

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Amoxicillin Aristo 500 mg Tabletten
 Amoxicillin Aristo 750 mg Tabletten
 Amoxicillin Aristo 1000 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Amoxicillin Aristo 500 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 500 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält 10 mg Aspartam und 0,0015 mg Benzylalkohol pro Tablette.

Amoxicillin Aristo 750 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 750 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält 15 mg Aspartam und 0,0022 mg Benzylalkohol pro Tablette.

Amoxicillin Aristo 1000 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 1000 mg Amoxicillin (als Amoxicillin-Trihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält 20 mg Aspartam und 0,003 mg Benzylalkohol pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Amoxicillin Aristo 500 mg Tabletten

Die Tabletten sind weiße oder gebrochen weiße, 18,2 mm × 7 mm große, längliche Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

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

Amoxicillin Aristo 750 mg Tabletten

Die Tabletten sind weiße oder gebrochen weiße, 22,2 mm × 8 mm große, längliche Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Amoxicillin Aristo 1000 mg Tabletten

Die Tabletten sind weiße oder gebrochen weiße, 22,2 mm × 10 mm große längliche Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Amoxicillin Aristo 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 Gelenkinfektionen
- *Helicobacter-pylori*-Eradikation
- Lyme-Borreliose

Amoxicillin Aristo 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, 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 längerfristige Therapie).

Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg

Siehe Tabelle 1

Kinder < 40 kg

Kinder können mit Amoxicillin in Form von Kapseln, Tabletten, Suspensionen oder Beuteln behandelt werden.

Amoxicillin in Form einer Suspension wird für Kinder unter sechs Monaten empfohlen. 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

Patienten, die eine Hämodialyse erhalten

Amoxicillin kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 2

Patienten, die eine Peritonealdialyse erhalten

Die maximale Tagesdosis beträgt 500 mg Amoxicillin.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Dosierung ist mit Bedacht auszuwählen und die Leberfunktion in regelmäßigen Ab-

Tabelle 1

Indikation*	Dosierung*
Akute bakterielle Sinusitis	250 mg bis 500 mg alle 8 Stunden oder 750 mg bis 1 g alle 12 Stunden
Asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft	Bei schweren Infektionen 750 mg bis 1 g alle 8 Stunden
Akute Pyelonephritis	
Zahnabszesse mit ausgedehnter Cellulitis	Akute Zystitis kann mit 3 g zweimal täglich für einen Tag behandelt werden
Akute Zystitis	
Akute Otitis media	500 mg alle 8 Stunden, 750 mg bis 1 g alle 12 Stunden
Akute Streptokokken-Tonsillitis und -Pharyngitis	Bei schweren Infektionen 750 mg bis 1 g alle 8 Stunden für 10 Tage
Akute Verschlimmerung chronischer Bronchitis	
Ambulant erworbene Pneumonie	500 mg bis 1 g alle 8 Stunden
Typhoides und paratyphoides Fieber	500 mg bis 2 g alle 8 Stunden
Periprothetische Gelenkinfektionen	500 mg bis 1 g alle 8 Stunden
Prophylaxe von Endokarditis	Eine orale Einzeldosis von 2 g, 30 bis 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 bis 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 bis 30 Tage

* Die offiziellen Behandlungsrichtlinien für jede Indikation sollten berücksichtigt werden.

Tabelle 2

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

Tabelle 4

	Hämodialyse
Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg	500 mg alle 24 Stunden Vor der Hämodialyse sollte eine zusätzliche Dosis von 500 mg verabreicht werden. Um den Spiegel des zirkulierenden Arzneimittels wiederherzustellen, sollte eine weitere Dosis von 500 mg nach der Hämodialyse verabreicht werden.
Kinder < 40 kg	15 mg/kg/Tag als eine Einzeltagesdosis verabreicht (maximal 500 mg). Vor der Hämodialyse sollte eine zusätzliche Dosis von 15 mg/kg verabreicht werden. Um den Spiegel des zirkulierenden Arzneimittels wiederherzustellen, sollte eine weitere Dosis von 15 mg/kg nach der Hämodialyse verabreicht werden.

ständen zu kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Art der Anwendung

Amoxicillin Aristo ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Tabletten sollen mit einer ausreichenden Menge Wasser eingenommen werden. Hinsichtlich der Teilbarkeit der Tabletten siehe Abschnitt 3.

Die Resorption von Amoxicillin Aristo ist unabhängig von Nahrung.

Die Therapie kann entsprechend den Dosierungsempfehlungen für intravenöse Darreichungsformen parenteral begonnen und mit einer oralen Darreichungsform 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-Antibiotika (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) beschrieben. 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 kommen, muss die Therapie mit Amoxicillin beendet und eine geeignete Alternativ-Therapie 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 Erbrechens (1–4 Stunden nach der Anwendung 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 für die Behandlung mit Amoxicillin geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1). Dies trifft insbesondere zu, wenn es sich um die Behandlung von Patienten mit Harnwegsinfektionen und schweren Infektionen von Ohren, Nase und Hals handelt.

Krämpfe

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei jenen, die hohe Dosen erhalten, 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 Ausschlags nach der Anwendung von Amoxicillin kommen kann.

Jarisch-Herxheimer-Reaktion

Die Jarisch-Herxheimer-Reaktion wurde nach der Amoxicillin-Behandlung von Borreliose (siehe Abschnitt 4.8) beobachtet. Sie 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-assoziiertem 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. Antiperistaltische Arzneimittel sind in dieser Situation kontraindiziert.

Längerfristige Therapie

Eine regelmäßige Überprüfung der Organ-systemfunktionen, einschließlich der Nieren- und Leberfunktion sowie der hämatopoetischen Funktion, ist während einer längerfristigen Behandlung ratsam (siehe Abschnitt 4.8).

Antikoagulanzen

Selten wurde von der Verlängerung der Prothrombinzeit bei Patienten berichtet, die Amoxicillin erhielten. Bei gleichzeitiger Verord-nung von Antikoagulanzen sind angemessene Kontrollen durchzuführen. Möglicherweise muss die Dosis von oralen Antikoagulanzen angepasst werden, um den gewünschten Grad an Antikoagulation zu erzielen (siehe Abschnitte 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-Konzentrationen in Serum und Harn beeinflussen wahrscheinlich bestimmte Labortests. Aufgrund der hohen Konzentrationen von Amoxicillin im Harn kommt es mit chemischen Methoden häufig zu falsch positiven Ergebnissen.

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

Das Vorliegen von Amoxicillin kann Test-ergebnisse für Estriol bei Schwangeren verfälschen.

Amoxicillin Aristo Tabletten enthalten Aspartam

Enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

Amoxicillin Aristo Tabletten enthalten Benzylalkohol

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit.

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

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

Tetracycline

Tetracycline und andere bakteriostatische Arzneimittel können die bakterizide Wirkung von Amoxicillin beeinträchtigen.

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 gleichzeitige Anwendung notwendig ist, sollten zu Beginn und nach Ende der Behandlung mit Amoxicillin die Prothrombinzeit oder der INR-Wert sorgfältig überwacht werden. Zusätzlich können Dosisanpassungen bei 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Begrenzte Da-

ten beim Menschen zur Anwendung von Amoxicillin während der Schwangerschaft weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko von angeborenen Fehlbildungen 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, sodass eventuell abgestillt werden muss. Amoxicillin sollte während der Stillzeit nur nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Amoxicillin auf die Fertilität beim Menschen vor. In tiexperimentellen Studien zur Reproduktion 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 ($\geq 1/10$); 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)

Siehe Tabelle auf Seite 4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Mukokutane Candidose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Reversible Leukopenie (einschließlich schwerer Neutropenie oder Agranulozytose), reversible Thrombozytopenie und hämolytische Anämie. Verlängerung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Schwere allergische Reaktionen, einschließlich angioneurotisches Ödem, Anaphylaxie, Serumkrankheit und Hypersensitivitätsvaskulitis (siehe Abschnitt 4.4).
Nicht bekannt	Jarisch-Herxheimer-Reaktion (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Daten aus klinischen Studien</i>	
Sehr selten	Hyperkinesie, Schwindel und Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Daten nach Markteinführung</i>	
Nicht bekannt	Aseptische Meningitis
Herzerkrankungen	
<i>Daten nach Markteinführung</i>	
Nicht bekannt	Kounis-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Daten aus klinischen Studien</i>	
*Häufig	Durchfall und Übelkeit
*Gelegentlich	Erbrechen
<i>Daten nach Markteinführung</i>	
Sehr selten	Antibiotika-assoziierte Kolitis (einschließlich pseudomembranöser Kolitis und hämorrhagischer Kolitis, siehe Abschnitt 4.4). Schwarze Haarzunge Oberflächliche Zahnverfärbung*
Nicht bekannt	Arzneimittelbedingtes Enterokolitisyndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Hepatitis und cholestatischer Ikterus. Ein moderater Anstieg von AST und/oder ALT.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
<i>Daten aus klinischen Studien</i>	
*Häufig	Hautausschlag
*Gelegentlich	Urtikaria und Pruritus
<i>Daten nach Markteinführung</i>	
Sehr selten	Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, bullöse und exfoliative Dermatitis und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) (siehe Abschnitt 4.4) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).
Nicht bekannt	Lineare IgA-Erkrankung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
<i>Daten aus klinischen Studien</i>	
Sehr selten	Interstitielle Nephritis
<i>Daten nach Markteinführung</i>	
Nicht bekannt	Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)

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

* Von oberflächlichen Zahnverfärbungen wurde bei Kindern berichtet. Gute Mundhygiene kann helfen, die Zahnverfärbungen zu verhindern, da sie normalerweise durch Bürsten entfernt werden können.

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. 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: Penicilline mit erweitertem Spektrum
ATC-Code: J01CA04

Wirkmechanismus

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (Betalaktam-Antibiotikum), das eines oder

mehrere 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 der Zelle führt.

Amoxicillin kann durch Betalaktamasen, die von resistenten Bakterien gebildet werden, abgebaut werden, sodass 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 wichtigste Kenngröße für die Wirksamkeit von Amoxicillin.

Resistenzmechanismen

Die zwei wichtigsten Resistenzmechanismen gegenüber Amoxicillin sind:

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

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

Siehe Tabelle unten

Die Prävalenz von Resistenzen kann für einzelne Spezies geografisch 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.

Üblicherweise empfindliche Erreger
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<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
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<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>

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Koagulase-negative Staphylokokken
<i>Staphylococcus aureus</i> [‡]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Viridans Gruppe Streptokokken
Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Clostridium</i> spp.
Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Fusobacterium</i> spp.
Andere Mikroorganismen
<i>Borrelia burgdorferi</i>
Von Natur aus resistente Organismen [†]
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i> [†]
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter</i> spp. [^]
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas</i> spp.
Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp. (einige Stämme von <i>Bacteroides fragilis</i> sind resistent).
Andere Mikroorganismen
<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 der Einnahme schnell und gut resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Amoxicillin liegt nach der 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 auf Seite 6

Im Bereich zwischen 250 bis 3000 mg verläuft die Bioverfügbarkeit proportional zur Dosis linear (gemessen als C_{max} und AUC). Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst die Resorption nicht.

Grenzwerte

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

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

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)

C _{max}	T _{max} *	AUC _(0–24 h)	T _{1/2}
(µg/ml)	(h)	(µg · h/ml)	(h)
3,3 ± 1,12	1,5 (1,0–2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56

* Median (Bereich)

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 von Arzneimittel-basiertem Material. 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 in einem Ausmaß von bis zu 10 bis 25 % der Initialdosis im Urin ausgeschieden.

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 einer Einzeldosis von 250 mg oder 500 mg Amoxicillin unverändert im Urin ausgeschieden. Unterschiedliche Studien zeigten, dass über einen Zeitraum von 24 Stunden 50 bis 85 % des Amoxicillins über den Urin ausgeschieden werden.

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

Alter

Die Eliminationshalbwertszeit von Amoxicillin ist bei Kindern im Alter von etwa 3 Monaten bis 2 Jahren ähnlich wie die bei älteren Kindern und Erwachsenen. Bei sehr jungen Kindern (einschließlich Frühgeborener) sollte der Abstand der Verabreichungen in der ersten Lebenswoche eine zweimal tägliche Gabe nicht überschreiten, da der Eliminationsweg über die Nieren noch nicht vollständig ausgebildet ist. Da bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion höher ist, ist bei der Wahl der Dosis Vorsicht geboten und eine Überwachung der Nierenfunktion kann ratsam sein.

Geschlecht

Nach Oraler Gabe von Amoxicillin an 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 zur Abnahme der Nierenfunktion ab (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Dosierung mit Vorsicht erfolgen und die Leberfunktion in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten 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

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b)
 Mikrokristalline Cellulose (E 460)
 Crospovidon (Typ A) (E 1202)
 Aspartam (E 951)
 Erdbeer-Aroma
 (enthält: Maismaltodextrin, Triethylcitrat [E 1505], Aromastoffe, Propylenglycol und Benzylalkohol)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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

Die Tabletten sind in Blisterpackungen aus PVC/PVDC/Aluminium oder PVC/TE/PVDC/Aluminium verpackt.

Amoxicillin Aristo 500 mg Tabletten

Das Arzneimittel ist in Packungen mit 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 100 und 1 000 Tabletten erhältlich.

Amoxicillin Aristo 750 mg Tabletten

Das Arzneimittel ist in Packungen mit 4, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 100 und 1 000 Tabletten erhältlich.

Amoxicillin Aristo 1 000 mg Tabletten

Das Arzneimittel ist in Packungen mit 3, 6, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 100 und 1 000 Tabletten erhältlich.

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

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Amoxicillin Aristo 500 mg Tabletten:
 2203698.00.00

Amoxicillin Aristo 750 mg Tabletten:
 2203699.00.00

Amoxicillin Aristo 1 000 mg Tabletten:
 2203700.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

12. Januar 2021

10. STAND DER INFORMATION

02/2023

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> ^o
<i>Staphylococcus aureus</i> (Penicillin-sensibel)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (inkl. Penicillin-intermediärer Stämme)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ^{o^}
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Helicobacter pylori</i> ^o
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ^o
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 Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
- ^ Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin