1. Bezeichnung des Arzneimittels

Amoxicillin AL 500
Amoxicillin 500 mg pro Filmtablette

Amoxicillin AL 750
Amoxicillin 750 mg pro Filmtablette

Amoxicillin AL 1000
Amoxicillin 1000 mg pro Filmtablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Amoxicillin AL 500
Jede Filmtablette enthält 500 mg Amoxicillin als Amoxicillin-Trihydrat.

Amoxicillin AL 750
Jede Filmtablette enthält 750 mg Amoxicillin als Amoxicillin-Trihydrat.

Amoxicillin AL 1000
Jede Filmtablette enthält 1000 mg Amoxicillin als Amoxicillin-Trihydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Amoxicillin AL 500
Filmtablette
Weiße bis fast weiße, runde Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Amoxicillin AL 750
Weiße bis fast weiße, ovale Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Amoxicillin AL 1000
Filmtablette
Weiße bis fast weiße, ovale Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Amoxicillin AL ist indiziert für die Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen 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.

Amoxicillin AL ist ebenfalls indiziert zur Prophylaxe von Endokarditis.

Tabelle 1

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.
Helicobacter pylori Eradikation	750 mg bis 1 g zweimal täglich in Kombination mit einem Protonenpumpen-Inhibitor (z.B. Omeprazol, Lansoprazol) und anderen Antibiotika (z.B. Clarithromycin, Metronidazol) für 7 Tage.
Lyme-Borreliose (siehe Abschnitt 4.4)	Frühstadium: 500 mg bis 1 g alle 8 Stunden bis zu einem Maximum von 4 g/Tag in aufgeteilten Dosen für 14 Tage (10 – 21 Tage). Spätstadium (systemische Beteiligung): 500 mg bis 2 g alle 8 Stunden bis zu einem Maximum von 6 g/Tag in aufgeteilten Dosen für 10 – 30 Tage.

* die offiziellen Behandlungsrichtlinien für jede Indikation sollten berücksichtigt werden

Die offiziellen Richtlinien bezüglich der entsprechenden Verwendung von antimikrobiell wirkenden Mitteln sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

- die erwarteten Pathogene und ihre voraussichtliche Empfindlichkeit gegenüber antibakteriell wirkenden Mitteln (siehe Abschnitt 4.4),
- die Schwere und die Stelle der Infektion,
- das Alter, Gewicht und die Nierenfunktion des Patienten; wie unten gezeigt.

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

Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg
Siehe Tabelle 1

Kinder < 40 kg
Kinder können mit Amoxicillin AL Filmtabletten und Amoxicillin Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen behandelt werden.

Amoxicillin Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird für Kinder unter 6 Monaten empfohlen.

Kindern, die 40 kg oder mehr wiegen, sollte die Erwachsenendosis verschrieben werden.

Empfohlene Dosierung:
Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung wird nicht als notwendig erachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

Bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten
Amoxicillin kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 2

Bei Patienten, die eine Peritonealdialyse erhalten
Die maximale Tagesdosis beträgt 500 mg Amoxicillin.

Eingeschränkte Leberfunktion
Die Dosierung sollte mit Bedacht gewählt werden und die Leberfunktion in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Art der Anwendung
Amoxicillin AL ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Aufnahme von Amoxicillin AL ist unabhängig von Nahrung.

Die Therapie kann entsprechend den Dosierungsempfehlungen intravenöser Darreichungsformen parenteral begonnen und mit Darreichungsformen zum Einnehmen fortgeführt werden.

Die Filmtabletten sollen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) eingenommen werden. Die Einnahme während der Mahlzeiten beeinträchtigt die Wirksamkeit von Amoxicillin nicht.

Tabelle 2

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

+ die offiziellen Behandlungsrichtlinien für jede Indikation sollten berücksichtigt werden.
* Zweimal tägliche Dosierungsempfehlungen sollten nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn sich die Dosen im höheren Bereich befinden.

Tabelle 3

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

In der Mehrzahl der Fälle ist eine parenterale Therapie bevorzugt.

Tabelle 4

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktoider und schwerer kutaner Reaktionen) berichtet. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom führen, einer schweren allergischen Reaktion, die einen Myokardinfarkt zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 4.8). Es ist eher wahrscheinlich, dass diese Reaktionen bei Personen mit einer Vorgeschichte einer Penicillin-Überempfindlichkeitsreaktion und bei atopischen Personen auftreten. Wenn es zu einer allergischen Reaktion kommt, muss die Amoxicillin-Therapie abgebrochen werden und eine entsprechende Alternativtherapie begonnen werden.

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 allergischen 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.

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 in Ohren, Nase und Hals.

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

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

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

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*. Die Patienten sollten beruhigt werden, dass dies eine häufige und meist selbstlimitierende Folge der Antibiotikabehandlung der Borreliose ist.

Überwucherung von nicht empfindlichen Mikroorganismen
Bei längerfristiger Anwendung kann es gelegentlich zu einem übermäßigen Wachstum von unempfindlichen Erregern kommen.

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

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

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

Kristallurie
Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung) beobachtet, und zwar vorwiegend unter einer parenteralen Therapie. Während der Anwendung hoher Amoxicillin-Dosen ist auf eine adäquate Flüssigkeitszufuhr und Harnausscheidung zu achten, um das Risiko für eine Amoxicillin-Kristallurie zu verringern. Bei Patienten mit Blasenkatheter ist die Durchgängigkeit des Katheters regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

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

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

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

Sonstige Bestandteile
Amoxicillin AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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.

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

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

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

Methotrexat
Penicilline können die Ausscheidung von Methotrexat vermindern, was zu einer potenziellen Erhöhung der Toxizität führen kann.

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 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.

Außer es ist anders angeführt, wurde die Häufigkeit der Nebenwirkungen aus Berichten nach Markteinführung aus mehr als 30 Jahren abgeleitet.

Siehe Tabelle auf Seite 4

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

Amoxicillin-Kristallurie, die in einigen Fällen zu Nierenversagen führte, wurde beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung einer Intoxikation
Gastrointestinale Symptome können unter Beachtung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts symptomatisch behandelt werden.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Mukokutane Candidose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Reversible Leukopenie (einschließlich schwere Neutropenie oder Agranulozytose), reversible Thrombozytopenie und hämolytische Anämie. Verlängerung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Wie bei anderen Antibiotika, schwere allergische Reaktionen, einschließlich angioneurotischen Ödemen, Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4), Überempfindlichkeit wie bei Serumkrankheit und allergische Vaskulitis. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion gemeldet wird, muss die Behandlung beendet werden (siehe auch *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*).
Nicht bekannt	Jarisch-Herxheimer-Reaktion (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr selten	Hyperkinese, Schwindel und Krampfanfälle. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder bei solchen, die hohe Dosen bekommen, kann es zu Krampfanfällen kommen.
Nicht bekannt	Aseptische Meningitis
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Daten aus klinischen Studien	
*Häufig	Durchfall und Übelkeit
*Gelegentlich	Erbrechen
Daten nach Markteinführung	
Sehr selten	Antibiotika-assoziierte Kolitis (einschließlich pseudomembranöse Kolitis und hämorrhagische Kolitis, siehe Abschnitt 4.4). Schwarze Haarzunge. Von oberflächlichen Zahnverfärbungen bei Kindern wurde berichtet. Gute Mundhygiene kann helfen die Zahnverfärbungen zu verhindern, da es normalerweise durch Bürsten entfernt werden kann.
Nicht bekannt	arzneimittelbedingtes Enterokolitissyndrom
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	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 Unterhautgewebes	
Daten aus klinischen Studien	
* Häufig	Hautausschlag
* Gelegentlich	Urtikaria und Pruritus
Daten nach Markteinführung	
Sehr selten	Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrome, toxische epidermale Nekrolyse, bullöse und exfoliative Dermatitis, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) (siehe Abschnitt 4.4) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS). Siehe auch *Erkrankungen des Immunsystems.*
Nicht bekannt	lineare IgA-Erkrankung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr selten	Interstitielle Nephritis
Nicht bekannt	Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung, siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)

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

Amoxicillin lässt sich mittels Hämodialyse aus dem Blut entfernen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Penicilline mit erweitertem Spektrum
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 > MHK) gilt als wichtigste Kenngröße für die Wirksamkeit von Amoxicillin.

Resistenzmechanismen
Die zwei wichtigsten Resistenzmechanismen gegenüber Amoxicillin sind:
- Inaktivierung durch bakterielle 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 Gramnegativen Bakterien, verursachen oder fördern.

Grenzwerte
Die aktuellen Grenzwerte zur Bewertung der Erregersensibilität (Stand: Januar 2022) finden Sie in der Tabelle auf Seite 5 oben.

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

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 ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn der Nutzen der Substanz zumindest bei einigen Infektionen aufgrund der lokalen Prävalenz von Resistenzen fraglich ist.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten mit Stand vom 20.08.2015. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Amoxicillin in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11. am Ende dieser Fachinformation.

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 12.0)

Erreger	S	R
Enterobacterales [1]	≤8 mg/l	>8 mg/l
Staphylococcus spp.[2), 3)]	– [2), 3)]	– [2), 3)]
Enterococcus spp.	≤4 mg/l	>8 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)[4)]	– [4)]	– [4)]
Streptococcus pneumoniae (oral)	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Streptokokken der „Viridans"-Gruppe	≤0,5 mg/l	>2 mg/l
Haemophilus influenzae (oral)	≤0,001	>2 mg/l
Moraxella catarrhalis [5)]	– [5)]	– [5)]
Helicobacter pylori[6)]	≤0,125 mg/l [6)]	>0,125 mg/l [6)]
Pasteurella multocida	≤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) Betalaktamase-bildende Stämme von *Moraxella catarrhalis* sind als resistent zu werten.
6) 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).

Üblicherweise empfindliche Erreger

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis
betahämolysierende Streptokokken (Gruppen A, B, C und G)
Listeria monocytogenes

Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Helicobacter pylori
Proteus mirabilis
Salmonella typhi
Salmonella paratyphi
Pasteurella multocida

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Koagulase-negative Staphylokokken
Staphylococcus aureus[£]
Streptococcus pneumoniae
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}	T_{max}*	$AUC_{(0-24\,h)}$	$T_{1/2}$
(µg/ml)	(h)	(µg · h/ml)	(h)
3,3 ± 1,12	1,5 (1,0 – 2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56

* Median (Spanne)

Siehe Tabelle unten

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 wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden.

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

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

Alter
Die Eliminationshalbwertszeit von Amoxicillin ist bei kleinen Kindern im Alter von etwa 3 Monaten bis 2 Jahren ähnlich wie diejenige bei älteren Kindern und Erwachsenen. Für sehr kleine Kinder (einschließlich Frühgeborene) sollte der Abstand der Gaben in der ersten Lebenswoche eine zweimal tägliche Gabe nicht überschreiten, da die Elimination über die Niere noch nicht vollständig ausgebildet ist. Da bei älteren

Patienten die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion höher ist, ist die Dosis mit Vorsicht zu wählen, und eine Überwachung der Nierenfunktion kann ratsam sein.

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten lassen auf der Grundlage von Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität 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

Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Macrogol 6000 (E 1521), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b), Povidon K 25 (E 1201), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), vorverkleisterte Stärke (Mais), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Amoxicillin AL 500/750
PVC/PVDC//Aluminium-Blisterpackung.
Originalpackung mit 10, 20 und 30 Filmtabletten

Amoxicillin AL 1000
PVC/PVDC//Aluminium-Blisterpackung.
Originalpackung mit 10, 14, 16, 20 und 30 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

4753.00.00
4753.01.00
4753.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. April 1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
17. August 2007

10. Stand der Information

Februar 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2022) finden Sie in folgender Tabelle:

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

° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.
^ Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin