehend aus
– 60 ml, 100 ml bzw. 120 ml Braunglasflasche
– Schraubverschluss mit Dichtungsmembran
– Messlöffel (5 ml) aus Polypropylen

AmoxiPLUS „ratiopharm“ 156,25 mg/5 ml-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
1 Flasche mit 5,4 g Pulver (ergibt 60 ml Suspension)
2 Flaschen mit 5,4 g Pulver (ergibt 2 x 60 ml Suspension)
1 Flasche mit 6,75 g Pulver (ergibt 75 ml Suspension)
2 Flaschen mit 6,75 g Pulver (ergibt 2 x 75 ml Suspension)
1 Flasche mit 9 g Pulver (ergibt 100 ml Suspension)
1 Flasche mit 10,8 g Pulver (ergibt 120 ml Suspension)

AmoxiPLUS „ratiopharm“ forte 312,5 mg/5 ml-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
1 Flasche mit 7,5 g Pulver (ergibt 60 ml Suspension)
2 Flaschen mit 7,5 g Pulver (ergibt 2 x 60 ml Suspension)
1 Flasche mit 9,38 g Pulver (ergibt 75 ml Suspension)
2 Flaschen mit 9,38 g Pulver (ergibt 2 x 75 ml Suspension)
1 Flasche mit 10 g Pulver (ergibt 80 ml Suspension)
1 Flasche mit 12,5 g Pulver (ergibt 100 ml Suspension)
1 Flasche mit 15 g Pulver (ergibt 120 ml Suspension)
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert Schweitzer-Gasse 3
A-1140 Wien
e-mail: info@ratiopharm.at

8. Zulassungsnummer

1–23552

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. März 2000 / 27. November 2010

10. Stand der Information

Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.