

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amoxistad 1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 1148 mg Amoxicillin-Trihydrat, entsprechend 1000 mg Amoxicillin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, oblonge Tablette mit beidseitiger Bruchrille.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Amoxistad ist indiziert für die Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen (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

Amoxistad ist ebenfalls indiziert zur Prophylaxe von Endokarditis.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für die Dosis von Amoxistad, die ausgewählt wird, um individuelle Infektionen zu behandeln, soll folgendes berücksichtigt werden:

- die erwarteten Pathogene und ihre voraussichtliche Empfindlichkeit gegenüber antibakteriell wirkenden Arzneimitteln (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 soll sich nach der Art der Infektion und dem Ansprechen des Patienten richten und soll im Allgemeinen so kurz wie möglich sein. Einige Infektionen erfordern eine längere Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 4.4 betreffend verlängerter Therapie).

Erwachsene und Kinder und Jugendliche (≥ 40 kg)

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 1000 mg alle 12 Stunden Bei schweren Infektionen 750 mg bis 1000 mg alle 8 Stunden Akute Zystitis kann mit 3000 mg 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 1000 mg alle 12 Stunden Bei schweren Infektionen 750 mg bis 1000 mg alle 8 Stunden für 10 Tage
Ambulant erworbene Pneumonie	500 mg bis 1000 mg alle 8 Stunden
Typhoides und Paratyphoides Fieber	500 mg bis 2000 mg alle 8 Stunden
Prothetische Infektionen der Gelenke	500 mg bis 1000 mg alle 8 Stunden
Prophylaxe von Endokarditis	Eine Einzeldosis 2000 mg oral, 30 – 60 Minuten vor einem Eingriff
<i>Helicobacter pylori</i> Eradikation	750 mg bis 1000 mg 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 1000 mg alle 8 Stunden bis zu einem Maximum von 4000 mg/Tag in aufgeteilten Dosen für 14 Tage (10 – 21 Tage) Spätstadium (systemische Beteiligung): 500 mg bis 2000 mg alle 8 Stunden bis zu einem Maximum von 6000 mg/Tag in aufgeteilten Dosen für 10 – 30 Tage
*die offiziellen Behandlungsrichtlinien für jede Indikation sollen berücksichtigt werden	

Kinder und Jugendliche <40 kg

Kinder können mit anderen Amoxicillin-Darreichungsformen (z. B. Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, lösliche Tabletten) behandelt werden.

Kindern und Jugendlichen, die 40 kg oder mehr wiegen, soll die Erwachsenenendosis verschrieben werden.

Empfohlene Dosierung:

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 sollen berücksichtigt werden	
* Zweimal tägliche Dosierungsempfehlungen sollen nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn sich die Dosen im höheren Bereich befinden.	

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung wird als nicht notwendig erachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

GFR (ml/min)	Erwachsene und Kinder und Jugendliche ≥40 kg	Kinder und Jugendliche <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.

Bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten:

Amoxicillin kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden.

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

Bei Patienten, die eine Peritonealdialyse erhalten:

Die maximale Tagesdosis beträgt 500 mg Amoxicillin.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Dauer der Behandlung

Im Allgemeinen soll die Behandlung nach Abklingen der Symptome noch 2 bis 3 Tage lang fortgesetzt werden. Bei Infektionen mit beta-hämolysierenden Streptokokken soll die Behandlungsdauer 6–10 Tage betragen, um die Eradikation des Erregers zu erreichen.

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Amoxistad 1000 mg Filmtabletten sollen unzerkaut mit viel Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) vor, während oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Einnahme während einer Mahlzeit beeinträchtigt die Resorption nicht. Bei magenempfindlichen Patienten empfiehlt sich die Einnahme nach den Mahlzeiten.

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

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). Personen mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicilline in der Vorgeschichte und atopische Personen tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen. Sollte es zu einer allergischen Reaktion kommt, muss die Amoxicillin Therapie abgebrochen und eine entsprechende Alternativtherapie begonnen werden.

Das arzneimittelbedingte Enterokolitissyndrom (DIES)

Das arzneimittelbedingte Enterokolitissyndrom wurde hauptsächlich bei Kindern berichtet, die Amoxicillin erhalten haben (siehe Abschnitt 4.8). DIES ist eine allergische Reaktion mit dem Leitsymptom anhaltenden Erbrechen (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 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 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 erfordert das Absetzen der Behandlung. Jede weitere Gabe von Amoxicillin ist kontraindiziert.

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. Die Patienten sind daher sorgfältig auf Zeichen einer Superinfektion zu überwachen.

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.

Längerfristige Therapie

Bei längerer Behandlung sowie während einer hochdosierten Behandlung sollten die Organsystemfunktionen, einschließlich Leber- und Nierenfunktion sowie das hämopoetische System periodisch überwacht werden. Von erhöhten Leberenzymen und Veränderungen der Blutzellen wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Antikoagulanzen

Eine Verlängerung der Prothrombinzeit wurde in seltenen Fällen bei Patienten, die Amoxicillin erhielten, berichtet. Bei gleichzeitiger Verordnung von Antikoagulanzen muss eine entsprechende Überwachung erfolgen. Möglicherweise muss die Dosis von oralen Antikoagulanzen 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

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

Probenecid

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid wird nicht empfohlen. Probenecid vermindert die tubuläre Sekretion von Amoxicillin in der Niere. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid kann zu erhöhten und länger anhaltenden Blutspiegeln von Amoxicillin führen.

Allopurinol

Die gleichzeitige Gabe von Allopurinol während der Amoxicillin-Therapie kann das Auftreten von allergischen Hautreaktionen erhöhen.

Antibiotika

Amoxicillin sollte nicht mit anderen bakteriostatisch wirkenden Antibiotika – wie z.B. Tetracyclinen, Erythromycin, Sulfonamiden oder Choramphenicol – kombiniert werden, da ein antagonistischer Effekt möglich ist.

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).

Methotrexat

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

Einfluss auf Laboruntersuchungen:

Nichtenzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung können ein falsch positives Resultat ergeben. Ebenso kann der Urobilinogen-Nachweis gestört sein.

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 Östradiolbestimmung bei Schwangeren.

Der direkte Coombs-Test kann positiv ausfallen, ohne dass jedoch 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 Cooper-Chelat-Methode verwendet wird. Die Phosphorwolframat - und Urikase-Methode zur Harnsäurebestimmung werden durch Amoxicillin nicht beeinflusst.

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 potentielle Nutzen einer Behandlung das potentielle Risiko überwiegt.

Stillzeit

Amoxicillin tritt in geringem Ausmaß in die Muttermilch über mit dem potentiellen Risiko einer Sensibilisierung. Folglich sind Durchfall und eine Pilzinfektion der Schleimhäute beim gestillten Säugling möglich, so dass eventuell abgestillt werden muss. Amoxicillin soll 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. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen (z.B. allergische Reaktionen, Schwindel, Krampfanfälle) kann jedoch das Reaktionsvermögen verändert und die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

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 ($\geq 1/10$);

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$);

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$);

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$);

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.

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 Blutungs- und 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: Hyperkinesie, 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 (besonders mit der Suspension). Gute Mundhygiene kann helfen, die Zahnverfärbungen zu verhindern, da sie normalerweise durch Bürsten entfernt werden können.

Nicht bekannt: arzneimittelbedingtes Enterokolitissyndrom

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Cholestatischer Ikterus und Hepatitis. Moderater Anstieg von AST und/oder ALT. Die Bedeutung eines Anstiegs von AST und/oder ALT ist unklar.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Daten aus klinischen Studien

*Häufig: Hautausschlag.

*Gelegentlich: Urtikaria und Pruritus.

Daten nach Markteinführung

Sehr selten: Hautreaktionen wie Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson- Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse sowie bullöse und exfoliative Dermatitis, generalisierte akute exanthematöse Pustulose, Lyell-Syndrom, (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: 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.

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

Es kann zu gastrointestinalen Symptomen (wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) und zu Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kommen. Amoxicillin- Kristallurie, die in einigen Fällen zu 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 Intoxikation

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

Amoxicillin lässt sich mittels Hämodialyse aus dem Blut entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika für die systemische Anwendung, Betalaktam Antibiotika, 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 Zellyse 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 wichtige 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 Gram-negativen Bakterien, verursachen oder fördern.

Aktuelle Grenzwerte zur Bewertung der Erregersensibilität (Stand: Januar 2020)

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. (Gruppe A, B, C, G) ²⁾	- ⁴⁾	- ⁴⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (i.v.) ³⁾	- 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 mg/l	> 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*	≤ 2mg/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)

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.

Üblicherweise empfindliche Erreger	
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i> <i>Enterococcus faecalis</i> Betahämolisierende Streptokokken (Gruppen A, B, C und G) <i>Listeria monocytogenes</i>	
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann	
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i> <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>	
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i> Koagulase negative Staphylokokken <i>Staphylococcus aureus</i> [£] <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans Gruppe Streptokokken	
<i>Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen</i> <i>Clostridium</i> spp.	
<i>Anerobe Gram-negaive Mikroorganismen</i> <i>Fusobacterium</i> spp.	
<i>Andere Mikroorganismen</i> <i>Borrelia burgdorferi</i>	
Von Natur aus resistente Organismen[†]	
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i> <i>Enterococcus faecium</i> [†]	
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.	
<i>Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen</i> <i>Bacteroides</i> spp. (einige Stämme von <i>Bacteroides fragilis</i> sind resistent).	
<i>Andere Mikroorganismen</i> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.	
†	Natürliche mittlere Empfindlichkeit in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen.
£	Beinahe alle <i>S. aureus</i> 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)	$AUC_{(0-24\text{ h})}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)
3.3 ± 1.12	1.5 (1.0-2.0)	26.7 ± 4.56	1.36 ± 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 abdominalen 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 Penicillinsäure 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 Verabreichung einzelner Dosen von 250 mg oder 500 mg Amoxicillin unverändert im Urin ausgeschieden. Unterschiedliche Studien zeigten, dass über den Zeitraum von 24 Stunden 50 bis 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 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Amoxicillin durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

vorverkleisterte Maisstärke, Povidon K 25, Natrium-Stärkeglykolat, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Eudragit E 12.5, Makrogol 6000, Talkum, Titaniumdioxid (E 171), Magnesiumstearat, Povidon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/PVDC-Alu-Folie
Packungen zu 10, 14 und 20 Tabletten

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

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-21734

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Juli 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.01.2012

10. STAND DER INFORMATION

01.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten