

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amoxilan 1000 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 1147,6 mg Amoxicillin-Trihydrat entsprechend 1000 mg Amoxicillin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Tablette enthält 48,6 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer längliche Tabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Amoxilan ist indiziert zur Behandlung der folgenden bakteriellen Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1):

- akute bakterielle Sinusitis
- akute Otitis media
- akute Streptokokken-Tonsillitis und -Pharyngitis
- akute Verschlimmerung chronischer Bronchitis
- ambulant erworbene Pneumonie
- akute Zystitis
- asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft
- akute Pyelonephritis
- Typhoides und Paratyphoides Fieber
- Zahnabszesse mit ausgedehnter Cellulitis
- prothetische Infektionen der Gelenke
- *Helicobacter pylori* Eradikation
- Lyme Borreliose

Amoxilan ist ebenfalls indiziert zur Prophylaxe von Endokarditis.

Offizielle Richtlinien zur antibiotischen Therapie (wie nationale Empfehlungen) sollen bei der Wahl des passenden Antibiotikums berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Amoxicillin ist abhängig von Alter, Körpergewicht und Nierenfunktion des

Patienten, Schweregrad und Ort der Infektion sowie dem vermuteten oder nachgewiesenen Erreger und die voraussichtliche Empfindlichkeit gegenüber antibakteriell wirkenden Mitteln (siehe Abschnitt 4.4).

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

Erwachsene, Jugendliche und Kinder > 40 kg Körpergewicht

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

*die offiziellen Behandlungsrichtlinien für jede Indikation sind zu berücksichtigen

Kinder < 40 kg Körpergewicht

- Für Kleinkinder und Kinder < 40 kg Körpergewicht wird die Gabe in Form einer oralen Suspension empfohlen. Dafür stehen Amoxilan 250 mg/5 ml-Trockensaft und Amoxilan 500 mg/5 ml-Trockensaft zur Verfügung.

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

Indikation+	Dosierung+
Akute bakterielle Sinusitis Akute Otitis media Ambulant erworbene Pneumonie Akute Zystitis Akute Pyelonephritis Zahnabszesse mit ausgedehnter Cellulitis	20 bis 90 mg/kg/Tag in aufgeteilten Dosen*.
Akute Streptokokken-Tonsillitis und -Pharyngitis	40 bis 90 mg/kg/Tag in aufgeteilten Dosen*
Typhoides und Paratyphoides Fieber	100 mg/kg/Tag in drei aufgeteilten Dosen
Prophylaxe von Endokarditis	Eine Einzeldosis 50 mg/kg oral, 30 – 60 Minuten vor einem Eingriff.
Lyme Borreliose (siehe Abschnitt 4.4)	Frühstadium: 25 bis 50 mg/kg/Tag in drei aufgeteilten Dosen für 10 – 21 Tage Spätstadium (systemische Beteiligung): 100 mg/kg/Tag in drei aufgeteilten Dosen für 10 – 30 Tage

* PK/PD-Daten deuten darauf hin, dass eine 3-mal tägliche Gabe besser wirksam ist. Deshalb wird eine 2-mal tägliche Gabe nur im höheren Dosierungsbereich empfohlen.

+ die offiziellen Behandlungsrichtlinien für jede Indikation sind zu berücksichtigen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht nötig, außer es besteht eine eingeschränkte Nierenfunktion.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis zu reduzieren. Im Falle einer Creatinin-Clearance < 30 ml/min ist das Dosierungsintervall zu verlängern und die Gesamttagesdosis zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kurzzeitbehandlungen mit einer Einzelgabe von 3 g dürfen bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht durchgeführt werden.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder > 40 kg KGW (einschließlich ältere Patienten)

Kreatinin-Clearance ml/min	Dosis	Intervall zwischen den Einnahmen
> 30	keine Anpassung nötig	keine Anpassung nötig
10 - 30	Maximal 500 mg	12 Stunden
< 10	500 mg	24 Stunden

Kinder < 40 kg KGW[#]

Kreatinin-Clearance ml/min	Dosis	Intervall zwischen den Einnahmen
> 30	übliche Dosierung	keine Anpassung nötig
10 - 30	15 mg/kg zweimal täglich verabreicht	12 Stunden

	(maximal 500 mg zweimal täglich)	
< 10	15 mg/kg als eine Einzeltagesdosis verabreicht (maximal 500 mg)	24 Stunden

In der Mehrzahl der Fälle ist eine parenterale Therapie bevorzugt.

Bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten:

Amoxicillin kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden.

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

Patienten, die eine Peritonealdialyse erhalten

Die maximale Tagesdosis beträgt 500 mg Amoxicillin

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Dosierung ist mit Bedacht zu wählen und die Leberfunktion ist in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Tabletten mit reichlich Flüssigkeit unzerkaut schlucken. Die Einnahme kann vor, während oder nach den Mahlzeiten erfolgen. Magenempfindliche Patienten sollen die Tabletten nach dem Essen einnehmen.

Dauer der Anwendung

Die Therapie ist generell über 2 - 3 Tage nach Abklingen der Symptome fortzusetzen. Bei Infektionen mit beta-hämolyisierenden Streptokokken beträgt die Dauer der Behandlung 6 - 10 Tage, um eine Eradikation des Erregers zu erreichen.

Eine parenterale Therapie ist angezeigt, wenn die orale Anwendung nicht durchführbar oder ungeeignet ist, insbesondere zur akuten Behandlung schwerer Infektionen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Vor Beginn einer Behandlung mit Amoxicillin sollte eine sorgfältige Anamneseerhebung hinsichtlich früherer Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Penicilline, Cephalosporine oder

Beta-Lactam Agenzien (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8) durchgeführt werden. Die Möglichkeit einer Kreuzreaktion (10-15%) mit Cephalosporinen sollte in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten unter Penicillin-Behandlung wurde über schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) berichtet. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom führen, einer schweren allergischen Reaktion, die einen Myokardinfarkt zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 4.8). Derartige Reaktionen treten mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer Penicillin Überempfindlichkeitsreaktion und bei atopischen Personen auf. Bei Patienten mit Allergiebereitschaft (allergische Diathese, Heuschnupfen) bzw. Asthma bronchiale sollte Amoxilan mit Vorsicht angewendet werden.

Das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks oder anderer schwerer allergischer Reaktionen nach oraler Verabreichung von Amoxicillin ist selten. Sollten derartige Reaktionen aber dennoch auftreten, ist die Therapie abzubrechen und entsprechende Notfallmaßnahmen einzuleiten: i.v.-Verabreichung von Adrenalin, gefolgt von Antihistaminika und Volumensubstitution sowie Verabreichung von Glucocorticoiden. Die Patienten sollten unter engmaschiger Kontrolle bleiben. Falls erforderlich, sind zusätzliche therapeutische Maßnahmen zu treffen (künstliche Beatmung, Sauerstoff).

Das arzneimittelbedingte Enterokolitissyndrom (DIES) wurde hauptsächlich bei Kindern berichtet, die Amoxicillin erhalten haben (siehe Abschnitt 4.8). DIES ist eine allergische Reaktion mit dem Leitsymptom anhaltenden Erbrechens (1-4 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels) bei einem Fehlen von allergischer Haut oder Atemwegssymptomen. Weitere Symptome können Bauchschmerzen, Diarrhö, Hypotonie oder Leukozytose mit Neutrophilie sein. Es sind schwere Fälle inklusive einer Progression bis hin zum Schock aufgetreten.

Patienten, die unter schweren Magen-Darm-Störungen mit Diarrhoe und Erbrechen leiden, sollten nicht mit Amoxilan behandelt werden, da die Gefahr einer verringerten Resorption besteht. In diesen Fällen ist es zweckmäßig, eine parenterale Therapie mit Amoxicillin durchzuführen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird die Ausscheidung von Amoxicillin verzögert; in Abhängigkeit vom Schweregrad der Funktionseinschränkung kann es notwendig sein, die Tageshöchstdosis zu reduzieren oder das Dosierungsintervall zu verlängern (siehe Abschnitt 4.2).

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

Die Langzeitbehandlung mit Amoxicillin kann gelegentlich zu vermehrtem Wachstum nichtempfindlicher Keime oder Hefepilze führen. Die Patienten sollten demnach sorgfältig auf Superinfektionen überwacht werden.

Nicht empfindliche Mikroorganismen

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

Krämpfe

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Hautreaktionen

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

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

Jarisch-Herxheimer Reaktion

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

Überwucherung von nicht empfindlichen Mikroorganismen

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

Bei fast allen Antibiotika wurde über Fälle von Antibiotika-assoziiertes Kolitis berichtet, deren Schweregrad leicht bis lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, bei Patienten, bei denen es während oder nach Anwendung eines Antibiotikums zu Durchfall kommt, an diese Diagnose zu denken. Sollte es zu einer Antibiotika-assoziierten Kolitis kommen, sollte Amoxicillin sofort abgesetzt werden, ein Arzt aufgesucht und eine entsprechende Therapie begonnen werden. Anti-peristaltische Arzneimittel sind in dieser Situation kontraindiziert.

Antikoagulanzen

Selten wurde von der Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet bei Patienten, die Amoxicillin erhielten. Bei gleichzeitiger Verordnung von Antikoagulanzen sind angemessene Kontrollen durchzuführen. Möglicherweise muss die Dosis von oralen Antikoagulanzen angepasst werden, um den gewünschten Grad an Antikoagulation zu erzielen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Kristallurie

Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung) beobachtet, und zwar vorwiegend unter einer parenteralen Therapie. Bei hohen Dosen sollte eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Harnausscheidung sichergestellt werden, um das Risiko einer Amoxicillin-Kristallurie zu minimieren. Bei Patienten mit Blasenkatheter kann Amoxicillin im Blasenkatheter ausfallen. Deshalb müssen Katheter in regelmäßigen Abständen visuell auf ihre Durchgängigkeit geprüft werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Längerfristige Therapie

Bei länger dauernder Therapie und Anwendung von hohen Dosen wird die Kontrolle von Leber- und Nierenfunktionsparametern, Harnbefunden sowie des blutbildenden Systems empfohlen.

Beeinträchtigung von Diagnose-Tests

Erhöhte Amoxicillin Mengen in Serum und Harn beeinflussen wahrscheinlich bestimmte Labortests. Aufgrund der hohen Konzentrationen von Amoxicillin im Harn, kommt es häufig zu

falsch positiven Ergebnissen mit chemischen Methoden.

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

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

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Allopurinol

Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol kann das Auftreten von allergischen Hautreaktionen begünstigen.

Orale Antikoagulanzen

Orale Antikoagulanzen 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 Antikoagulanzen notwendig werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Probenecid

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

Andere Antibiotika

Im Allgemeinen sollte Amoxicillin nicht mit bakteriostatischen Chemotherapeutika/Antibiotika (wie Tetrazyklinen, Makroliden, Sulfonamiden oder Chloramphenicol) kombiniert werden, da *in vitro* ein antagonistischer Effekt beobachtet wurde.

Methotrexat

Penicilline können die Ausscheidung von Methotrexat verhindern, was zu einer potenziellen Erhöhung der Toxizität führen kann. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Methotrexat und Amoxicillin behandelt werden, ist eine engmaschige Kontrolle der Methotrexat-Serumspiegel erforderlich. Amoxicillin vermindert die renale Clearance von Methotrexat, vermutlich aufgrund einer kompetitiven Hemmung der tubulären Sekretion.

Acetylsalicylsäure, Indometacin, Phenylbutazon

Die Ausscheidung von Penicillinen wird durch Acetylsalicylsäure, Indometacin und Phenylbutazon verzögert.

Andere Arten von Wechselwirkungen

- Bei forcierter Diurese kommt es durch verstärkte Amoxicillin-Ausscheidung zu einem Absinken der Blutspiegel.

- Das Auftreten von Diarrhoe kann die Resorption anderer Arzneimittel und damit deren Wirksamkeit beeinträchtigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Amoxicillin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über (ca. 10% der Serumkonzentration); in seltenen Fällen kann es dadurch beim Säugling zu Durchfall und/oder einer Besiedelung der Schleimhaut mit Pilzen kommen, so dass eventuell abgestillt werden muss. Auch die Möglichkeit einer Sensibilisierung des Säuglings gegen Beta-Lactam-Antibiotika ist in Betracht zu ziehen. Amoxicillin ist während der Stillzeit nur nach einer Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt anzuwenden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Amoxicillin auf die Fertilität vor. In reproduktiven Tierstudien wurden keine Effekte auf die Fertilität beobachtet.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Durch das Auftreten von Nebenwirkungen wie z.B. Schwindel, zerebralen Krämpfen oder Benommenheit kann jedoch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	$\geq 1/10,$
Häufig:	$\geq 1/100, < 1/10,$
Gelegentlich:	$\geq 1/1.000, < 1/100,$
Selten:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000,$
Sehr selten:	$< 1/10.000,$
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Die Mehrheit der unten gelisteten Nebenwirkungen betreffen nicht nur Amoxicillin, sondern können auch bei Verwendung anderer Penicilline auftreten.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
<i>Sehr selten</i>	Die langfristige und wiederholte Verwendung des Arzneimittels kann zu Superinfektionen und Besiedelung mit resistenten Keimen oder Hefepilzen wie z.B. oraler oder vaginaler Candidose führen.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Sehr selten</i>	Reversible Leukopenie (einschließlich schwere Neutropenie oder Agranulozytose), reversible Thrombozytopenie, Eosinophilie, Panzytopenie, Myelosuppression und hämolytische Anämie. Verlängerung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Sehr selten</i>	Wie bei anderen Antibiotika, schwere allergische Reaktionen, einschließlich angioneurotischen Ödemen, Anaphylaxie, Larynxödem, allergische Vaskulitis (siehe Abschnitt 4.4), Überempfindlichkeit wie bei Serumkrankheit und allergische Vaskulitis Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion gemeldet wird, muss die Behandlung beendet werden (siehe auch <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>).
<i>Nicht bekannt</i>	Jarisch-Herxheimer-Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Sehr selten</i>	ZNS Nebenwirkung wie Hyperkinesie, Schwindel und Krampfanfälle. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder bei solchen, die hohe Dosen bekommen, kann es zu Krampfanfällen kommen.
<i>Nicht bekannt</i>	Aseptische Meningitis
Herzerkrankungen	
<i>Nicht bekannt</i>	Kounis Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	

<i>Häufig</i>	Magenbeschwerden, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Blähungen, weicher Stuhl, Durchfall, Enantheme (insbesondere im Mundbereich), Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen. Diese Auswirkungen auf den Magen-Darm-Trakt sind meist leicht und klingen häufig noch während der Behandlung oder sehr bald danach ab. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen kann im Allgemeinen verringert werden, wenn Amoxicillin zu den Mahlzeiten eingenommen wird.
<i>Sehr selten</i>	Antibiotika-assoziierte Kolitis (einschließlich Pseudomembranöse Kolitis und hämorrhagische Kolitis, siehe Abschnitt 4.4) Schwarze Haarzunge Von oberflächlichen Zahnverfärbungen bei Kindern wurde berichtet (besonders mit der Suspension). Gute Mundhygiene kann helfen, die Zahnverfärbungen zu verhindern, da diese normalerweise durch Bürsten entfernt werden können.
<i>Nicht bekannt</i>	Arzneimittelbedingtes Enterokolitissyndrom
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Sehr selten</i>	Hepatitis-und cholestatischer Ikterus.-Ein moderater Anstieg von AST und/oder ALT. Die Bedeutung eines Anstiegs von AST und/oder ALT ist unklar.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Häufig</i>	Hautausschlag
<i>Gelegentlich</i>	Hautreaktionen wie Exantheme, Juckreiz, Urtikaria; das typische morbilliforme Exanthem tritt 5 - 11 Tage nach Behandlungsbeginn auf. Das sofortige Auftreten von Urtikaria nach der Einnahme deutet auf eine allergische Reaktion auf Amoxicillin hin, weshalb die Behandlung sofort abgesetzt werden muss.
<i>Selten</i>	Angioödem (Quincke-Ödem)

<i>Sehr selten</i>	Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, bullöse und exfoliative Dermatitis, akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP) (siehe Abschnitt 4.4) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS). Siehe auch <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> .
<i>Nicht bekannt</i>	Lineare IgA-Erkrankung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
<i>Sehr selten</i>	interstitielle Nephritis, Kristallurie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
<i>Nicht bekannt</i>	Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>Selten</i>	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
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu Symptomen wie Magen-Darm-Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen und Durchfall), neuropsychischen Störungen sowie Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts führen. Amoxicillin-Kristallurie, die in einigen Fällen zu einem Nierenversagen führte, wurde beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei solchen, die hohe Dosen erhalten, kann es zu Krampfanfällen kommen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezielles Antidot gegen Amoxicillin.

Die Behandlung umfasst in erster Linie die Gabe von Aktivkohle (eine Magenspülung ist normalerweise nicht erforderlich) oder symptomatische Maßnahmen. Besonderes Augenmerk ist auf den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt des Patienten zu legen.

Amoxicillin kann mittels Hämodialyse eliminiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Beta-Lactam-Antibiotika, Penicilline; Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum

ATC-Code: J01CA04

Wirkmechanismus

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Resistenzmechanismen

Die zwei wichtigsten Resistenzmechanismen gegenüber Amoxicillin sind:

- Inaktivierung durch bakteriellen Betalaktamasen.
- Veränderung der PBPs, welche die Affinität des antibakteriellen Wirkstoffs zur Zielstruktur reduzieren.

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

Grenzwerte

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

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte v 10.0

Erreger	S	R
<i>Enterobacterales</i> ¹⁾	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ^{2) 3)}	- ^{2), 3)}	- ^{2), 3)}
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ⁴⁾	- ⁴⁾	- ⁴⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (i.v.) ⁵⁾	- ⁵⁾	- ⁵⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (oral)	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> (i.v.)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> (oral)	≤ 0,001	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ⁶⁾	- ⁶⁾	- ⁶⁾
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,125 mg/l	> 1 mg/l

Gram-negative Anaerobier	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
Gram-positive Anaerobier (außer <i>Clostridioides difficile</i>)	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i> ⁷⁾	≤ 0,125 mg/l ⁷⁾	> 0,125 mg/l ⁷⁾
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l

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

2) Für *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus lugdunensis* wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

3) Derzeit steht keine zuverlässige Methode zum Nachweis der Penicillinase-Bildung bei Koagulase-negativen Staphylokokken zur Verfügung.

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

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

6) Betalaktamase-bildende Stämme von *Moraxella catarrhalis* sind als resistent zu werten.

7) Die Grenzwerte basieren auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der Wildtyp-Isolate von solchen mit verminderter Sensibilität unterscheidet.

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

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.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten mit Stand vom 20.08.2015.

<u>Üblicherweise empfindliche Erreger</u>
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> betahämolisierende Streptokokken (Gruppen A, B, C und G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann</u>
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> Koagulase negative Staphylokokken <i>Staphylococcus aureus</i> £ <i>Streptococcus pneumoniae</i>

Viridans Gruppe Streptokokken

Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen

Clostridium spp.

Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen

Fusobacterium spp.

Andere Mikroorganismen:

Borrelia burgdorferi

Von Natur aus resistente Organismen †

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus faecium †

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Acinetobacter spp.

Enterobacter spp.

Klebsiella spp.

Pseudomonas spp.

Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen

Bacteroides spp. (einige Stämme von *Bacteroides fragilis* sind resistent).

Andere Mikroorganismen

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

§ Natürliche intermediäre Empfindlichkeit in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Amoxicillin ist in wässriger Lösung bei physiologischem pH-Wert vollständig gelöst. Es wird nach Einnahme schnell und gut resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Amoxicillin liegt nach Einnahme bei etwa 70 %. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) beträgt etwa eine Stunde.

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

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

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

Amoxicillin kann mittels Hämodialyse entfernt werden.

Verteilung

Etwa 18% des gesamten im Plasma auftretenden Amoxicillins ist an Proteine gebunden und das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,3 bis 0,4 l/kg.

Nach intravenöser Anwendung wurde Amoxicillin 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 der Zerebrospinalflüssigkeit.

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

Es wurde gezeigt, dass Amoxicillin die Plazentaschranke passiert (siehe Abschnitt 4.6).

Biotransformation

Amoxicillin wird teilweise als inaktive Penicilloinsäure im Urin ausgeschieden, und zwar in einem Ausmaß von bis zu 10 bis 25 % der Initialdosis.

Elimination

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

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid verzögert die Amoxicillin-Exkretion (siehe Abschnitt 4.5).

Alter

Die Eliminationshalbwertszeit von Amoxicillin ist bei kleinen Kindern im Alter von etwa 3 Monaten bis 2 Jahren ähnlich wie diejenige bei älteren Kindern und Erwachsenen. Für sehr kleine Kinder (einschließlich Frühgeborene) sollte der Abstand der Gaben in der ersten Lebenswoche eine zweimal tägliche Gabe nicht überschreiten, da die Elimination über die Niere noch nicht vollständig ausgebildet ist. Da bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion höher ist, ist die Dosis mit Vorsicht zu wählen, und eine Überwachung der Nierenfunktion kann ratsam sein.

Geschlecht

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potenzial von Amoxicillin durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Copovidon
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium
Lactose-Monohydrat
Hydriertes Rizinusöl
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 10 und 14 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-18386

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. April 1988

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.