

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Amoxicillin Aristo® 500 mg Filmtabletten

Amoxicillin Aristo® 1000 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Amoxicillin.

Amoxicillin Aristo® 500 mg Filmtabletten:  
 1 Filmtablette enthält 500 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat).

Amoxicillin Aristo® 1000 mg Filmtabletten:  
 1 Filmtablette enthält 1000 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette zum Einnehmen.

Amoxicillin Aristo® 500 mg Filmtabletten:  
 Weiß bis weißliche, ovale Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Amoxicillin Aristo® 1000 mg Filmtabletten:  
 Weiß bis weißliche, längliche Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Amoxicillin Aristo® wird angewendet bei akuten und chronischen bakteriellen Infektionen, wenn diese durch Amoxicillin-empfindliche Erreger verursacht sind:

Infektionen

- des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs
  - Otitis media
  - Sinusitis
  - Tonsillitis
  - Pharyngitis
- der oberen und unteren Atemwege
- der Niere und der ableitenden Harnwege
- der Geschlechtsorgane (einschließlich Gonorrhö)
- der Gallenwege
- des Magen-Darm-Trakts (einschließlich der gesicherten Infektion durch das Bakterium *Helicobacter pylori* in Form einer Dreifach-Behandlung)
- der Haut und der Weichteile
- Listeriose
- Endokarditisprophylaxe
- Typhus abdominalis (einschließlich der Sanierung von Dauerausscheidern immer dann, wenn Fluorochinolone nicht anwendbar sind)
- Osteitis, Osteomyelitis

Für die Behandlung der zuletzt genannten Indikation ist es ärztlich geboten, die Therapie zunächst durch die parenterale Gabe einzuleiten.

National und international anerkannte Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Amoxicillin Aristo® zu berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Höhe der Dosis von Amoxicillin ist abhängig von Alter, Gewicht und Nierenfunk-

Dosierungsmöglichkeiten für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren:

Tagesgesamtdosis	Anzahl Filmtabletten	
	Amoxicillin Aristo® 500 mg Filmtabletten	Amoxicillin Aristo® 1000 mg Filmtabletten
1,5 g Amoxicillin	2-mal täglich 1½ oder 3-mal täglich 1	3-mal täglich ½
2 g Amoxicillin	2-mal täglich 2 oder 4-mal täglich 1	2-mal täglich 1 oder 4-mal täglich ½
2,5 g Amoxicillin	2-mal täglich 2½	morgens 1½ und abends 1
3 g Amoxicillin	2-mal täglich 3 oder 3-mal täglich 2	2-mal täglich 1½ oder 3-mal täglich 1

tion des Patienten, vom Schweregrad und Ort der Infektion sowie von den vermuteten oder nachgewiesenen Erregern.

#### *Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 40 kg Körpergewicht (ab ca. 12 Jahren)*

Bei oraler Anwendung erhalten Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 40 kg Körpergewicht 1500 mg–3000 mg Amoxicillin/Tag in 3 bis 4 Einzeldosen. Eine Aufteilung der gesamten Tagesdosis in zwei Einzeldosen (Dosierungsintervall alle 12 Stunden) ist ebenfalls möglich. Hierbei sollte jedoch die Tagesdosis im höheren Bereich liegen, um einen ausreichenden Wirkstoffspiegel von Amoxicillin kontinuierlich zu gewährleisten. Bei schweren Infektionen ist eine Steigerung auf 4000 mg bis 6000 mg Amoxicillin/Tag möglich.

#### *Kinder bis 40 kg Körpergewicht (bis ca. 12 Jahren)*

Kinder bis 40 kg Körpergewicht erhalten 50–100 mg (Tageshöchst-dosis 2000 mg) Amoxicillin/kg Körpergewicht pro Tag in 3–4 Einzeldosen. Feste Arzneizubereitungen, die unzerkaut geschluckt werden müssen, wie z. B. Tabletten, sind für Kinder unter 6 Jahren ungeeignet. Hierfür sind andere, geeignetere Darreichungsformen anzuwenden.

Für die Dosierung ist grundsätzlich das Körpergewicht des Patienten maßgebend, auch wenn dieses im Einzelfall nicht mit dem angegebenen Lebensalter übereinstimmt.

Siehe Tabelle

#### Besondere Dosierungen

#### Dosierung zur Therapie von gesicherten *Helicobacter pylori*-Infektionen:

#### *Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 40 kg Körpergewicht (ab ca. 12 Jahren)*

erhalten 2-mal 1000 mg Amoxicillin pro Tag für 7 Tage in Form einer Tripel-Therapie in Kombination mit einem weiteren Antibiotikum (in der Regel Clarithromycin oder Metronidazol) und einem Protonenpumpenhemmer (wie beispielsweise Omeprazol).

#### *Kinder bis 40 kg Körpergewicht (bis ca. 12 Jahren)*

erhalten 50 mg Amoxicillin/kg Körpergewicht pro Tag (Tageshöchst-dosis 2000 mg Amoxicillin) aufgeteilt in 2 Einzeldosen (alle 12 Stunden) für einen Zeitraum von 7 Tagen. Die Behandlung ist in Kombination mit einem weiteren Antibiotikum (in der Re-

gel Clarithromycin oder Metronidazol) und einem Protonenpumpenhemmer (wie beispielsweise Omeprazol) als Tripel-Therapie durchzuführen.

Die erfolgreiche Eradikation von *Helicobacter pylori* ist 4–6 Wochen nach Beendigung der Therapie durch geeignete Untersuchungen zu sichern.

Bei erfolgloser Eradikation ist vor einem weiteren Behandlungszyklus die Gewinnung einer Magenschleimhautbiopsie zur Bestimmung der Resistenzlage erforderlich.

#### Dosierung bei unkomplizierter Harnwegsinfektion der Frau:

Bei unkomplizierter Harnwegsinfektion der Frau ist die einmalige Einnahme von 3000 mg Amoxicillin möglich.

Bei unkomplizierter Gonorrhö hat sich die einmalige Verabreichung von 3000 mg Amoxicillin ggf. zusammen mit Probenecid bewährt.

#### Endokarditisprophylaxe:

#### *Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 40 kg Körpergewicht (ab ca. 12 Jahren)*

sollten zur Endokarditisprophylaxe in Abhängigkeit vom Körpergewicht und vom Endokarditisrisiko 1 Stunde vor dem Eingriff 2000–3000 mg Amoxicillin einnehmen.

Bei besonders hohem Endokarditisrisiko sollten 6 Stunden nach dem Eingriff zusätzlich 3000 mg Amoxicillin oral verabreicht werden.

#### *Bei hospitalisierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 40 kg Körpergewicht (ab ca. 12 Jahren)*

ist die parenterale Gabe von 2000 mg Amoxicillin 1 Stunde vor dem Eingriff, gefolgt von 1000 mg Amoxicillin nach 6 Stunden, ggf. jeweils in Kombination mit einem weiteren Antibiotikum (z. B. 1,5 mg/kg Gentamycin i.v.) möglich.

#### *Kinder unter 40 kg Körpergewicht (bis ca. 12 Jahren)*

erhalten zur Endokarditisprophylaxe 1 Stunde vor dem Eingriff oral 50 mg/kg Körpergewicht (maximal 2000 mg) Amoxicillin. Bei besonders hohem Endokarditisrisiko sollten zusätzlich 6 Stunden nach dem Eingriff oral 15 mg/kg (maximal 1000 mg) Amoxicillin verabreicht werden.

#### *Bei hospitalisierten Kindern bis 40 kg Körpergewicht (bis ca. 12 Jahren)*

wird die parenterale Gabe von 25 mg/kg Körpergewicht (maximal 2000 mg) Amoxicillin 1 Stunde vor dem Eingriff, gefolgt von

15 mg/kg (maximal 1000 mg) Amoxicillin nach 6 Stunden empfohlen.

#### Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min ist eine Reduzierung der Folgedosen zu empfehlen, da mit einer Kumulation von Amoxicillin gerechnet werden muss. Bei einer Kreatinin-Clearance von 20 bis 30 ml/min sollte die Normdosis auf  $\frac{2}{3}$ , bei einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min auf  $\frac{1}{3}$  reduziert werden. Ggf. ist auch eine Verlängerung des Dosierungsintervalls unter Kontrolle der Wirkspiegel im Blut möglich.

#### Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion:

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

#### Art der Anwendung

Bei Amoxicillin Aristo® handelt es sich um Filmtabletten zum Einnehmen.

Die Einzelgaben sind möglichst gleichmäßig über den Tag zu verteilen; d. h. bei 3-mal täglicher Einnahme alle 8 Stunden; bei 2-mal täglicher Einnahme, alle 12 Stunden. Bei Kindern bis 40 kg Körpergewicht (bis ca. 12 Jahren) wird normalerweise die Aufteilung der gesamten Tagesdosis auf 3 Einzelgaben (jeweils alle 8 Stunden 1 Gabe) empfohlen.

Die Filmtablette soll 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 stoffweirkspezifischen Eigengeruch, der unterschiedlich stark in Erscheinung treten kann und keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hat. Amoxicillinpräparate können einen produktspezifischen Eigengeschmack besitzen, der unterschiedlich in Erscheinung treten kann und keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hat.

#### Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Amoxicillin soll in der Regel 7(–10) Tage lang eingenommen werden, mindestens bis 2–3 Tage nach Abklingen der Krankheitserscheinungen (siehe auch Abschnitt 4.2 „Besondere Dosierungen“).

Bei der Behandlung von Infektionen mit *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken) ist die Einnahme von Amoxicillin für mindestens 10 Tage erforderlich, um Spätkomplikationen vorzubeugen (z. B. rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis).

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Penicillin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- starke unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Anaphylaxie) gegen einen anderen Betalaktam-Wirkstoff (z. B. ein Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam) in der Krankengeschichte

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn einer Behandlung mit Amoxicillin ist der Patient sorgfältig nach früheren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika zu befragen. Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) beschrieben. Personen mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicilline in der Vorgeschichte und Personen mit atopischen Erkrankungen tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen (folgend der bereits bestehende Abschnitt zu anaphylaktischen Reaktionen).

Sollten allergische Reaktionen auftreten, muss die Behandlung mit Amoxicillin Aristo® sofort abgebrochen und die erforderlichen Notfallmaßnahmen eingeleitet werden.

#### Allergische Diathese

Eine Kreuzallergie mit anderen Betalaktam-Antibiotika (u. a. Cephalosporine) kann bestehen. Zwischen Pilzen und Penicillin kann Antigengemeinschaft bestehen, so dass bei vorbestehender Mykose auch nach erstmaliger Penicillingabe allergische Reaktionen auftreten können.

Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie 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 Blasenkatheeter ist die Durchgängigkeit des Katheters regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.9).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten, die hohe Dosen erhalten, können Krampfanfälle auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Dosisanpassung ist erforderlich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Bei viralen Infektionen, insbesondere mit Mononucleosis infectiosa, sowie bei lymphatischer Leukämie sollten gleichzeitige bakterielle Infektionen nur mit Vorsicht mit Amoxicillin behandelt werden, da das Risiko erythematöser Hautreaktionen erhöht ist.

Bei mit Amoxicillin behandelten Patienten wurde in seltenen Fällen über eine Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet. 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 Abschnitte 4.5 und 4.8).

Während einer längerfristigen Behandlung sollten die Organfunktionen, einschließlich Nieren, Leber und hämatopoetische Funktion, regelmäßig kontrolliert werden.

Bei fast allen Antibiotika wurde über Fälle von Antibiotika-assoziierten Kolitis berichtet, deren Schweregrad leicht bis lebensbe-

drohlich 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. In diesem Fall sollte die Behandlung mit Amoxicillin abgesetzt werden und eine geeignete Therapie einzuleiten. Antiperistaltika sind kontraindiziert.

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

#### Zahnverfärbung

Zahnverfärbungen bei Kindern kann durch intensive Mundhygiene während der Behandlung vorgebeugt werden.

#### Kinder

Die besonderen Dosierungsempfehlungen für Säuglinge und Kinder sind zu beachten (siehe Abschnitt 4.2). Feste Arzneizubereitungen, die unzerkaut geschluckt werden müssen, wie z. B. Filmtabletten, sind für Kinder von etwa 6 Jahren und jünger ungeeignet. Hierfür sind andere, geeignetere Darreichungsformen anzuwenden.

#### Ältere Menschen

Bei Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter steigt die Nebenwirkungsrate (siehe Abschnitt 4.8).

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Bakteriostatische Antibiotika bzw. Chemotherapeutika

Amoxicillin sollte nicht mit bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutika/Antibiotika (wie z. B. Tetracycline, Makrolide, Sulfonamide oder Chloramphenicol) kombiniert werden, da *in vitro* ein antagonistischer Effekt beobachtet wurde.

#### Probenecid

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid hemmt die tubuläre Sekretion von Amoxicillin und führt zu höheren und länger anhaltenden Amoxicillinspiegeln.

#### Allopurinol

Die gleichzeitige Einnahme von Allopurinol während der Therapie mit Amoxicillin kann das Auftreten von allergischen Hautreaktionen begünstigen.

#### Diuretika

Diuretika beschleunigen die Ausscheidung von Amoxicillin. Dies führt zu einem Absinken der Wirkstoffkonzentration im Blut.

#### Digoxin

Während einer Amoxicillintherapie ist eine Resorptionserhöhung von gleichzeitig verabreichtem Digoxin möglich.

#### Antikoagulantien

Bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien vom Cumarin-Typ kann die Blutungsneigung verstärkt werden.

#### 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 verringern und damit eine mögliche Erhöhung der Toxizität verursachen.

#### Hormonale Kontrazeptiva

Unter der Therapie mit Amoxicillin kann in seltenen Fällen die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva beeinträchtigt sein. Es empfiehlt sich deshalb, zusätzlich nicht hormonale empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

#### Einfluss auf labordiagnostische Untersuchungen

Nichtenzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung können ein falsch-positives Resultat ergeben.

Ebenso kann der Urobilinogen-Nachweis gestört sein.

Bei Schwangeren, die mit Ampicillin therapiert wurden, wurden vorübergehend erniedrigte Plasmakonzentrationen von Estra-

diol und seinen Konjugaten diagnostiziert. Dieser Effekt ist ggf. auch bei Amoxicillin möglich.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Vorsichtshalber sollte die Anwendung von Amoxicillin in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen.

Amoxicillin erreicht den Embryo bzw. Fetus über die Plazenta. Nach Anwendung an schwangeren Frauen sind bisher keine nachteiligen Wirkungen von Amoxicillin auf den Embryo/Fetus oder das Neugeborene beobachtet worden.

Lediglich in einer Einzelstudie an Frauen mit vorzeitigem Blasensprung wurde berichtet, dass die prophylaktische Behandlung mit Amoxicillin und Clavulansäure mit einem höheren Risiko einer nekrotisierenden Enterokolitis bei Neugeborenen in Zusammenhang gebracht werden kann.

In tierexperimentellen Studien zeigte Amoxicillin keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

##### Stillzeit

Amoxicillin geht in die Muttermilch über. Beim gestillten Säugling können deshalb Durchfälle und Sprosspilzbesiedlung der Schleimhäute auftreten, so dass unter Umständen abgestillt werden muss. An die

Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte gedacht werden.

Amoxicillin darf jedoch nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung während der Stillzeit angewendet werden.

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat Amoxicillin im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen kann jedoch ggf. 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

Siehe Tabelle

##### 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 Me-

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
	mukokutane Candidiasis				Superinfektionen und Kolonisation mit resistenten Bakterien oder Pilzen führen (siehe Abschnitt 4.4).
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
			reversible Leukopenie (einschließlich Neutropenie), Thrombozytopenie		hämolytische Anämie, Verlängerung der Blutungs- und Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.4), reversible Agranulozytose
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>					
	Eosinophilie (Hypersensibilitätsreaktion)				schwere allergische Reaktionen einschließlich angioneurotische Ödeme, anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4), Serumkrankheit, Hypersensibilitätsvaskulitis
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>					
		Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	Erregung, Angst, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Verhaltensänderung, Benommenheit, Dysästhesie		Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4), reversible Hyperaktivität
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
Diarrhöe	dosisabhängig gastrointestinale Störungen <sup>1</sup> : Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Brechreiz	Appetitlosigkeit, Magendruck, Flatulenz	Glossitis, Stomatitis		Antibiotika-assoziierte Kolitis (einschließlich pseudomembranöse und hämorrhagische Kolitis) (siehe Abschnitt 4.4), schwarze Haarzunge, reversible Zahnverfärbungen <sup>2</sup> (bei Kindern)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>					
		Anstieg von Transaminasen <sup>3</sup> (AST und/oder ALT-Spiegel)			cholestatischer Ikterus, Hepatitis

Fortsetzung Tabelle

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes<sup>4</sup></b>					
		Exantheme, Pruritus (Juckreiz), Urtikaria		Erythema exsudativum multiforme	Stevens-Johnson-Syndrom, bullöse exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
					akute interstitielle Nephritis, akutes Nierenversagen mit Kristallurie

<sup>1</sup> Das Auftreten dieser Nebenwirkungen lässt sich im Allgemeinen durch die Einnahme von Amoxicillin mit einer Mahlzeit reduzieren.

<sup>2</sup> Die Zahnverfärbungen lassen sich gewöhnlich durch Zähneputzen entfernen.

<sup>3</sup> Die Bedeutung von Erhöhungen der AST- und/oder ALT-Spiegel ist unklar.

<sup>4</sup> Bei Auftreten einer Dermatitis als Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Behandlung abgesetzt werden.

dizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Es kann zu gastrointestinalen Symptomen und zu Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kommen. Es wurde eine Amoxicillin-Kristallurie beschrieben, die in einigen Fällen zu einer Niereninsuffizienz führte (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Anwendung hoher Dosen kann es zu Krampfanfällen kommen. Es wurde über eine Ausfällung von Amoxicillin in Blasenkathetern berichtet, und zwar insbesondere nach intravenöser Verabreichung hoher Dosen. Die Durchgängigkeit der Katheter ist regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Amoxicillin ist ein halbsynthetisches, nicht Betalaktamase-festes Aminopenicillin, ATC-Code: J01CA04

Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Amoxicillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Amoxicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Amoxicillin verfügt nur über eine geringe Betalaktamase-Stabilität, so dass es nicht gegen Betalaktamase-bildende Bakterien wirkt. Von einigen Bakterien-spezies bilden nahezu alle Stämme Betalaktamase. Diese Spezies sind somit

von Natur aus gegen Amoxicillin resistent (z. B. *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).

- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Amoxicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und anderen Streptokokken beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Amoxicillin verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Amoxicillin durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden;
- Durch Effluxpumpen kann Amoxicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine vollständige Kreuzresistenz von Amoxicillin besteht mit Ampicillin sowie teilweise mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.

Grenzwerte

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	>8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1)</sup>	- <sup>1)</sup>	- <sup>1)</sup>
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	>8 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppe A, B, C, G) <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>	- <sup>2)</sup>
Anderer Streptokokken	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>3)</sup>	- <sup>3)</sup>	- <sup>3)</sup>

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,12 mg/l	> 1 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
Gram-positive Anaerobier	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte*	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l

- <sup>1)</sup> Für *Staphylococcus* spp. wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.
- <sup>2)</sup> Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.
- <sup>3)</sup> Für *Neisseria gonorrhoeae* wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.
- \* basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Amoxicillin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Amoxicillin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2010):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i> <sup>o</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-sensibel)

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

<sup>o</sup> Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

<sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

<sup>^</sup> Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

<sup>oo</sup> Keine aktuellen Daten vorhanden; in Studien (älter als 5 Jahre) wird der Anteil resistenter Stämme mit  $\geq 10\%$  angegeben.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Amoxicillin ist ein Breitspektrumpenicillin für die orale, intramuskuläre und intravenöse Anwendung.

Amoxicillin ist säurestabil und wird nach oraler Gabe deutlich besser resorbiert als Ampicillin. Nach oraler Gabe liegt die Bioverfügbarkeit bei 72–94 %.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst nicht die Resorptionsquote.

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 500 mg bzw. von 3000 mg werden nach 1 Stunde Serumspitzenkonzentrationen von ca. 9–14 mg/l bzw. von 27 mg/l erreicht. Nach intramuskulärer Injektion einer 500-mg-Einzeldosis wurden nach 1 Stunde Serumkonzentrationen von 14 mg/l gemessen. Nach i.v. Bolusinjektion von 500 mg bzw. 1000 mg wurden Serumspitzenkonzentrationen von 62,5 mg/l bzw. von 142,7 mg/l gemessen.

### Verteilung

Amoxicillin ist gut gewebebegängig, passiert die Plazentaschranke und wird zu einem geringen Prozentsatz in die Muttermilch ausgeschieden. Bei entzündeten Meningen penetriert Amoxicillin in den Liquorraum. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,3–0,4 l/kg und die Bindung an Serumproteine ca. 17–20 %.

### Elimination

Amoxicillin wird überwiegend renal ausgeschieden ( $52 \pm 15\%$  einer Dosis in unveränderter Form innerhalb von 7 Stunden) zu einem kleineren Anteil biliär. Etwa 10–30 % einer oralen Dosis werden in Form von Umwandlungsprodukten (Penicilloate) ausgeschieden. Die totale Clearance beträgt etwa 250 bis 370 ml/min. Die Serumhalbwertszeit beträgt bei Nierengesunden etwa 1 Stunde (0,9–1,2 h), bei einer Kreatinin-Clearance von 10 bis 30 ml/min ca. 6 Stunden und bei Anurie 10–15 Stunden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen zur akuten und chronischen Toxizität war Amoxicillin relativ gut verträglich.

*In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumor erzeugendes Potential liegen nicht vor. In Untersuchungen an Ratten und Mäusen wurden keine Einflüsse auf die Trächtigkeit, embryotoxische Effekte oder Fehlbildungen festgestellt. In einer Prä-/Postnatalstudie an der Ratte lag das Geburtsgewicht exponierter Ratten deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe. Missbildungen und Anomalien wurden jedoch nicht beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), mikrokristalline Cellulose (E 460a), Hypromellose (E 464), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 572), Povidon

(K 25) (E 1201), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 48 Monate.

Dieses Arzneimittel darf nach dem auf der Faltschachtel und dem Blister nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bliesterpackungen im Umkarton.

Amoxicillin Aristo® 500 mg Filmtabletten  
 Packungen mit 10, 20 und 30 Filmtabletten zum Einnehmen.

Amoxicillin Aristo® 1000 mg Filmtabletten  
 Packungen mit 10, 14, 20 und 30 Filmtabletten zum Einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH  
 Wallenroder Straße 8–10  
 13435 Berlin  
 Tel.: +49 30 71094-4200  
 Fax: +49 30 71094-4250

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

Amoxicillin Aristo® 500 mg Filmtabletten:  
 3770.00.01  
 Amoxicillin Aristo® 1000 mg Filmtabletten:  
 3770.02.01

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Amoxicillin Aristo® 500 mg/1000 mg Filmtabletten:  
 Datum der Erteilung der Zulassung:  
 25. August 1983  
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
 03. März 2004

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig