

Amoxi-CT Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Amoxi-CT 500 mg Filmtabletten
Amoxi-CT 750 mg Filmtabletten
Amoxi-CT 1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Amoxi-CT 500 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 574 mg Amoxicillin-Trihydrat, entsprechend 500 mg Amoxicillin.

Amoxi-CT 750 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 861 mg Amoxicillin-Trihydrat, entsprechend 750 mg Amoxicillin.

Amoxi-CT 1000 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 1148 mg Amoxicillin-Trihydrat, entsprechend 1.000 mg Amoxicillin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von akuten und chronischen Infektionen unterschiedlicher Lokalisation und Intensität, die durch Beta-Laktamase-negative, Amoxicillin-empfindliche (bzw. Ampicillin-empfindliche), Gram-positive und Gram-negative Krankheitserreger verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind.

Infektionen

- des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs
 - Otitis media
 - Sinusitis
 - Tonsillitis
 - Pharyngitis
- der oberen und unteren Atemwege
- der Nieren und der ableitenden Harnwege
- der Geschlechtsorgane (einschließlich Gonorrhoe)
- der Gallenwege
- des Magen-Darm-Trakts (einschließlich der gesicherten *Helicobacter pylori*-Infektion in Form einer Tripel-Therapie)
- der Haut und der Weichteile
- Endokarditisprophylaxe
- Typhus abdominalis (einschließlich der Sanierung von Dauerausscheidern) immer dann, wenn Fluorochinolone nicht anwendbar sind
- Listeriose
- 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 **Amoxi-CT** zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Höhe der Dosis von Amoxicillin ist abhängig von Alter, Gewicht und Nierenfunktion 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 Jahre)

Bei oraler Anwendung erhalten Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 40 kg Körpergewicht 1.500–3.000 mg Amoxicillin/Tag in 3–4 Einzeldosen. Eine Aufteilung der gesamten Tagesdosis in 2 Einzelgaben (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 4.000–6.000 mg Amoxicillin/Tag möglich.

Kinder bis 40 kg Körpergewicht (bis ca. 12 Jahre)

Kinder bis 40 kg Körpergewicht erhalten 50–100 mg (Tageshöchstosis 2.000 mg) Amoxicillin/kg Körpergewicht/Tag in 3–4 Einzelgaben. Feste Arzneizubereitungen, die unzerkaut geschluckt werden müssen, wie z.B. Tabletten, sind für Kinder unter 6 Jahren ungeeignet.

Hierfür sind andere geeignete Darreichungsformen anzuwenden.

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

Besondere Dosierungen

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

Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 40 kg Körpergewicht (ab ca. 12 Jahre) erhalten 2-mal 1.000 mg Amoxicillin/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 Jahre)

erhalten 50 mg Amoxicillin/kg Körpergewicht/Tag (Tageshöchstosis 2.000 mg Amoxicillin) aufgeteilt in 2 Einzelgaben (alle 12 Stunden) für einen Zeitraum von 7 Tagen. Die Behandlung ist in Kombination mit einem weiteren Antibiotikum (in der Regel 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 3.000 mg Amoxicillin möglich.

Bei unkomplizierter Gonorrhoe hat sich die einmalige Verabreichung von 3.000 mg Am-

oxicillin ggf. zusammen mit Probenecid bewährt.

Endokarditisprophylaxe

Erwachsene, Jugendliche und Kinder über 40 kg Körpergewicht (ab ca. 12 Jahre) sollten zur Endokarditisprophylaxe in Abhängigkeit vom Körpergewicht und vom Endokarditisrisiko 1 Stunde vor dem Eingriff 2.000–3.000 mg Amoxicillin einnehmen.

Bei besonders hohem Endokarditisrisiko sollten 6 Stunden nach dem Eingriff zusätzlich 3.000 mg Amoxicillin oral verabreicht werden.

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

ist die parenterale Gabe von 2.000 mg Amoxicillin 1 Stunde vor dem Eingriff, gefolgt von 1.000 mg Amoxicillin nach 6 Stunden, ggf. jeweils in Kombination mit einem weiteren Antibiotikum (z. B. 1,5 mg/kg Gentamicin i. v.) möglich.

Kinder unter 40 kg Körpergewicht (bis ca. 12 Jahre)

erhalten zur Endokarditisprophylaxe 1 Stunde vor dem Eingriff oral 50 mg/kg Körpergewicht (maximal 2.000 mg) Amoxicillin.

Bei besonders hohem Endokarditisrisiko sollten zusätzlich 6 Stunden nach dem Eingriff oral 15 mg/kg (maximal 1.000 mg) Amoxicillin verabreicht werden.

Bei hospitalisierten Kindern bis 40 kg Körpergewicht (bis ca. 12 Jahre)

wird die parenterale Gabe von 25 mg/kg Körpergewicht (maximal 2.000 mg) Amoxicillin 1 Stunde vor dem Eingriff, gefolgt von 15 mg/kg (maximal 1.000 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 Einzeldosen zu empfehlen, da mit einer Kumulation von Amoxicillin gerechnet werden muss. Bei einer Kreatinin-Clearance von 20–30 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

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 Jahre) 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

Amoxi-CT Filmtabletten

der Mahlzeiten beeinträchtigt die Wirksamkeit von Amoxicillin nicht.

Hinweis:

Amoxicillin besitzt einen wirkstoffspezifischen Eigengeruch, der unterschiedlich stark in Erscheinung treten kann und keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hat.

Amoxicillin-Präparate 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 Krankheitsercheinungen (siehe Abschnitt 4.2).

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

4.3 Gegenanzeigen

Bei Überempfindlichkeit gegen Amoxicillin, Penicillin oder einen der sonstigen Bestandteile dürfen diese Arzneimittel wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks nicht angewendet werden.

Schwere allergische Sofortreaktion (z. B. Anaphylaxie) gegen ein anderes Betalaktam-Antibiotikum (z. B. einem Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam) in der Krankheitsgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anaphylaktischen Reaktionen

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. Bei Auftreten anaphylaktischen Reaktionen muss die Behandlung mit Amoxicillin sofort abgebrochen werden und die üblichen Sofortmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Allergische Diathese

Eine Kreuzallergie mit anderen Beta-Laktam-Antibiotika (u. a. Cephalosporine) kann bestehen.

Zwischen Pilzen und Penicillin kann Antigen-gemeinschaft bestehen, so dass bei vorbestehender Mykose auch nach erstmaliger Penicillin-Gabe allergische Reaktionen auftreten können.

Mit besonderer Vorsicht sollten diese Arzneimittel bei Personen angewandt werden,

die in ihrer Vorgeschichte an ausgeprägten Allergien oder an Asthma litten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

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 Blasen-katheter 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).

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

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).

Infektiöse Mononukleose, chronische lymphatische Leukämie

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.

Zahnverfärbung

Zahnverfärbungen bei Kindern kann durch intensive Mundhygiene wie z. B. regelmäßiges Zähneputzen während der Behandlung vorgebeugt werden.

Pseudomembranöse Kolitis

Bei fast allen Antibiotika wurde über Fälle von Antibiotika-assoziierte 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 eine Antibiotika-assoziierte Kolitis auftreten, muss Amoxicillin sofort abgesetzt, ein Arzt aufgesucht und eine angemessene Behandlung begonnen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind in diesem Fall kontraindiziert.

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

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.

Methotrexat

Penicilline können die Ausscheidung von Methotrexat verringern und damit eine mögliche Erhöhung der Toxizität verursachen.

Probenecid

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

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 Amoxicillin-Therapie ist eine Resorptionserhöhung von gleichzeitig verabreichtem Digoxin möglich.

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).

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

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

Nicht-enzymatische 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 Estradiol und seinen Konjugaten diagnostiziert. Dieser Effekt ist ggf. auch bei Amoxicillin möglich.

Amoxi-CT Filmtabletten

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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
				Mukokutane Candidiasis	Superinfektionen und Kolonisation mit resistenten Bakterien oder Pilzen bei langfristiger und/oder wiederholter Anwendung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
	Eosinophilie			Reversible Leukopenie (einschl. schwere Neutropenie oder Agranulozytose), reversible Thrombozytopenie, hämolytische Anämie. Verlängerung der Blutungsdauer und Prothrombinzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).	Thrombozytopenische Purpura, Anämie, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems					
					Herxheimerreaktion bei Therapie von Typhus, Lues oder Leptospirose.
Psychiatrische Erkrankungen					
			Erregung, Angst, Schlaflosigkeit, Verwirrung, Verhaltensänderung, Benommenheit		
Erkrankungen des Nervensystems					
			Dysästhesie	Hyperkinesie, Schwindelgefühl. Konvulsionen (siehe Abschnitt 4.4). Metabolische Enzephalopathie (nach hohen Dosen von β-Laktamantibiotika, v.a. bei Niereninsuffizienz)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Dosisabhängig Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, weiche Stühle, Diarrhö.		Brechreiz		Schwarze Haarzunge	Appetitlosigkeit, Magendruck, Glossitis, Antibiotika-assoziierte Colitis (einschl. pseudo-membranöse Colitis und hämorrhagische Colitis). Oberflächliche Veränderungen der Zahnfärbung (v.a. nach Gebrauch der Suspension). Stomatitis, Geschmacksstörungen.
Leber- und Gallenerkrankungen					
				Hepatitis und Cholestaseikterus. Mäßiger Anstieg der AST- und/oder ALT-Spiegel (Bedeutung ist unklar). Vorübergehender Anstieg von Laktat-Dehydrogenasen und alkalischen Phosphatasen.	Leberfunktionsstörungen

Amoxi-CT Filmtabletten

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)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	Allergische Hautreaktionen wie Exantheme, Juckreiz, Urtikaria. Hautausschläge (in Form von makulopapulösem oder morbilliformem Exanthem) und Hautrötungen				Anaphylaktische Reaktionen einschließl. Angio-neurotische Ödeme, anaphylaktischer Schock, Serumkrankheit, allergische Vaskulitis oder Nephritis. Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, bullöse und exfoliative Dermatitis sowie akute generalisierte exanthematöse Pustulosis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
				Interstitielle Nephritis, Nierenversagen, Kristallurie. Nierenfunktionsstörungen mit Erhöhung der BUN- und Kreatinin-Konzentration im Serum.	

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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/Fötus 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).

Amoxicillin geht in die Muttermilch über. Beim gestillten Säugling können deshalb Durchfälle und Sprossspilzbesiedelung der Schleimhäute auftreten, so dass unter Umständen abgestellt 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 Fahr-

zeugen 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 Seite 3)

Eine Kohortenstudie mit 576 neunjährigen Kindern ergab, dass die Verabreichung von Amoxicillin im Alter von 0–9 Monaten das Risiko für Fluorosis der definitiven maxillären Schneidezähne signifikant erhöht. Die Fluorosis kann sich als weiße Streifung, kosmetisch störende Verfärbung, Schmelzeindeclungen und sogar als Zahndeformation manifestieren.

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 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).

Therapie einer Überdosierung

Bei Überdosierung gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung besteht aus symptomatischen Maßnahmen. Gastrointestinale Symptome können unter Beachtung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts symptomatisch behandelt werden. Amoxicillin kann durch Hämodialyse eliminiert werden. Beim Auftreten von Krämpfen empfiehlt sich die Sedierung mit Diazepam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches, nicht Betalaktamase-festes Aminopenicillin.

ATC-Code:
J01CA04

Wirkungsweise

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.

Amoxi-CT Filmtabletten

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	> 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	– ¹⁾	– ¹⁾
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 8 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppe A, B, C, G) ²⁾	– ²⁾	– ²⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²⁾	– ²⁾	– ²⁾
Andere Streptokokken	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	– ¹⁾	– ¹⁾
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ³⁾	– ³⁾	– ³⁾
<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

¹⁾ Für *Staphylococcus* spp. und *Moraxella catarrhalis* wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

²⁾ Für *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G) und *Streptococcus pneumoniae* wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

³⁾ Für *Neisseria gonorrhoeae* wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.

* Basieren hauptsächlich auf der Serum-pharmakokinetik

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 2011):

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus faecalis

Listeria monocytogenes^o

Staphylococcus aureus (Penicillin-sensibel)

Streptococcus pneumoniae (inkl. Penicillin-intermediärer Stämme)

Streptococcus pyogenes

Streptokokken der „Viridans“-Gruppe^{^o}

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Helicobacter pylori^o

Anaerobe Mikroorganismen

Fusobacterium nucleatum^o

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus faecium⁺

Staphylococcus aureus⁺

Staphylococcus epidermidis⁺

Staphylococcus haemolyticus⁺

Staphylococcus hominis⁺

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Campylobacter jejuni^{oo}

Escherichia coli⁺

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis⁺

Neisseria gonorrhoeae^{oo}

<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 pneumoniae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp.
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.

^o 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.

^{oo} Keine aktuellen Daten vorhanden; in Studien (älter als 5 Jahre) wird der Anteil resistenter Stämme mit ≥ 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 3.000 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. 1.000 mg wurden Serumspitzenkonzentrationen von 62,5 mg/l bzw. von 142,7 mg/l gemessen.

Verteilung

Amoxicillin ist gut gewebebegänglich, 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

Amoxi-CT Filmtabletten

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 250–370 ml/min. Die Serumhalbwertszeit beträgt bei Nierengesunden etwa 1 Stunde (0,9–1,2 h), bei einer Kreatinin-Clearance von 10–30 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 Potenzial 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

Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur), Povidon K25, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Talkum, Titandioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Filmtabletten
Packung mit 20 Filmtabletten
Packung mit 30 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Amoxi-CT 500 mg Filmtabletten
6737.00.00

Amoxi-CT 750 mg Filmtabletten
6737.01.00

Amoxi-CT 1000 mg Filmtabletten
6737.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
5. August 1985

Datum der Verlängerung der Zulassung:
27.09.2006

10. STAND DER INFORMATION

November 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben zur Bioverfügbarkeit von Amoxi-CT 500 mg/750 mg/1000 mg Filmtabletten

● Amoxi-CT 500/750 mg Filmtabletten

Für **Amoxi-CT 500 mg Filmtabletten** wurde keine aktuelle Bioverfügbarkeitsuntersuchung durchgeführt. Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung von **Amoxi-CT 750 mg Filmtabletten** dokumentiert. Es darf hier gemäß CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamen Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

Für **Amoxi-CT 750 mg Filmtabletten** wurde im Jahr 1997 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 20 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter (arithmetische Mittelwerte) von Amoxicillin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Amoxi-CT 750 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Amoxi-CT 750 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [µg/ml]	10,78 ± 3,11	10,28 ± 3,26
t_{max} [h]	1,65 ± 0,44	1,68 ± 0,69
$AUC_{0-\infty}$ [h × µg/ml]	35,29 ± 7,67	32,81 ± 7,39

Die geometrischen Mittelwerte von C_{max} betragen für

Amoxi-CT 750 mg Filmtabletten	1,59 µg/ml
Referenzpräparat	1,55 µg/ml

Die geometrischen Mittelwerte von $AUC_{0-\infty}$ betragen für

Amoxi-CT 750 mg Filmtabletten	34,41 h × µg/ml
Referenzpräparat	32,08 h × µg/ml

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Amoxi-CT 750 mg Filmtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 107,6 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s.o.). Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC , C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

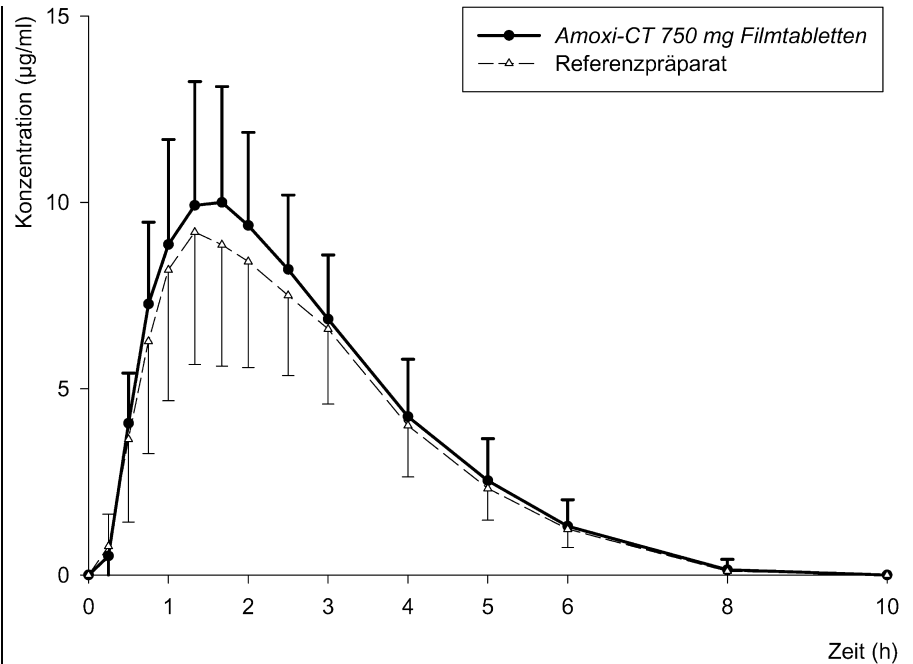


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Amoxicillin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Amoxi-CT 750 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat.

Zusätzliche Angaben zur Bioverfügbarkeit von Amoxi-CT 500 mg/750 mg/1000 mg Filmtabletten

● Amoxi-CT 1000 mg Filmtabletten

Für **Amoxi-CT 1000 mg Filmtabletten** wurde im Jahr 1997 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 22 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter (arithmetische Mittelwerte) von Amoxicillin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Amoxi-CT 1000 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Amoxi-CT 1000 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [µg/ml]	14,93 ± 3,80	14,96 ± 3,81
t_{\max} [h]	1,53 ± 0,44	1,41 ± 0,33
$AUC_{0-\infty}$ [h × µg/ml]	44,85 ± 10,21	45,45 ± 11,92

Die geometrischen Mittelwerte von C_{\max} betragen für

Amoxi-CT 1000 mg Filmtabletten	14,46 µg/ml
Referenzpräparat	14,48 µg/ml

Die geometrischen Mittelwerte von $AUC_{0-\infty}$ betragen für

Amoxi-CT 1000 mg Filmtabletten	43,79 h × µg/ml
Referenzpräparat	43,85 h × µg/ml

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

$AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Amoxi-CT 1000 mg Filmtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 98,67 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.). Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC , C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

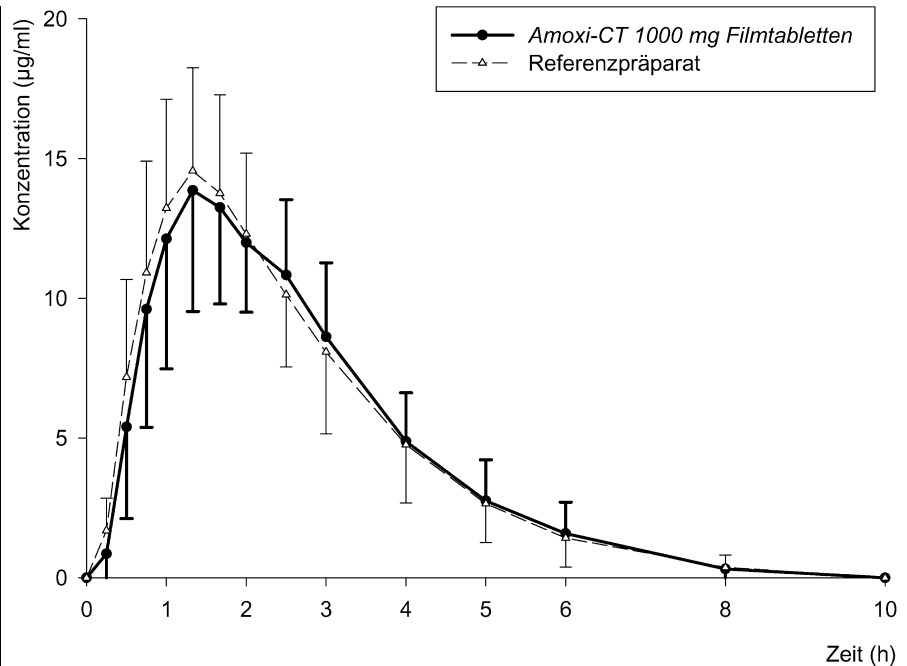


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Amoxicillin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Amoxi-CT 1000 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat.