

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Amoxicillin STADA® 1000 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 1000 mg Amoxicillin als Amoxicillin-Trihydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weiß bis fast weiß, ovale Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Amoxicillin STADA® 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 STADA® ist ebenfalls indiziert zur Prophylaxe von Endokarditis.

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 STADA®, 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

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

* die offiziellen Behandlungsrichtlinien für jede Indikation sollten berücksichtigt werden

Kinder < 40 kg

Kindern, die 40 kg oder mehr wiegen, sollte die Erwachsenenendosis 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 STADA® ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Aufnahme von Amoxicillin STADA® 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.

Hinweis:

Amoxicillin besitzt einen werkstoffspezifischen 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, Carbanem 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,

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	40 bis 90 mg/kg/Tag in aufgeteilten Dosen*.
Akute Streptokokken-Tonsillitis und -Pharyngitis	
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.

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 Enterokolitisyndrom (DIES) 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 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 exanthematischen 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-assoziiierter 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 Organ-systemfunktionen, 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 STADA® 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 bakterio-statische Arzneimittel können die bakterienabtönde 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 5 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.

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 Peptidoglycansynthese 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 > MHK) gilt als wichtigste Kenngröße für die Wirksamkeit von Amoxicillin.

Tabelle 5

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 Vasculitis. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion gemeldet wird, muss die Behandlung beendet werden (siehe auch <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>).
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 Enterokolitisyndrom
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 <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> .
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.

Resistenzmechanismen

Die zwei wichtigsten Resistenzmechanismen gegenüber Amoxicillin sind:

- Inaktivierung durch bakterielle Betalaktamasen,
- Veränderung der PBP's, welche die Affinität des antibakteriellen Wirkstoffs zur Zielstruktur reduzieren.

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

Grenzwerte

Die aktuellen Grenzwerte zur Bewertung der Erregersensibilität (Stand: Januar 2022) finden Sie in Tabelle 6:

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.

<u>Üblicherweise empfindliche Erreger</u>
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> betahämolisierende Streptokokken (Gruppen A, B, C und G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann</u>
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> Koagulase-negative Staphylokokken <i>Staphylococcus aureus</i> [§] <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans-Gruppe Streptokokken
<u>Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Clostridium</i> spp.
<u>Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Andere Mikroorganismen:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>

Tabelle 6
EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 12.0)

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

- ¹⁾ Die Grenzwerte von *Enterobacterales* für Aminopenicilline basieren auf der intravenösen Gabe. Bei oraler Gabe sind die Grenzwerte nur für unkomplizierte Harnwegsinfektionen gültig. Die Grenzwerte für andere Infektionsarten werden zurzeit überprüft.
- ²⁾ Für *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus lugdunensis* wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.
- ³⁾ Derzeit steht keine zuverlässige Methode zum Nachweis der Penicillinase-Bildung bei Koagulase-negativen Staphylokokken zur Verfügung.
- ⁴⁾ Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.
- ⁵⁾ 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)

Von Natur aus resistente Organismen [†]
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecium</i> [†]
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
<u>Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Bacteroides</i> spp. (einige Stämme von <i>Bacteroides fragilis</i> sind resistent).
<u>Andere Mikroorganismen</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> 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.

Siehe Tabelle 7

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 Gewebere-tention 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 Gesamtclearance 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 Abschnitt 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 Verab-

Tabelle 7

C_{max} (µg/ml)	T_{max} [*] (h)	AUC _(0–24h) (µg · 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)

reichung, 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, 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 der Behältnisse

PVC/PVDC//Aluminium-Blisterpackung. Originalpackung mit 10, 14, 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

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

2876.01.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:

30. November 1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

22. Januar 2003

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

° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primär-

literatur, 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