

# **Amoxicillin Sandoz<sup>®</sup>, Filmtabletten/Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**

Sandoz Pharmaceuticals AG

## **Zusammensetzung**

### *Wirkstoffe*

Amoxicillinum anhydricum (ut amoxicillinum trihydricum).

### *Hilfsstoffe*

*Filmtabletten:* excipiens pro compresso obducto.

### *Granulat zur Herstellung einer Suspension:*

4 ml zubereitete Suspension enthalten: Aromatica: Bergamottae aetheroleum, vanillinum et alia; aspartamum, conserv.: E 211; excipiens ad granulatum.

## **Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Amoxicillin Sandoz 500, Filmtabletten: 500 mg.

Amoxicillin Sandoz 750, Filmtabletten: 750 mg.

Amoxicillin Sandoz 1000, Filmtabletten: 1000 mg.

Amoxicillin Sandoz 100 mg/4 ml, Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: 100 mg/4 ml zubereitete Suspension.

Amoxicillin Sandoz 200 mg/4 ml, Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: 200 mg/4 ml zubereitete Suspension.

## **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Amoxicillin Sandoz ist indiziert zur Behandlung von Infektionen, die durch Amoxicillinempfindliche gramnegative Erreger verursacht werden, sowie zur Behandlung von Mischinfektionen mit empfindlichen grampositiven und gramnegativen Erregern, wie beispielsweise:

### *Atemwegsinfektionen*

Akute Exazerbationen von chronischer Bronchitis, bakterielle Pneumonie, Bronchiektasien.

## ***ORL-Infektionen***

Otitis media, Sinusitis, Tonsillitis, Pharyngitis (durch Streptokokken verursacht).

## ***Harnwegsinfektionen***

Akute und chronische Pyelonephritis, Zystitis, Urethritis.

## ***Infektionen des Gastrointestinaltraktes***

Typhus und Paratyphus, bakterielle Diarrhoe.

Beim Magengeschwür oder Duodenalulkus, mit nachgewiesener *Helicobacter pylori*-Infektion, ist Amoxicillin Sandoz in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer (z.B. Omeprazol, Lansoprazol) und einem anderen Antibiotikum (z.B. Clarithromycin oder Metronidazol) angezeigt.

## ***Venerische Krankheiten***

Gonorrhoe (spezifische Urethritis).

Bei Lyme Borreliose (Stadium I, Erythema chronicum migrans oder Erythema chronicum migrans verbunden mit flüchtigen Gelenkerscheinungen und flüchtigen resp. begrenzten neurologischen Erscheinungen).

Amoxicillin Sandoz ist ferner indiziert zur Prophylaxe der bakteriellen Endokarditis bei zahnmedizinischen Eingriffen (z.B. Zahnextraktion, Zahnsteinentfernung, Zahnfüllung), Endoskopien und anderen Operationen, die häufig von einer Bakteriämie begleitet sind und die das Risiko einer Endokarditis bei gewissen Personen mit Herzschäden erhöhen. Eine Einzeldosis von 3 g Amoxicillin Sandoz kann verwendet werden:

- zur Behandlung der Gonorrhoe (spezifische Urethritis) und unkomplizierter Infektionen der unteren Harnwege (Zystitis, bakterielle Urethritis);
- zur Prophylaxe der bakteriellen Endokarditis bei zahnmedizinischen Eingriffen (z.B. Zahnextraktion, Zahnsteinentfernung, Zahnfüllung), Endoskopien und anderen Operationen, die häufig von einer Bakteriämie begleitet sind und die das Risiko einer Endokarditis bei gewissen Personen mit Herzschäden erhöhen.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollen beachtet werden, insbesondere Anwendungsempfehlungen zur Verhinderung der Zunahme der Antibiotikaresistenz.

## **Dosierung/Anwendung**

Die Dosierung ist abhängig von der Anwendungsart, vom Alter, vom Gewicht und von der Nierenfunktion des Patienten sowie vom Schweregrad der Infektion und der Empfindlichkeit des Keimes.

Die Therapie sollte über 48 bis 72 Stunden nach Erreichen einer klinischen Wirkung fortgesetzt werden. Bei einer Infektion, die durch  $\beta$ -hämolisierende Streptokokken verursacht

worden ist, empfiehlt es sich, während mindestens 10 Tagen mit der Behandlung fortzufahren, um das Auftreten von akutem rheumatischem Fieber oder einer Glomerulonephritis zu verhindern.

## ***Übliche Dosierung***

### ***Erwachsene und Kinder über 40 kg***

#### ***Leichte bis mittelschwere Infektionen***

*Allgemeine Richtlinien:* 1500 mg–3000 mg Amoxicillin/Tag in 3-4 Einzeldosen.

*Maximale Tagesdosis:* 4000 mg-6000 mg aufgeteilt in 3-4 Dosen.

*Dosierungsempfehlung:* 3-4x täglich 375-750 mg.

Zur Behandlung der Gonorrhoe (spezifische Urethritis) und der unkomplizierten Infektionen der unteren Harnwege (z.B. Zystitis, bakterielle Urethritis) sowie zur Endokarditisprophylaxe kann eine Einzeldosis von 3 g Amoxicillin p. o. verabreicht werden (Packungen zu 3 Tabletten zu 1000 mg bzw. 4 Tabletten zu 750 mg von anderen Amoxicillin-Herstellern erhältlich).

#### ***Schwere Infektionen***

Hier ist eine intravenöse Verabreichungsart zu erwägen.

#### ***Endokarditis-Prophylaxe***

*Erwachsene und Kinder über 10 Jahre:* 3x 1000 mg oder 4x 750 mg (= 3 g), zu verabreichen in einer Einzeldosis ca. 1 Stunde vor dem Eingriff, der zu einer Bakteriämie führen könnte (Packungen zu 3 Tabletten zu 1000 mg bzw. 4 Tabletten zu 750 mg von anderen Amoxicillin-Herstellern erhältlich).

*Kinder bis zu 10 Jahren:* Die Hälfte der Dosis für Erwachsene.

#### ***Lyme Borreliose***

*Erwachsene:* Stadium I (alleiniges Erythema chronicum migrans)

3–4mal täglich 750 mg.

*Therapiedauer:* 12 Tage.

*Kinder:* Stadium I: 50 mg/kg/24 Std.

*Therapiedauer:* 12 Tage.

#### ***Eradikation des *Helicobacter pylori****

*Erwachsene:* 2x 1 Filmtablette Amoxicillin Sandoz 750 mg oder 2x 1 Filmtablette Amoxicillin Sandoz 1000 mg in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer (z.B. Omeprazol, Lansoprazol, 2x 20 mg täglich) und einem anderen Antibiotikum (z.B. Clarithromycin oder Metronidazol, 2x täglich) während 10-14 Tagen.

### ***Spezielle Dosierungsanweisungen***

Bei Infektionen durch  $\beta$ -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A sollte die Therapie mindestens 10 Tage dauern.

Bei Verabreichung hoher Amoxicillin-Dosen ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und entsprechende Urinausscheidung zu achten. Bei hohen Konzentrationen im Urin kann Amoxicillin bei Raumtemperatur im Blasenkatheter ausfallen. Deshalb sollte der normale Harnabfluss im Katheter regelmässig kontrolliert werden.

### ***Patienten mit Nierenfunktionsstörungen***

Bei Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung von Amoxicillin verzögert. Amoxicillin Sandoz kann anhand der Kreatinin-Clearance (KrCl) wie folgt dosiert werden:

### ***Erwachsene und Kinder über 40 kg***

Kreatinin-Clearance (KrCl) (ml/min)	Dosis
10–30	Maximal 500 mg alle 12 Stunden
<10	Maximal 500 mg alle 24 Stunden

Bei einer Kreatinin-Clearance über 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eine Anpassung der Einzeldosis von 3 g ist allerdings nicht erforderlich.

*Kinder bis und mit 40 kg mit Niereninsuffizienz:* sind mit einer parenteralen Darreichungsform von Amoxicillin zu behandeln.

### ***Peritonealdialyse***

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

### ***Hämodialyse***

Die Serumkonzentration von Amoxicillin wird durch Hämodialyse stark herabgesetzt. Für Patienten unter Hämodialyse wird dieselbe Dosierungsanpassung empfohlen wie für Patienten mit einer Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance von <10 ml/min. Zusätzlich erhalten Erwachsene 1 g parenteral oder 750 mg oral und Kinder 15 mg/kg parenteral nach jeder Dialyse.

### ***Kinder und Jugendliche***

### ***Kinder bis und mit 40 kg***

*Allgemeine Richtlinien:* 50-100 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 3-4 Dosen.

*Maximale Tagesdosis:* 2000 mg, aufgeteilt auf 3-4 Dosen.

*Maximale Einzeldosis:* 50 mg/kg.

### ***Dosierungsempfehlung***

Neu- und Frühgeborene sollen in der Regel parenteral behandelt werden wegen unsicherer Resorption (aktiver Transport). Perorale Behandlung frühestens ab 8 Tagen.

Gewicht	ca. Alter	Tagesdosis bei 50–100 mg/kg KG	Dosierungsmöglichkeit/Tag
≤5 kg	≤3 Monate	250–500 mg	3–4x 100 mg
6–7 kg	3–6 Monate	350–700 mg	4x 100 mg oder 3x 200 mg
8–10 kg	6–12 Monate	500–1000 mg	3–4x 200 mg
11–15 kg	1–3 Jahre	750–1500 mg	4x 200 mg oder 3x 400 mg
16–20 kg	3–6 Jahre	1000–2000 mg	3–4x 400 mg
21–25 kg	6–8 Jahre	1250–2000 mg	3–4x 400 mg
26–30 kg	8–10 Jahre	1500–2000 mg	4x 400 mg
31–40 kg	10–12 Jahre	2000 mg	4x 400 mg

### ***Art der Anwendung***

Amoxicillin Sandoz kann ohne Wirkungsverlust zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Filmtabletten unzerkaut möglichst zu einer Mahlzeit und mit reichlich Flüssigkeit schlucken.

Die Suspension ist vor jedem Gebrauch zu schütteln.

## **Kontraindikationen**

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung: Bei Patienten, die auf Penicilline oder Cephalosporine überempfindlich reagieren darf Amoxicillin Sandoz nicht verabreicht werden.
- Infektiöse Mononukleose, lymphatische Leukämie: Unter einer Amoxicillin-Therapie sind Patienten mit infektiöser Mononukleose oder lymphatischer Leukämie speziell zur Exanthembildung prädisponiert (>90%).

## **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

- Das Auftreten jeglicher Art allergischer Reaktionen erfordert das sofortige Absetzen des Arzneimittels.
- Bei schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen kann eine sofortige Notfallbehandlung mit Adrenalin erforderlich sein (cave: Herzrhythmusstörungen). Bei Bedarf kann die Adrenalingabe wiederholt werden. Danach i.v. Applikation von Glukokortikoiden (z.B. 250–1000 mg Prednisolon). Die Glukokortikoidgabe kann bei

Bedarf wiederholt werden. Sauerstoff, intravenöse Steroide und Beatmung, einschliesslich einer Intubation, können ebenfalls erforderlich sein. (Bei Kindern ist die Dosierung der Präparate dem Körpergewicht bzw. dem Alter entsprechend anzupassen.) Weitere Therapiemassnahmen wie z.B. intravenöse Gabe von Antihistaminika und Volumensubstitution sind zu erwägen. Eine sorgfältige Überwachung des Patienten ist erforderlich, da die Symptome rezidivieren können.

- Bevor eine Therapie mit Amoxicillin Sandoz begonnen wird, soll abgeklärt werden, ob bereits Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline oder Cephalosporine ( $\beta$ -Laktam-Antibiotika) bestehen.
- Bei Patienten unter Behandlung mit Penicillinen wurde über schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschliesslich anaphylaktoider und schwerer kutaner unerwünschter Reaktionen) berichtet. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom führen, einer schweren allergischen Reaktion, die in einem Myokardinfarkt enden kann. Zu den ersten Symptomen solcher Reaktionen können Brustschmerzen gehören, die in Verbindung mit einer allergischen Reaktion auf Beta-Lactam-Antibiotika auftreten (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Falls eine allergische Reaktion auftritt, sollte Amoxicillin Sandoz abgesetzt und eine geeignete andere Therapie eingeleitet werden.
- Schwere kutane Arzneimittelreaktionen (SCAR) wie das Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Erythema multiforme und akute generalisierte exanthematöse Pustulosis (AGEP) wurden bei Patienten unter Behandlung mit Beta-Laktam-Antibiotika, einschliesslich Amoxicillin Sandoz, berichtet (siehe auch «Unerwünschte Arzneimittelwirkungen»). Beim Auftreten solcher Reaktionen ist Amoxicillin Sandoz unverzüglich abzusetzen und eine Alternativtherapie ist in Erwägung zu ziehen.
- Amoxicillin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einer vorangegangenen Historie einer Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) in Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln, da von einem erneuten, durch Amoxicillin induzierten Aufflammen von DRESS berichtet wurde.
- Bei längerer Anwendung kann es zum Überwuchern resistenter Keime und/oder Pilze kommen. Beim Auftreten einer solchen Superinfektion muss sofort eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.
- Das Auftreten von Diarrhö während oder nach der Behandlung mit Amoxicillin, besonders wenn diese schwer, anhaltend und/oder blutig verläuft, kann ein Symptom für eine Infektion mit *Clostridium difficile* sein. Die schwerste Verlaufsform ist die pseudomembranöse Kolitis. Sollte der Verdacht auf eine derartige Komplikation bestehen, so ist die Behandlung mit Amoxicillin Sandoz unverzüglich abzubrechen und der Patient sollte eingehend untersucht werden, um allenfalls eine spezifische Antibiotikatherapie (z.B. Metronidazol, Vancomycin) einzusetzen. Der Einsatz von peristaltikhemmenden Mitteln ist in dieser klinischen Situation kontraindiziert.
- Bei Patienten unter Amoxicillin und oralen Antikoagulantien wurde selten über eine abnorme Verlängerung der Prothrombinzeit (erhöhte INR) berichtet. Werden gleichzeitig Antikoagulantien verordnet, sollte deshalb eine angemessene Überwachung vorgenommen werden. Um den gewünschten Grad der Antikoagulation aufrechtzuerhalten, muss die Dosis der oralen Antikoagulantien möglicherweise angepasst werden.
- Die Suspension enthält Natriumbenzoat, das ein leichtes Reizmittel für die Haut, die Augen und Schleimhäute darstellt und Aspartam, das eine Phenylalaninquelle darstellt und daher bei Patienten mit Phenylketonurie nur mit Vorsicht einzusetzen ist.

- Bei eingeschränkter Nierenfunktion sind die Dosierungsintervalle entsprechend dem Schweregrad der Funktionsstörung anzupassen (vgl. «Spezielle Dosierungsanweisungen»).
- Bei einer Langzeitbehandlung ist die Funktion der Leber, der Niere und des blutbildenden Systems zu überwachen.
- Bei Patienten mit verminderter Urinausscheidung wurde sehr selten eine Kristallurie beobachtet, vor allem bei parenteraler Behandlung. Als mögliche Folge des Auftretens einer Kristallbildung kann ein akutes Nierenversagen auftreten. Bei Verabreichung hoher Amoxicillin-Dosen ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und entsprechende Urinausscheidung zu achten, um die Möglichkeit einer Amoxicillin-Kristallurie zu reduzieren. Bei hohen Konzentrationen im Urin kann Amoxicillin bei Raumtemperatur im Blasenkatheter ausfallen. Deshalb sollte der normale Harnabfluss im Katheter regelmässig kontrolliert werden.
- Bei schweren Magen-Darm-Störungen mit Erbrechen und/oder Durchfall ist eine ausreichende Resorption von Amoxicillin nicht mehr gewährleistet. In solchen Fällen sollte die parenterale Anwendung in Erwägung gezogen werden.
- Da oral verabreichte Antibiotika die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva herabsetzen können, sollten Patientinnen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Amoxicillin Sandoz zusätzliche empfängnisverhütende Massnahmen zu treffen.

## Interaktionen

Allopurinol: Patienten, die gleichzeitig mit Allopurinol behandelt werden, können exanthemanfälliger sein.

Probenecid hemmt die renale tubuläre Sekretion von Amoxicillin. Die gleichzeitige Anwendung mit Amoxicillin kann erhöhte und verlängerte Blutspiegel von Amoxicillin ergeben. Deshalb kann eine gleichzeitige Anwendung von Amoxicillin Sandoz mit Probenecid nicht empfohlen werden.

Weil Amoxicillin nur auf Bakterien in der Wachstumsphase wirkt, besteht eine Interaktion mit bakteriostatischen Antibiotika.

Es existiert die Möglichkeit einer Interaktion mit Glykosiden (z.B. Digoxin), weil durch Antibiotika eine Schädigung der Darmflora auftreten kann, die bei einigen Patienten zu einer erhöhten Resorption der Glykoside führt.

### *Orale Kontrazeptiva*

Während einer Behandlung mit Amoxicillin kann durch die Beeinträchtigung der Darmflora die enterohepatische Zirkulation oraler Kontrazeptiva vermindert oder ganz eliminiert werden. Dadurch wird die Wirksamkeit der Kontrazeptiva herabgesetzt.

In der Literatur sind seltene Fälle einer erhöhten International Normalised Ratio (INR) bei Patienten unter Acenocumarol oder Warfarin beschrieben, denen eine Amoxicillin-Therapie verordnet wird. Ist die gleichzeitige Verabreichung notwendig, sollte die Prothrombinzeit oder die International Normalised Ratio beim Hinzufügen oder Absetzen von Amoxicillin sorgfältig überwacht werden.

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

# **Schwangerschaft/Stillzeit**

## ***Schwangerschaft***

Tierexperimentelle Studien zeigten keinen Einfluss auf die Fertilität und die embryonale und foetale Entwicklung. Beim Menschen liegen keine kontrollierten Studien zur Schwangerschaft vor. Bei der Anwendung von Amoxicillin Sandoz während der Schwangerschaft ist deshalb Vorsicht geboten.

## ***Stillzeit***

Amoxicillin tritt in die Muttermilch über und beim Neugeborenen könnten Nebeneffekte auftreten (z.B. Sensibilisierung, Durchfall). Die Substanz sollte deshalb nicht während der Stillzeit angewendet werden, oder, falls erforderlich, abgestellt werden.

# **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Auf Grund möglicher unerwünschter Wirkungen wie Nausea und Durchfall kann die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt werden.

# **Unerwünschte Wirkungen**

Bei der Klassifikation der unerwünschten Wirkungen gilt die folgende Konvention:

«Sehr häufig» ( $\geq 1/10$ ), «häufig» ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), «gelegentlich» ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), «selten» ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1000$ ), «sehr selten» ( $< 1/10'000$ ), nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

In der Mehrzahl sind die unten aufgeführten Nebenwirkungen nicht auf Amoxicillin beschränkt, sondern treten auch bei anderen Penicillinen auf.

Wo dies nicht anderweitig angegeben ist, wurde die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen dem Datenmaterial aus 30 Jahren an Erfahrungsberichten (Post-Marketing Reports) entnommen.

## ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen***

*Sehr selten:* Mukokutane Candidiosis.

## ***Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystems***

*Sehr selten:* Reversible Leukopenie (einschliesslich schwere Neutropenie oder Agranulozytose), reversible Thrombozytopenie und hämolytische Anämie.

Verlängerung der Blutungsdauer und Prothrombinzeit (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen»).

## ***Erkrankungen des Immunsystems***

### ***Datenmaterial aus klinischen Studien***

*Häufig:* Eosinophilie (Hypersensibilitätsreaktion).

### ***Erfahrungsberichte (Post-Marketing-Berichte)***

- Wie auch bei anderen Antibiotika können schwere allergische Reaktionen (sämtliche Typen), einschliesslich angioneurotische Ödeme, anaphylaktischer Schock (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), Serumkrankheit und Hypersensibilitätsvaskulitis auftreten.
- Eine Herxheimerreaktion ist bei der Therapie von Typhus, Lues oder Leptospirose möglich.

Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.

Siehe auch «Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes».

### ***Erkrankungen des Nervensystems***

*Gelegentlich:* Schwindelgefühl, Kopfschmerzen.

*Selten:* Erregung, Angst, Schlaflosigkeit, Verwirrung, Verhaltensänderung, Benommenheit und Dysästhesie.

*Sehr selten:* Hyperkinesie, Konvulsionen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Patienten, die hohe Dosierungen erhalten, können Konvulsionen auftreten. Nach hohen Dosen von  $\beta$ -Laktamantibiotika kann es in vereinzelten Fällen, v.a. bei niereninsuffizienten Patienten, zu metabolischer Enzephalopathie kommen.

*Einzelfälle:* Aseptische Meningitis

### ***Herzerkrankungen***

*Nicht bekannt:* Kounis-Syndrom (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***

#### ***Datenmaterial aus klinischen Studien***

*Häufig:* Durchfall und Übelkeit, weiche Stühle.

*Gelegentlich:* Erbrechen und Brechreiz.

#### ***Erfahrungsberichte (Post-Marketing-Berichte)***

- Appetitlosigkeit, Magendruck, Flatulenz.
- Glossitis, Stomatitis.
- Antibiotika-assoziierte Colitis (einschliesslich pseudomembranöse Colitis und hämorrhagische Colitis, siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

- Es sind oberflächliche Veränderungen der Zahnfärbung beschrieben worden (vor allem nach Gebrauch der Suspension). Eine gute Mundhygiene könnte dem Auftreten von Zahnverfärbungen vorbeugen, da diese im Allgemeinen durch Zähneputzen beseitigt werden können.
- *Sehr selten*: schwarze Haarzunge (nur nach Gebrauch der peroralen Formen).
- Eine Kohortenstudie mit 576 neunjährigen Kindern ergab, dass die Verabreichung von Amoxicillin im Alter von 0–9 Monaten das Risiko für Fluorosis der definitiven maxillären Schneidezähne signifikant erhöht. Die Fluorosis kann sich als weisse Streifung, kosmetisch störende Verfärbung, Schmelzeindellungen und sogar als Zahndeformation manifestieren.

## ***Leber- und Gallenerkrankungen***

*Sehr selten*: Hepatitis und Cholestaseikterus. Mässiger Anstieg der AST- und/oder ALT-Spiegel.

Vorübergehender Anstieg von Laktat-Dehydrogenasen und alkalischen Phosphatasen.

Die Bedeutung von Erhöhungen der AST- und/oder ALT-Spiegel ist unklar.

Bei der Kombination von Amoxicillin mit Clavulansäure scheint das Risiko bei längerer Therapiedauer, Alter  $\geq 65$  Jahren und bei Männern leicht erhöht. Bei Kindern wurde äusserst selten über solche Nebenwirkungen berichtet.

Die Anzeichen und Symptome treten üblicherweise während oder kurz nach der Behandlung auf, können in Einzelfällen aber auch erst einige Wochen nach Ende der Behandlung festzustellen sein und sind üblicherweise reversibel. Ereignisse im Bereich der Leber können schwerwiegend sein und unter äusserst seltenen Umständen sogar zu Todesfällen führen. Diese Fälle traten jedoch fast ausschliesslich bei Patienten mit einer schwerwiegenden Grunderkrankung oder bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten mit einem bekannten Nebenwirkungspotenzial im Bereich der Leber auf.

## ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes***

### ***Datenmaterial aus klinischen Studien***

*Häufig*: Hautausschläge (in Form von makulopapulösem oder morbilliformem Exanthem) und Hautrötungen.

*Gelegentlich*: Urtikaria (Nesselsucht) und Pruritus (Juckreiz).

### ***Erfahrungsberichte (Post-Marketing-Berichte)***

Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, bullöse und exfoliative Dermatitis sowie akute generalisierte exanthematöse Pustulosis, sowie Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) (vgl. auch «Erkrankungen des Immunsystems»).

*Unbekannt*: Schwere kutane Arzneimittelreaktionen (SCAR) (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Bei Auftreten einer Dermatitis als Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Behandlung eingestellt werden.

*Einzelfälle:* DRESS kann durch Amoxicillin exazerbiert oder ausgelöst werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege***

*Sehr selten:* Interstitielle Nephritis und Kristallurie. Nierenfunktionsstörungen mit Erhöhung der BUN- und Kreatinin-Konzentration im Serum.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

## **Überdosierung**

### ***Anzeichen und Symptome***

Fälle von Überdosierung mit Amoxicillin verlaufen gewöhnlich asymptomatisch. Bei einer Überdosierung kann es zu Erbrechen und Durchfall kommen. Die symptomatische Behandlung umfasst die Verabreichung grosser Flüssigkeitsmengen per os. Die Symptome einer Störung des Wasser/Elektrolythaushalts sollten auch symptomatisch behandelt werden.

Bei starker Überdosierung entstehen vor allem nach parenteraler Gabe sehr hohe Harnspiegel. Es wurde über Amoxicillin-Kristallurie und begleitendem akutem Nierenversagen berichtet (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### ***Behandlung***

Amoxicillin kann mittels Hämodialyse aus dem Blutkreislauf eliminiert werden.

## **Eigenschaften/Wirkungen**

### ***ATC-Code***

J01CA04

### ***Wirkungsmechanismus***

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Aminopenicillin aus der Gruppe der  $\beta$ -Laktamantibiotika, das auf die Bakterienzellwandsynthese einwirkt. Die Wirkung beruht auf der Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese durch Blockierung der Transpeptidasen. In ausreichender Dosierung wirkt es bakterizid. Amoxicillin ist säurestabil, jedoch empfindlich gegen Penicillinasen ( $\beta$ -Laktamasen).

### ***Pharmakodynamik***

### ***In vitro-Empfindlichkeit der Erreger***

In der nachfolgenden Liste sind die Keime entsprechend ihrer *In-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Amoxicillin kategorisiert.

\* Klinische Wirksamkeit gegenüber Amoxicillin wurde in klinischen Studien belegt.

\*\* Alle Methicillin-resistenten Staphylococci sind Amoxicillin-resistent.

### ***Üblicherweise empfindliche Keime:***

#### ***Grampositive Aerobier:***

- Bacillus anthracis
- Enterococcus faecalis\*
- Streptococcus pyogenes
- Streptococcus spp. (andere  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken)\*
- Listeria monocytogenes

#### ***Gramnegative Aerobier:***

- Bordetella pertussis

#### ***Andere:***

- Leptospira icterohaemorrhagiae
- Treponema pallidum

### ***Keime, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann:***

#### ***Gramnegative Aerobier:***

- Escherichia coli\*
- Haemophilus influenzae\*
- Helicobacter pylori\*
- Proteus mirabilis\*
- Salmonella spp.
- Shigella spp.
- Neisseria gonorrhoeae\*
- Pasteurella spp.
- Vibrio cholerae (in manchen Studien wurden über 80% resistente Stämme beschrieben)

#### ***Grampositive Aerobier:***

- Koagulase-negative Staphylococci\* (Methicillin-empfindlich), (Penicillinase-positive Isolate sind resistent. Dies sind die meisten Stämme in Europa)
- Staphylococcus aureus\*\* (Methicillin-empfindlich), (Penicillinase-positive Isolate sind resistent. Dies sind die meisten Stämme in Europa).
- Corynebacterium spp.\*

- Streptococcus pneumoniae\*
- Viridans-Streptokokken-Gruppe\*
- Enterococcus faecium (in manchen Studien wurden über 80% resistente Stämme beschrieben).

***Grampositive Anaerobier:***

- Clostridium spp.

***Gramnegative Anaerobier:***

- Fusobacterium spp.

***Andere:***

- Borrelia burgdorferi

***Inhärent resistente Keime:***

***Gramnegative Aerobier:***

- Acinetobacter spp.
- Enterobacter spp.
- Klebsiella spp.
- Pseudomonas spp.
- Legionella spp.
- Serratia spp.
- Providencia
- Citrobacter
- Morganella morganii
- Proteus penneri
- Proteus vulgaris
- Yersinia
- Stenotrophomonas maltophilia
- Burkholderia cepacia

***Gramnegative Anaerobier:***

- Bacteroides spp. (viele Stämme von Bacteroides fragilis sind resistent)

***Andere:***

- Chlamydia spp.
- Mycoplasma spp.

Bei durch mässig empfindliche Keime verursachten Infektionen ist die Durchführung eines Empfindlichkeitstestes zu empfehlen, um eine eventuelle Resistenz ausschliessen zu können. Die Empfindlichkeit auf Amoxicillin kann anhand von standardisierten Verfahren, wie sie beispielsweise vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing empfohlen werden, mit Disk- oder Verdünnungstests bestimmt werden.

Organismus	Verdünnungstest MHK-Grenzwert (mg/L)		Disktest Hemmhof-Grenzwert (mm)	
	Empfindlich ( $\leq$ )	Resistent ( $>$ )	Empfindlich ( $\geq$ )	Resistent ( $<$ )
Enterobacteriaceae	8 <sup>1</sup>	8	14 <sup>3</sup>	14 <sup>3</sup>
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>3</sup>	4	8	10 <sup>3</sup>	8 <sup>3</sup>
Streptococcus-Gruppen				
A, B, C und G	0,25 <sup>4</sup>	0,25 <sup>4</sup>	18 <sup>4</sup>	18 <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5 <sup>5</sup>	2 <sup>5</sup>	8 <sup>5</sup>	8 <sup>5</sup>
Streptokokken der Viridans-Gruppe	0,5	2	Fussnote <sup>11</sup>	Fussnote <sup>11</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>6</sup>	Fussnote <sup>12,3</sup>	Fussnote <sup>12,3</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Fussnote <sup>7</sup>	Fussnote <sup>7</sup>		
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1		
Grampositive Anaerobier ausser <i>Clostridium difficile</i> <sup>8</sup>	4	8	Noch nicht definiert, MHK-Methode verwenden	
Gramnegative Anaerobier <sup>8</sup>	0,5	2		
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 <sup>9</sup>	0,125 <sup>9</sup>		
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1	17 <sup>3</sup>	17 <sup>3</sup>
Nicht-Spezies-spezifische Grenzwerte <sup>10</sup>	2	8	Nicht zutreffend	

<sup>1</sup> Wildtyp-Enterobacteriaceae werden als Aminopenicillin-empfindlich eingestuft.

<sup>2</sup> Die meisten Staphylokokken produzieren Penicillinase und sind daher resistent gegen Amoxicillin. Methicillin-resistente Isolate sind - mit wenigen Ausnahmen - gegen alle Beta-Lactame resistent.

<sup>3</sup> Die Empfindlichkeit gegenüber Amoxicillin wird von Ampicillin abgeleitet.

<sup>4</sup> Die Empfindlichkeit von Streptokokken der Gruppen A, B, C und G gegenüber Penicillinen wird von der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit abgeleitet.

<sup>5</sup> Die Grenzwerte für Amoxicillin beziehen sich nur auf Nicht-Meningitis-Isolate. Gegenüber Benzylpenicillin uneingeschränkt empfindliche Isolate (MHK  $\leq 0,06$  mg/L und/oder empfindlich gemäss Oxacillin-Disk-Test) können als empfindlich gegenüber Amoxicillin eingestuft werden. Für Isolate, die mit einer intermediären Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin eingestuft werden, sollte die orale Behandlung mit Ampicillin, Amoxicillin und Amoxicillin-Clavulansäure vermieden werden.

<sup>6</sup> Die Grenzwerte beruhen auf intravenöser Anwendung. Bei Amoxicillin gelten die Grenzwerte nur bei Betalactamase-negativen Isolaten. Betalactamase-positive Isolate sind als resistent anzugeben.

<sup>7</sup> Es sollte immer auf Betalactamase getestet werden. Bei positivem Ergebnis ist Resistenz gegen Amoxicillin zu berichten. Die Sensibilität von Betalactamase-negativen Isolaten

gegenüber Amoxicillin kann aus Benzylpenicillin abgeleitet werden: sensitiv  $\leq 0,06$ , resistent  $>1$ .

<sup>8</sup> Die Empfindlichkeit von Betalactamase-negativen Isolaten gegenüber Amoxicillin kann von Benzylpenicillin abgeleitet werden.

<sup>9</sup> Die Grenzwerte beruhen auf epidemiologischen Schwellenwerten (epidemiological cut-off value ECOFF), zur Abgrenzung von Wildtyp-Isolaten gegenüber Stämmen mit reduzierter Empfindlichkeit .

<sup>10</sup> Die nicht speziesbezogenen Grenzwerte beruhen auf Mindestdosen von 0,5 gx 3-4 (1,5–2 g/Tag).

<sup>11</sup> Benzylpenicillin (1 Einheit) kann zum Test auf Betalactam - Resistenz verwendet werden. Für empfindlich resultierende Isolate ( $\geq 18$ ) kann eine Empfindlichkeit gegenüber Beta-Lactamen angegeben werden. Nicht empfindlich resultierende Isolate ( $< 12$ ) sollten auf ihre Empfindlichkeit gegenüber den Einzelwirkstoffen getestet werden. Bei Benzylpenicillin-empfindlichen Isolaten kann die Empfindlichkeit von Benzylpenicillin oder Ampicillin abgeleitet werden. Bei Benzylpenicillin-resistenten Isolaten wird die Empfindlichkeit von Ampicillin abgeleitet.

<sup>12</sup> Mit Benzylpenicillin (1 Einheit) kann auf Beta-Lactamase-produzierende Isolate und Isolate mit PBP-Mutationen getestet, jedoch nicht zwischen beiden unterschieden werden.

### ***Resistenz/Resistenzentwicklung***

Die Prävalenz von erworbenen Resistenzen kann für einzelne Spezies sehr hoch sein und geographisch und über die Zeit schwanken. Informationen zu lokalen Resistenzen werden insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen benötigt.

Die relativ seltene sekundäre Resistenz entwickelt sich als Mehrstufenresistenz langsam durch Mutation, Selektion resistenter Bakterienvarianten, Induktion von Penicillinasen ( $\beta$ -Laktamasen).

Komplette Kreuzresistenz besteht mit Ampicillin. Partielle Kreuzresistenz bei gramnegativen Stäbchenbakterien mit Azlocillin, Mezlocillin und mit einigen Cephalosporinen.

### ***Klinische Wirksamkeit***

Keine Daten vorhanden.

## **Pharmakokinetik**

### ***Absorption***

Amoxicillin ist relativ säurestabil und kann deshalb oral und parenteral verabreicht werden. 74-92% einer oralen Einzeldosis von Amoxicillin werden im Magen-Darmtrakt absorbiert. Die Resorption von Amoxicillin wird durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt.

Nach oraler Gabe von 750 mg bzw. 3 g betragen die durchschnittlichen maximalen Serumspiegel 11 µg/ml bzw. 33 µg/ml. Der maximale Serumspiegel wird 1-2 Stunden nach oraler Einnahme erreicht.

### ***Distribution***

Amoxicillin wird zu ca. 18% an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen von Amoxicillin beträgt 22 Liter.

Da nach oraler Verabreichung von Amoxicillin hohe Serum-Konzentrationen von Amoxicillin erreicht werden, kann man mit einer guten Penetration in die Körperflüssigkeiten rechnen.

Amoxicillin diffundiert gut ins Gewebe, gelangt aber nur in geringen Mengen in den Liquor cerebrospinalis von Probanden, deren Meningen nicht entzündet sind.

Die Konzentrationen von Amoxicillin in der Muttermilch sind gering.

Amoxicillin diffundiert in die Placenta.

### ***Metabolismus***

Etwa 20-30% einer oral verabreichten Amoxicillin-Dosis werden in der Leber metabolisiert. Der Hauptmetabolit ist die bakteriologisch inaktive Penicilloinsäure, die renal ausgeschieden wird.

### ***Elimination***

Die Eliminationshalbwertszeit von Amoxicillin beträgt bei normaler Nierenfunktion 60-90 Minuten. In den ersten sechs Stunden nach intravenöser Verabreichung einer Standarddosis werden 60-70% der verabreichten Dosis als unveränderter Wirkstoff in hoher Konzentration im Urin ausgeschieden. 10-25% der Initialdosis werden als inaktive Penicilloinsäure ausgeschieden. Der  $Q_0$ -Wert beträgt 0,15. Durch gleichzeitige Verabreichung von Probenecid kann die tubuläre Sekretion von Amoxicillin verzögert werden: der Plasmaspiegel wird dadurch um ca. 60% erhöht und die renale Elimination um ca. 20% herabgesetzt.

Nach Verabreichung von 3 g p.o. erreichen die Harnspiegel Spitzenwerte bis zu 5500 µg/ml.

### ***Kinetik spezieller Patientengruppen***

Die Elimination von Amoxicillin kann bei Niereninsuffizienz je nach Schweregrad verzögert sein (vgl. «Spezielle Dosierungsanweisungen»).

Die Halbwertszeit beträgt bei Früh- und Neugeborenen infolge einer verlangsamten Resorption und einer verzögerten Ausscheidung 3,5–4 Stunden.

Die Serumkonzentration von Amoxicillin wird durch Hämodialyse stark herabgesetzt. Peritonealdialyse beeinflusst die Amoxicillin-Serumkonzentration jedoch nur geringgradig.

## **Präklinische Daten**

Es existieren keine weiteren toxikologischen Daten von Relevanz.

Es liegen keine Hinweise auf ein mutagenes Potential der Substanz vor.  
Langzeituntersuchungen auf ein tumor erzeugendes Potential liegen nicht vor.

## **Sonstige Hinweise**

### ***Beeinflussung diagnostischer Methoden***

- Mögliche Herabsetzung der Ergebnisse bei Blutzuckerbestimmungen.
- Weil durch die hohe Konzentration von Amoxicillin im Urin falsch positive Resultate mit chemischen Methoden (z.B. Benedict- oder Fehling-Lösung sowie mit Clinitest) auftreten können, wird empfohlen, die Zuckerbestimmung im Urin mit der Glucose-Oxidase-Methode (z.B. Dextrostix, Diastix oder Clinistix) durchzuführen.
- Mögliche Interferenzen bei den Urin- und Serum-Gesamteiweissbestimmungen mittels Farbreaktion (Ninhydrin-Reaktion nach Ehrlich).
- Mögliche falsch positive Farbreaktion bei den Glykosuriebestimmungen.
- Möglicherweise verfälschte Ergebnisse der Oestriolbestimmung bei Schwangeren.
- Der direkte Coombs-Test kann positiv ausfallen, ohne dass jedoch eine Hämolyse auftritt.
- Bei der Aminosäure-Chromatographie des Urins können Amoxicillin oder seine Abbauprodukte Ninhydrin-positive Flecken ergeben.
- Falsch erhöhte Serum-Harnsäurekonzentrationen können sich ergeben, wenn die Copper-Chelat-Methode verwendet wird. Die Phosphotungstat- und Urikase-Methode zur Harnsäurebestimmung werden durch Amoxicillin nicht beeinflusst.

### ***Haltbarkeit***

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

### ***Besondere Lagerungshinweise***

In der Originalverpackung, bei Raumtemperatur (15–25°C), vor Feuchtigkeit geschützt und ausser Reichweite von Kindern lagern.

Die zubereitete Suspension kann für 14 Tage im Kühlschrank (2–8°C) aufbewahrt werden.

### ***Hinweise für die Handhabung***

#### ***Zubereitung der Suspensionen***

Die Suspension wird normalerweise vom Apotheker resp. der Apothekerin zubereitet. Falls die Suspension nicht zubereitet ist, muss dem Granulat Leitungswasser wie folgt zugegeben werden:

Die Flasche beklopfen, um das Granulat aufzuschütteln. Exakt 94 ml Leitungswasser (für Amoxicillin Sandoz 100 mg/4 ml Suspension) bzw. 92 ml Leitungswasser (für Amoxicillin Sandoz 200 mg/4 ml Suspension) zugeben oder mit Leitungswasser vorsichtig bis zum Markierungsstrich auf der Flasche auffüllen. Gut schütteln. Kurze Zeit stehen lassen. Bei

Bedarf nochmals Leitungswasser bis zum Markierungsstrich auf der Flasche hinzufügen. Dies ergibt 100 ml gebrauchsfertige Suspension.

Flasche vor jeder Anwendung schütteln.

Das Arzneimittel darf nicht verwendet werden wenn:

- die Versiegelungsmembrane der Flaschenöffnung nicht intakt ist
- Sie nach dem Öffnen, Klumpen in der Flasche bemerken
- die Suspension nach der Zubereitung, leicht gefärbt ist

### ***Entnahme der gebrauchsfertigen Suspension mittels Dosierspritze (nur für 200 mg/4 ml Suspension)***

- Flasche unmittelbar vor jeder Entnahme schütteln.
- Beiliegenden gelochten Stopfen (Adapter) in den Flaschenhals drücken. Der Stopfen verbindet die Dosierspritze mit der Flasche und bleibt im Flaschenhals.
- Dosierspritze fest in die Öffnung des Stopfens stecken. Der Spritzenkolben soll dabei bis zum Anschlag in der Spritze stecken.
- Flasche mit der aufgesetzten Dosierspritze vorsichtig umdrehen. Den Spritzenkolben langsam bis zur verordneten Anzahl Milliliter (ml) nach unten ziehen. Bei Luftblasen im aufgezogenen Saft, den Kolben wieder in die Spritze drücken und erneut langsam füllen.
- Flasche mit der aufgesetzten Dosierspritze wieder aufrecht stellen und die Spritze aus dem gelochten Kolben ziehen.

### ***Einnahme der gebrauchsfertigen Suspension mittels Messpipette (für 100 mg/4 ml Suspension) oder Dosierspritze (für 200 mg/4 ml Suspension)***

Der Saft kann direkt aus der Messpipette bzw. Dosierspritze in den Mund entleert werden oder zur Einnahme auf einen Löffel gegeben werden. Bei der direkten Gabe in den Mund soll der Patient aufrecht sitzen. Bei einer Dosierungsempfehlung von mehr als 5 ml muss die Messpipette bzw. Dosierspritze mehrmals aufgezogen werden.

Flasche nach jedem Gebrauch gut verschliessen. Die Messpipette bzw. Dosierspritze nach der Einnahme durch mehrmaliges Füllen und Entleeren mit klarem Wasser reinigen.

## **Zulassungsnummer**

49924 (500/750/1000 Filmtabletten) (Swissmedic).

49923 (Granulat zur Herstellung einer Suspension 100 mg/4 ml und 200 mg/4 ml) (Swissmedic).

## **Zulassungsinhaberin**

Sandoz Pharmaceuticals AG, Risch; Domizil: Rotkreuz.

## **Stand der Information**

Juni 2023

15125 / 17.08.2023