

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amoxicillin MIP 500 mg Tabletten  
Amoxicillin MIP 750 mg Tabletten  
Amoxicillin MIP 1000 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält Amoxicillin-Trihydrat entsprechend 500 mg Amoxicillin.  
1 Tablette enthält Amoxicillin-Trihydrat entsprechend 750 mg Amoxicillin.  
1 Tablette enthält Amoxicillin-Trihydrat entsprechend 1000 mg Amoxicillin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

500 mg: länglich, ca. 19,0 x 7,6 mm

750 mg: länglich, ca. 22,4 x 11,6 mm

1000 mg: länglich, ca. 24,0 x 12,0 mm

Weißer oder fast weißer Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Amoxicillin ist angezeigt zur Behandlung der folgenden bakteriellen Infektionen, die durch Amoxicillin-empfindliche gram-positive und gram-negative Bakterien verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1):

- akute Otitis media
- akute Sinusitis (adäquat diagnostiziert)
- dokumentierte, durch beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A hervorgerufene Tonsillitis
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis
- ambulant erworbene Pneumonie
- Zystitis
- frühes lokales Stadium der Lyme-Borreliose mit Erythema migrans (1. Stadium)
- *Helicobacter pylori* Eradikation: in geeigneter Kombination mit einem anderen antibakteriellen Wirkstoff und einem geeigneten Ulcus-heilenden Wirkstoff bei erwachsenen Patienten mit *H. pylori* assoziierten peptischen Ulcera.

Amoxicillin ist angezeigt zur Prophylaxe der folgenden bakteriellen Infektionen:

- Endokarditis in Verbindung mit Eingriffen wie z. B. Zahnextraktion, bei Patienten mit Risiko für die Entwicklung bakterieller Endokarditis

Die amtlichen Richtlinien zur angemessenen Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen sollten berücksichtigt werden.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Für Kinder unter 12 Jahren sind andere, besser geeignete, Amoxicillin-Formulierungen erhältlich.

Die Dosierung von Amoxicillin ist abhängig von Alter, Körpergewicht und Nierenfunktion des Patienten, von der Schwere und Lokalisierung der Infektion und von dem vermuteten oder identi-

fizierten Krankheitserreger. PK/PD-Daten deuten darauf hin, dass eine 3-mal tägliche Gabe besser wirksam ist. Deshalb wird eine 2-mal tägliche Gabe nur im höheren Dosierungsbereich empfohlen.

## Behandlung von Infektionen

### Erwachsene und Jugendliche (> 40 kg Körpergewicht)

Die übliche Dosis liegt zwischen 750 mg und 3 g Amoxicillin täglich in zwei bis drei Einzelgaben.

#### *Spezielle Dosierungsempfehlung (Erwachsene und Jugendliche (> 40 kg Körpergewicht)):*

Tonsillitis: zweimal täglich 1 g.

Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis bei Erwachsenen: zweimal täglich 1 g.

Ambulant erworbene Pneumonie: dreimal täglich 1 g (d. h. alle 8 Stunden).

Frühe Formen der Lyme-Borreliose (isoliertes Erythema migrans): dreimal täglich 500 mg bis 1 g, über 14 - 21 Tage.

Eradikation von *Helicobacter pylori*: zweimal täglich 1 g Amoxicillin, in Kombination mit zweimal täglich 500 mg Clarithromycin und zweimal täglich 20 mg Omeprazol oder 30 mg Lansoprazol für 7 - 14 Tage. Bei Populationen mit mehr als 20 % Clarithromycin-Resistenz sollte ein alternatives Behandlungsschema in Betracht gezogen werden.

Endokarditis-Prophylaxe: eine Stunde vor dem operativen Eingriff werden 2 - 3 g Amoxicillin oral verabreicht. Für weitere Details und eine Beschreibung von Risikopatienten sollten lokale amtliche Richtlinien zur Vorbeugung von Endokarditis herangezogen werden.

### Kinder bis 40 kg Körpergewicht (unter etwa 12 Jahren)

Die Tagesdosis für Kinder beträgt 40 - 90mg/kg/Tag verteilt auf 2 bis 3 Einzeldosen\* (höchstens 3 g/Tag), abhängig von der Indikation, dem Schweregrad der Erkrankung und der Empfindlichkeit des Erregers (siehe auch untenstehend spezielle Dosierungsempfehlungen sowie die Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

\* PK/PD-Daten deuten darauf hin, dass eine 3-mal tägliche Gabe besser wirksam ist. Deshalb wird eine 2-mal tägliche Gabe nur im höheren Dosierungsbereich empfohlen.

Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg sollten die übliche Erwachsenenendosis erhalten.

#### *Spezielle Dosierungsempfehlung (Kinder bis zu 40 kg Körpergewicht (unter etwa 12 Jahren)):*

Tonsillitis: 50 mg/kg/Tag in zwei Einzelgaben.

Akute Otitis media: In Regionen mit hoher Prävalenz von Pneumokokken mit reduzierter Penicillin-Empfindlichkeit sollte die Dosierung gemäß nationaler/lokaler Empfehlungen erfolgen.

Frühe Formen der Lyme-Borreliose (isoliertes Erythema migrans): 50 mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben für eine Dauer von 14 - 21 Tagen.

Endokarditis-Prophylaxe: eine Stunde vor dem operativen Eingriff 50 mg Amoxicillin/kg Körpergewicht als Einzeldosis. Für weitere Details und eine Beschreibung von Risikopatienten sollten lokale amtliche Richtlinien zur Vorbeugung von Endokarditis herangezogen werden.

### Ältere Patienten

Dosierung entspricht der für Erwachsene, sofern keine Nierenfunktionsstörung vorliegt.

### Dosierung bei Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Dosis reduziert werden. Bei Patienten mit einer renalen Clearance von weniger als 30 ml/min wird eine Vergrößerung des Dosierungsintervalls oder eine Verringerung der nachfolgenden Dosen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Kurzzeitbehandlungen mit einer Einzeldosis von 3 g können im Fall von Nierenversagen nicht erfolgen.

#### Nierenfunktionsstörung (jedes Alter):

Creatinin-Clearance [ml/min]	Dosierung	Zeitintervall zwischen Medikamentengabe
> 30	übliche Dosierung	Keine Anpassung notwendig.
10 - 30	übliche Dosierung	12 h (entspricht 2/3 der Dosis)
< 10	übliche Dosierung	24 h (entspricht 1/3 der Dosis)

Im Fall von Hämodialyse: 500 mg sollten nach Beendigung des Eingriffs verabreicht werden.

#### Dosierung bei Leberfunktionsstörung

Solange die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist, ist keine Dosisreduktion notwendig.

#### **Dauer der Therapie**

Allgemein sollte die Therapie noch 2 bis 3 Tage nach Abklingen der Symptome weitergeführt werden. Bei Infektionen durch beta-hämolytische Streptokokken sollte die Therapiedauer 10 Tage betragen, um eine Eradikation des Organismus zu erreichen.

#### **Art der Anwendung**

Die Präparate werden oral verabreicht.

Die Tabletten können zum Trinken in Wasser aufgelöst oder direkt mit einer ausreichenden Menge Wasser eingenommen werden. Zur Anpassung der gewünschten Dosis oder zur Erleichterung des Schluckens können die Tabletten durchgebrochen werden.

Die Absorption von Amoxicillin wird durch Nahrungsaufnahme nicht verringert.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Penicilline oder einen der sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Vor Beginn der Therapie mit Amoxicillin sollten sorgfältige Recherchen bezüglich vorhergehender Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen oder anderen Beta-Lactam-Wirkstoffen vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Die Möglichkeit von Kreuzallergien (10 % - 15 %) mit Cephalosporinen sollte in Betracht gezogen werden.

Es gibt Berichte über schwere und mitunter tödliche Überempfindlichkeits- (anaphylaktische-) Reaktionen bei Patienten unter Penicillin-Therapie. Diese Reaktionen treten wahrscheinlicher bei Personen mit einer Vorgeschichte von Überempfindlichkeit gegenüber Penicillin sowie bei atopischen Personen auf. Kommt es zu einer allergischen Reaktion, muss die Amoxicillin-Therapie abgebrochen und eine geeignete alternative Therapie eingesetzt werden.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder denen, die hohe Dosen erhalten, können Krämpfe auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Verdacht auf infektiöse Mononukleose sollte Amoxicillin vermieden werden, da das Auftreten eines morbilliformen Exanthems mit der Anwendung von Amoxicillin in Verbindung gebracht wird.

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

Eine längere Anwendung kann gelegentlich ein übermäßiges Wachstum unempfindlicher Organismen zur Folge haben.

Die Behandlung von Harnwegsinfektionen könnte wegen sehr hohen Resistenzraten bei *Escherichia coli*, die für Amoxicillin in einigen europäischen Ländern berichtet wurde, problematisch sein (siehe Abschnitt 5.1).

Das Auftreten eines fieberhaft generalisierten Erythems in Verbindung mit Pusteln zu Behandlungsbeginn kann ein Symptom akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP) sein (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktion erfordert das Absetzen von Amoxicillin und jede weitere Verabreichung von Amoxicillin ist kontraindiziert.

Eine Antibiotika-assoziierte Kolitis wurde bei fast allen antibakteriellen Wirkstoffen berichtet und schwankt in der Schwere von leicht bis lebensbedrohlich (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten mit Durchfall während oder nach der Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen. Sollte eine Antibiotika-assoziierte Kolitis auftreten, sollte Amoxicillin sofort abgesetzt, ein Arzt konsultiert und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Antiperistaltische Arzneimittel sind in dieser Situation kontraindiziert.

Eine regelmäßige Untersuchung der Funktionen des Organsystems einschließlich der Nieren-, Leber- und hämatopoetischen Funktion sind während einer verlängerten Therapie ratsam.

Es gibt seltene Berichte über eine verlängerte Prothrombinzeit bei Patienten, die Amoxicillin erhalten. Werden gleichzeitig Antikoagulanzen verschrieben, sollte eine adäquate Kontrolle unternommen werden. Anpassungen in der Dosis von oralen Antikoagulanzen können notwendig sein, um den gewünschten Grad der Gerinnungshemmung aufrecht zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollte die Dosis gemäß dem Grad der Beeinträchtigung angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde sehr selten Kristallurie beobachtet, vorwiegend bei parenteraler Therapie. Während der Verabreichung hoher Dosen Amoxicillin ist es ratsam, eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme und Harnausscheidung beizubehalten, um die Möglichkeit einer Amoxicillin-Kristallurie zu verringern. Bei Patienten mit Blasenkatheter sollte die Durchgängigkeit regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.9).

Während der Behandlung mit Amoxicillin sollten jedes Mal, wenn das Vorhandensein von Glucose im Urin getestet wird, enzymatische Glucose-Oxidase-Methoden angewendet werden, da es bei nicht-enzymatischen Methoden zu falsch-positiven Befunden kommen kann.

Bei Früh- und Neugeborenen sollten Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden: Die Nieren- und Leberfunktion als auch die hämatologischen Parameter sollten überwacht werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### **Allopurinol**

Die gleichzeitige Verabreichung von Allopurinol kann das Auftreten allergischer Hautreaktionen begünstigen und wird deshalb nicht empfohlen.

##### **Digoxin**

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Amoxicillin kann die Absorption von Digoxin erhöht sein. Eine Dosisanpassung von Digoxin kann notwendig sein.

##### **Antikoagulanzen**

Die gleichzeitige Verabreichung von Amoxicillin und Antikoagulanzen aus der Cumarin-Klasse kann die Blutungsdauer verlängern. Eine Dosisanpassung der Antikoagulanzen kann notwendig sein.

##### **Probenecid**

Durch die Hemmung der renalen Ausscheidung von Amoxicillin führt die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid zu erhöhten Amoxicillin-Konzentrationen im Serum.

##### **Methotrexat**

Es gibt Berichte über eine Wechselwirkung zwischen Amoxicillin und Methotrexat, die zu einer Methotrexat-Toxizität führt. Der Methotrexat-Serumspiegel sollte bei Patienten, die gleichzeitig Amoxicillin und Methotrexat einnehmen, genau kontrolliert werden. Amoxicillin reduziert die renale

Clearance von Methotrexat, wahrscheinlich durch kompetitive Hemmung des tubulären Sekretionssystems.

### **Orale hormonelle Kontrazeptiva**

Die Verabreichung von Amoxicillin kann den Plasmagehalt von Östrogenen und Progesteron vorübergehend verringern und die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva einschränken. Daher wird die zusätzliche Anwendung von nicht-hormonellen Kontrazeptiva empfohlen.

### **Einfluss auf labordiagnostische Tests**

- Es wird empfohlen, zur Überprüfung des Glukose-Gehalts im Urin während einer Amoxicillin-Therapie, enzymatische Glukose-Oxidase-Methoden anzuwenden. Aufgrund der hohen Amoxicillin-Konzentrationen im Urin, ergeben chemische Methoden häufig falsche positive Werte.
- Hohe Amoxicillin-Dosen können die Ergebnisse der Bestimmung des Serum-Glukose-Spiegels reduzieren.
- Amoxicillin kann bei Verwendung kolorimetrischer Methoden die Proteinbestimmung beeinträchtigen.
- Amoxicillin kann bei schwangeren Frauen den Estriol-Gehalt im Urin verringern.

### **Sonstige Wechselwirkungen:**

- Forcierte Diurese führt durch erhöhte Elimination zu einer Verringerung der Blutkonzentration von Amoxicillin.

## **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Amoxicillin passiert die Plazenta und die fetalen Plasmakonzentrationen betragen etwa 25 - 30 % der mütterlichen Plasmakonzentrationen.

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren lassen nicht auf Nebenwirkungen von Amoxicillin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen schließen. Bis heute sind keine weiteren relevanten epidemiologischen Daten verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung.

Vorsicht ist jedoch bei der Verschreibung an schwangere Frauen geboten.

Amoxicillin geht in die Muttermilch über (etwa 10 % der entsprechenden Serumkonzentration), was in seltenen Fällen zu Durchfall und/oder Pilzbefall der Schleimhaut des Kindes führen kann. Die mögliche Sensibilisierung des Kindes gegen  $\beta$ -Lactam-Arzneimittel sollte ebenfalls beachtet werden.

Treten bei dem Neugeborenen gastrointestinale Störungen auf (Diarrhoe, Candidose oder Hautausschlag), muss das Stillen beendet werden.

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen festgestellt.

## **4.8 Nebenwirkungen**

Sehr häufig	( $\geq 1/10$ )
Häufig	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Gelegentlich	( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )
Selten	( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )
Sehr selten	( $< 1/10.000$ )
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten während der Therapie mit Amoxicillin auftretenden unerwünschten Wirkungen sind gastrointestinal, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe oder Störungen des Haut- und Unterhaut-Zellgewebes wie z. B. Exantheme, Pruritus und Urtikaria. Das unmittelbare Auftreten von Urtikaria weist auf eine allergische Reaktion gegen Amoxicillin hin und daher sollte die Therapie abgesetzt werden.

## b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			
	Superinfektionen und Besiedlung mit resistenten Organismen oder Hefen, wie z. B. orale und vaginale Candidose.		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			
		Eosinophilie, hämolytische Anämie	Leukopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Anämie, Myelosuppression, Agranulozytose, thrombozytopenische Purpura, Verlängerung der Blutungs- und Prothrombinzeit. Diese Veränderungen waren jedoch nach Beendigung der Therapie reversibel.
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			
		Larynxödem, Serumkrankheit, allergische Vaskulitis oder Nephritis und anaphylaktischer Schock	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
		Auswirkungen auf das ZNS einschließlich Hyperkinese, Schwindel und Krämpfen. Krämpfe können bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder bei Patienten, die eine hohe Dosis erhalten, auftreten.	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Magenbeschwerden, Übelkeit, Appetitverlust, Erbrechen, Blähungen, weiche Stühle, Durchfall, Enantheme (vor allem im Mundbereich), trockener Mund, Stomatitis, Geschmacksstörungen. Diese Auswirkungen auf das Magen-Darm-System sind meist leicht und verschwinden oftmals entweder während der Behandlung oder sehr schnell nach Beendigung der Behandlung. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen kann im Allgemeinen durch die Einnahme von Amoxicillin während den Mahlzeiten verringert werden.		Oberflächliche Zahnverfärbungen (vor allem bei Verwendung der Suspension)	Entwicklung einer schwarzen Zunge, pseudomembranöse Colitis (siehe Abschnitt 4.4).
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			
	Moderater und vorübergehender Anstieg der Leberenzyme	Hepatitis und cholestatischer Ikterus	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			
Exanthem, Pruritus, Urtikaria; das typische morbilliforme Exanthem tritt 5 - 11 Tage nach Therapiebeginn ein. Sofortiges Auftreten von Urtikaria deutet auf eine allergische Reaktion gegen Amoxicillin hin und die Therapie sollte daher beendet werden.		Angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem), Erythema exsudativum multiforme, akute generalisierte Pustulose, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), bullöse und exfoliative Dermatitis	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			
		Akute interstitielle Nephritis, Kristallurie	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
		Arzneimittelfieber	

## 4.9 Überdosierung

### Symptome einer Überdosierung

Amoxicillin steht üblicherweise nicht in Verbindung mit akuten toxischen Wirkungen, auch wenn versehentlich hohe Dosen eingenommen wurden. Eine Überdosierung kann zu Symptomen wie gastrointestinalen Störungen sowie Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen führen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung können große Überdosen Anzeichen einer Nierentoxizität zur Folge haben; Kristallurie ist möglich.

### Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel für eine Überdosierung mit Amoxicillin. Die Behandlung besteht überwiegend aus der Verabreichung von Aktivkohle (eine Magenspülung ist meist nicht erforderlich) oder symptomatischen Maßnahmen. Besondere Aufmerksamkeit sollte dem Wasser- und Elektrolytgleichgewicht der Patienten gewidmet werden. Amoxicillin kann mittels Hämodialyse eliminiert werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: J01CA04

Pharmakotherapeutische Gruppe:  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Penicilline mit erweitertem Spektrum.

#### Wirkmechanismus

Amoxicillin ist ein Aminobenzylpenicillin, das aufgrund seiner Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese eine bakterizide Wirkung hat.

#### Verhältnis von PK/PD

Für Amoxicillin ist die Zeit über der MHK ( $T > MHK$ ) der pharmakodynamische Schlüsselparameter, um einen erfolgreichen klinischen und bakteriologischen Ausgang vorherzusagen.

#### Resistenz-Mechanismus

Bakterien können aufgrund der Produktion von Beta-Lactamasen, die Aminopenicilline hydrolysieren, aufgrund von Änderungen der Penicillin-bindenden Proteine, aufgrund der Impermeabilität für das Medikament oder aufgrund von Arzneistoff-Effluxpumpen resistent gegen Amoxicillin sein. Einer oder mehrere dieser Mechanismen können gleichzeitig im selben Organismus vorhanden sein, was zu einer variablen und unvorhersehbaren Kreuzresistenz gegenüber anderen Beta-Lactamen und antibakteriellen Arzneimitteln anderer Klassen führt.

#### Grenzwerte (EUCAST)

Organismus	Empfindlichkeitsgrenzwerte ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	Empfindlich	Resistent
Enterococcus	$\leq 4$	$> 8$
Streptococcus A, B, C, G <sup>1</sup>	$\leq 0,25$	$> 0,25$
Streptococcus pneumoniae <sup>2</sup>	$\leq 0,5$	$> 2$
Enterobacteriaceae <sup>3</sup>	-	$> 8$
Haemophilus influenzae <sup>4</sup>	$\leq 1$	$> 1$
Moraxella catharrhalis <sup>4</sup>	$\leq 1$	$> 1$
Gram-positive Anaerobier	$\leq 4$	$> 8$
Gram-negative Anaerobier	$\leq 0,5$	$> 2$
Nicht-artabhängige Grenzwerte	$\leq 2$	$> 8$

<sup>1</sup> Grenzwerte in der Tabelle basieren auf Benzylpenicillin-Grenzwerten.

<sup>2</sup> Grenzwerte in der Tabelle basieren auf Ampicillin-Grenzwerten.

<sup>3</sup> Der Resistenz-Grenzwert von  $R > 8$  mg/L stellt sicher, dass alle Isolate mit Resistenzmechanismen als resistent gemeldet sind.

<sup>4</sup> Beta-Lactamase Produzenten sollten als Amoxicillin-resistent berichtet werden.

### **Empfindlichkeit:**

Die Prävalenz der Resistenzen kann für ausgewählte Arten geographisch und zeitlich variieren und lokale Informationen zur Resistenz sind wünschenswert, besonders bei der Behandlung von schweren Infektionen. Ist die lokale Prävalenz der Resistenz so, dass der Nutzen des Wirkstoffes bei zumindest einigen Infektionsarten fragwürdig ist, sollte gegebenenfalls fachliche Beratung hinzugezogen werden.

<b>Allgemein empfindliche Arten</b>
<u>Aerob Gram-positiv</u> Corynebacterium diptheriae Enterococcus faecalis \$ Listeria monocytogenes Streptococcus agalactiae Streptococcus bovis Streptococcus pyogenes * <u>Aerob Gram-negativ</u> Helicobacter pylori <u>Anaerobier</u> Peptostreptococci <u>Sonstige</u> Borrelia
<b>Arten, für die erworbene Resistenz ein Problem sein kann</b>
<u>Aerob Gram-positiv</u> Corynebacterium spp \$ Enterococcus faecium \$ Streptococcus pneumoniae * + Streptococcus viridans <u>Aerob Gram-negativ</u> Escherichia coli + Haemophilus influenzae * Haemophilus para-influenzae * Moraxella catarrhalis + Proteus mirabilis <u>Anaerobier</u> Prevotella Fusobacterium spp.
<b>Inhärent resistente Organismen</b>
<u>Aerob Gram-positiv</u> Staphylococcus aureus <u>Aerob Gram-negativ</u> Acinetobacter spp Citrobacter spp Enterobacter spp Klebsiella spp Legionella Morganella morganii Proteus vulgaris Providencia spp Pseudomonas spp Serratia spp <u>Anaerobier</u> Bacteroides fragilis <u>Sonstige</u> Chlamydia

Mycoplasma  
Rickettsia

\* Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate bei bewährten klinischen Indikationen nachgewiesen.

+ Die Prävalenz der Pathogenresistenz liegt bei > 50%.

§ Natürlich vorkommende intermediäre Arten

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Absorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Amoxicillin ist abhängig von der Dosis und liegt zwischen 75 und 90 %. Im Dosisbereich zwischen 250 mg und 750 mg ist die Bioverfügbarkeit (Parameter: AUC und  $C_{max}$ ) linear proportional zur Dosis. Bei höheren Dosen nimmt das Ausmaß der Absorption ab. Die Absorption wird nicht von einer gleichzeitigen Nahrungsaufnahme beeinträchtigt. Orale Verabreichung einer Einzeldosis von 500 mg Amoxicillin resultiert in Plasmakonzentrationen von 6 - 11 mg/l. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 3 g Amoxicillin erreichen die Plasmakonzentrationen 27 mg/l. Die maximalen Plasmakonzentrationen liegen etwa 1 - 2 Stunden nach der Verabreichung vor.

### Verteilung

Die Proteinbindung von Amoxicillin beträgt etwa 17 %. Therapeutische Wirkstoffspiegel werden in Serum, Lungengewebe, Bronchialsekret, Mittelohrflüssigkeit, Galle und Urin schnell erreicht. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,3 - 0,4 l/kg. Bei gesunden Meningen geht Amoxicillin nur schlecht in den Liquor cerebrospinalis über. Amoxicillin passiert die Plazenta und ein geringer Prozentsatz wird in die Muttermilch exkretiert.

### Biotransformation und Ausscheidung

Der Hauptausscheidungsweg von Amoxicillin ist die Niere. Etwa 60 - 80 % einer oralen Dosis Amoxicillin werden innerhalb von 6 Stunden nach der Einnahme unverändert in der aktiven Form im Urin ausgeschieden und eine kleine Menge wird über die Galle ausgeschieden. Etwa 7 - 25 % der verabreichten Dosis wird zur inaktiven Penicillosäure metabolisiert. Die Gesamtclearance beträgt etwa 250 - 370 ml/min. Die Serumhalbwertszeit bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt etwa 1 - 1,5 Stunden. Bei Patienten im Endstadium eines Nierenversagens liegt die Halbwertszeit zwischen 5 bis 20 Stunden. Die Substanz ist hämodialysierbar.

### Kinder

Bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 26 - 33 Wochen betrug die Gesamtkörperclearance nach intravenöser Gabe von Amoxicillin am 3. Lebenstag 0,75 - 2 ml/min (gleiche Größenordnung wie die Inulin-Clearance (GFR) in dieser Altersgruppe). Die Resorption und die Bioverfügbarkeit von Amoxicillin nach oraler Gabe können sich bei kleinen Kindern von denen bei Erwachsenen unterscheiden. Aufgrund der geringeren Clearance ist eine erhöhte Exposition in dieser Altersgruppe zu erwarten, die jedoch teilweise durch eine verminderte Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe kompensiert werden kann.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose  
Niedrig-substituierte Hydroxypropylcellulose  
Saccharin

Aprikosenaroma (Aromastoffe, Maismaltodextrin, Triacetin, Triethylcitrat)  
Magnesiumstearat  
Hochdisperses, wasserfreies Siliciumdioxid  
Vanillin

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

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

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blister aus PVC/Aluminium

Amoxicillin MIP 500 mg: Packungen mit 8 und 24 Tabletten

Amoxicillin MIP 750 mg: Packungen mit 8 und 16 Tabletten

Amoxicillin MIP 1000 mg: Packungen mit 8 und 16 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

MIP Pharma GmbH  
Kirkeler Straße 41  
66440 Blieskastel  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Amoxicillin MIP 500 mg: 1-31297

Amoxicillin MIP 750 mg: 1-31298

Amoxicillin MIP 1000 mg: 1-31299

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

18.05.2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

10/2013

## **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.