

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Amoxicillin 500 Heumann

Filmtabletten mit 500 mg Amoxicillin

Amoxicillin 750 Heumann

Filmtabletten mit 750 mg Amoxicillin

Amoxicillin 1000 Heumann

Filmtabletten mit 1.000 mg Amoxicillin

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Amoxicillin 500 Heumann

1 Filmtablette enthält 574 mg Amoxicillin-Trihydrat (entspr. 500 mg Amoxicillin).

Amoxicillin 750 Heumann

1 Filmtablette enthält 861 mg Amoxicillin-Trihydrat (entspr. 750 mg Amoxicillin).

Amoxicillin 1000 Heumann

1 Filmtablette enthält 1.148 mg Amoxicillin-Trihydrat (entspr. 1.000 mg Amoxicillin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Amoxicillin Heumann sind weiße bis cremefarbene, längliche und beidseitig gewölbte Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe. Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von akuten und chronischen Infektionen unterschiedlicher Lokalisation und Intensität, die durch Betalaktamase-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
- Infektionen der oberen und unteren Atemwege
- Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege
- Infektionen der Geschlechtsorgane (einschließlich Gonorrhoe)
- Infektionen der Gallenwege
- Infektionen des Magen-Darm-Trakts (einschließlich der gesicherten *Helicobacter pylori*-Infektion in Form einer Tripel-Therapie)
- Infektionen der Haut und der Weichteile
- Endokarditisprophylaxe
- Typhus abdominalis (einschließlich der Sanierung von Dauerauscheidern) immer dann, wenn Fluorochinolone nicht anwendbar sind
- Osteitis, Osteomyelitis
- Listeriose

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 Jahren)

1.500–3.000 mg Amoxicillin/Tag in 3 bis 4 Einzeldosen. Eine Aufteilung der gesamten Tagesdosis in zwei 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.

Besondere Dosierungen

Therapie von gesicherten *Helicobacter pylori*-Infektionen

2 × 1.000 mg Amoxicillin pro Tag für 7 Tage in Form einer Tripel-Therapie in Kombination mit einem weiteren Antibiotikum (in der Regel Clarithromycin oder Metronidazol), und einem Protonenpumpenhemmer (wie beispielsweise Omeprazol).

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.

Unkomplizierte 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 Amoxicillin ggf. zusammen mit Probenecid bewährt.

Endokarditisprophylaxe

In Abhängigkeit vom Körpergewicht und vom Endokarditisrisiko 1 Stunde vor dem Eingriff 2.000–3.000 mg Amoxicillin.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis reduziert werden, da mit einer Kumulation von Amoxicillin gerechnet werden muss. Im Falle einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min sollte das Dosierungsintervall verlängert und die Gesamttagesdosis verringert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei einer Kreatinin-Clearance von 20 bis 30 ml/min sollte die Normdosis auf 2/3, bei einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min auf 1/3 reduziert werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 40 kg Körpergewicht (bis ca. 12 Jahre)

Die Tagesdosis

beträgt 40–90 mg/kg/Tag verteilt auf 2 bis 3 Einzeldosen* (maximal 3 g/Tag), abhängig von der Indikation, dem Schweregrad der Erkrankung und der Erreger-Empfindlichkeit (s. auch untenstehend besondere 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 Erwachsenendosis erhalten.

Besondere Dosierungen

Tonsillitis

Kinder unter 40 kg erhalten täglich 50 mg/kg Körpergewicht verteilt auf 2 Einzelgaben.

Akute Otitis media

In Regionen mit hoher Prävalenz von Pneumokokken mit reduzierter Penicillin-Empfindlichkeit sollte die Dosierung gemäß lokaler Empfehlungen erfolgen.

Therapie von gesicherten *Helicobacter pylori*-Infektionen

50 mg Amoxicillin/kg Körpergewicht pro 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.

Endokarditisprophylaxe

1 Stunde vor dem chirurgischen Eingriff oral 50 mg/kg Körpergewicht Amoxicillin.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis reduziert werden. Im Falle einer Creatinin-Clearance < 30 ml/min sollte das Dosierungsintervall verlängert und die Gesamttagesdosis verringert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Siehe Tabelle auf Seite 2

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.

Kreatinin-Clearance ml/min	Dosierung	Zeitintervall zwischen Medikamentengabe
> 30	übliche Dosierung	keine Anpassung notwendig
10–30	übliche Dosierung	12 Stunden (entspricht 2/3 der Dosierung)
< 10	übliche Dosierung	24 Stunden (entspricht 1/3 der Dosierung)

Bei Kindern bis 40 kg Körpergewicht (bis ca. 12 Jahre) wird normalerweise die Aufteilung der gesamten Tagesdosis auf 3 Einzeldosen (jeweils alle 8 Stunden eine Gabe) empfohlen.

Amoxicillin Heumann Filmtabletten sollten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) eingenommen werden. Die Einnahme während 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.

Amoxicillinpräparate können einen produktspezifischen Eigengeschmack besitzen, der unterschiedlich in Erscheinung treten kann und keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hat.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Penicillin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile dürfen die Arzneimittel wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks nicht angewendet werden.

Starke unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Anaphylaxie) gegen einen anderen Betalaktam-Wirkstoff (z. B. ein Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam) in der Krankengeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie)

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 Re-

aktionen) beschrieben. Personen mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicilline in der Vorgeschichte und Personen mit atopischen Erkrankungen tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen. Hier muss die Behandlung mit Amoxicillin Heumann sofort abgebrochen, und erforderliche Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Allergische Diathese

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

Zwischen Pilzen und Penicillin kann eine Antigengemeinschaft bestehen, so dass bei vorbestehender Mykose auch nach erstmaliger Penicillingabe allergische Reaktionen auftreten können.

Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie beobachtet, und zwar vorwiegend unter einer parenteralen Therapie. Während der Anwendung hoher Amoxicillin-Dosen ist auf eine adäquate Flüssigkeitszufuhr und Harnausscheidung zu achten, um das Risiko für eine Amoxicillin-Kristallurie zu verringern. Bei Patienten mit Blasenkatheter ist die Durchgängigkeit des Katheters regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.9).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten, die hohe Dosen erhalten, können Krampfanfälle auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Eine Dosisanpassung ist erforderlich (s. 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).

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 Antikoagulantien zu erzielen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

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

Pseudomembranöse Kolitis

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.

Hier muss der Arzt eine Beendigung der Therapie mit Amoxicillin Heumann in Abhängigkeit von der Indikation erwägen, und ggf. sofort eine angemessene Behandlung

einleiten. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen oder verabreicht werden.

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

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.

Zahnverfärbungen

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

Früh- und Neugeborene

Vorsichtsmaßnahmen sollten bei Früh- und Neugeborenen getroffen werden: Nieren-, Leber- und hämatologische Funktionen sollten überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bakteriostatische Antibiotika bzw. Chemotherapeutika

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

Probenecid

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

Allopurinol

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

Diuretika

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

Digoxin

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

Methotrexat

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

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).

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Amoxicillin erreicht den Embryo bzw. Fetus über die Plazenta. Nach Anwendung an schwangeren Frauen sind bisher keine

nachteiligen Wirkungen von Amoxicillin auf den Embryo/Fetus oder das Neugeborene beobachtet worden.

Lediglich in einer Einzelstudie an Frauen mit vorzeitigem Blasensprung wurde berichtet, dass die prophylaktische Behandlung mit Amoxicillin und Clavulansäure mit einem höheren Risiko einer nekrotisierenden Enterokolitis bei Neugeborenen in Zusammenhang gebracht werden kann. In tierexperimentellen Studien zeigte Amoxicillin keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

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

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

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

Nach bisherigen Erfahrungen hat Amoxicillin im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen kann jedoch ggf. das Reaktionsvermögen verändert, und die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol (s. a. Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Siehe Tabelle unten

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, 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

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
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, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems					
					Herxheimer-Reaktion bei Therapie von Typhus, Lues oder Leptospirose
Psychiatrische Erkrankungen					
			Erregung, Angst, Schlaflosigkeit, Verwirrung, Verhaltensänderung, Benommenheit		

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems					
			Dysästhesie	Hyperkinesie, Schwindelgefühl, Konvulsionen (siehe Abschnitt 4.4), Metabolische Enzephalopathie (nach hohen Dosen von Beta-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. pseudomembranöse 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
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	Allergische Hautreaktionen wie Exantheme, Juckreiz, Urtikaria, Hautausschläge (in Form von makulopapulösem oder morbilliformem Exanthem) und Hautrötungen				Anaphylaktische Reaktionen einschließlich angioneurotische 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, Lyell-Syndrom
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
				Interstitielle Nephritis, Nierenversagen, Kristallurie, Nierenfunktionsstörungen mit Erhöhung der BUN- und Kreatinin-Konzentration im Serum	

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).

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Bei Überdosierung gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung besteht aus symptomatischen Maßnahmen. Amoxicillin kann durch Hämodialyse eliminiert werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Amoxicillin ist ein halbsynthetisches, nicht Beta-laktamase-festes Aminopenicillin, ATC-Code: J01CA04.

Wirkmechanismus

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Amoxicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Amoxicillin verfügt nur über eine geringe Betalaktamase-Stabilität, so dass es nicht gegen Betalaktamase-bildende Bakterien wirkt. Von einigen Bakterienspezies 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 ^N	> 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) ¹⁾	– ¹⁾	– ¹⁾
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	– ¹⁾	– ¹⁾
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe	≤ 0,5 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²⁾	– ²⁾	– ²⁾
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹⁾	– ¹⁾	– ¹⁾
<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
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte ³⁾ *	≤ 2 mg/l ³⁾	> 8 mg/l ³⁾

^{N)} Das Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee für Deutschland hat für Enterobakterien ohne Resistenzmechanismus (Wildtyp) einen Grenzwert für den intermediären Bereich festgelegt:

I : > 0,5 ≤ 8 mg/l.

D.h., dass eine Therapie von systemischen Infektionen durch Enterobakterien mit Amoxicillin einer höheren Dosis (z. B. 4 × 1 g bei Patienten ohne modifizierende Faktoren) bedarf.

- ¹⁾ Für *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (Gruppen A, B, C, G), *Streptococcus pneumoniae* und *Neisseria gonorrhoeae* wird das Testergebnis von Penicillin G übernommen.
 - ²⁾ Betalaktamase-bildende Stämme von *Moraxella catarrhalis* sind als resistent zu werten.
 - ³⁾ Grenzwerte beziehen sich auf eine Dosis von mind. 0,5 g × 3–4 (1,5–2 g/Tag).
- * Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2015):

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>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Neisseria meningitidis</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> ssp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp.
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<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.

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

Elimination

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

Pharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten

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 übliche 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

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 tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

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

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Povidon, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.], Talkum;
Farbstoff: Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 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 der Behältnisse**Amoxicillin 500 Heumann**

PVC/PVdC-Al-Blister
Packungen mit 10, 20 und 30 Filmtabletten.
Klinikpackungen (gebündelt) mit 200 (10 × 20) Filmtabletten.

Amoxicillin 750 Heumann

PVC/PVdC-Al-Blister
Packungen mit 10, 20 und 30 Filmtabletten.
Klinikpackungen (gebündelt) mit 200 (10 × 20) Filmtabletten.

Amoxicillin 1000 Heumann

PVC/PVdC-Al-Blister
Packungen mit 10, 14, 20 und 30 Filmtabletten.
Klinikpackungen (gebündelt) mit 200 (10 × 20) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassungen**HEUMANN PHARMA**

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:

norispharm GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

und

Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummern**Amoxicillin 500 Heumann**

8281.00.00

Amoxicillin 750 Heumann

8281.01.00

Amoxicillin 1000 Heumann

8281.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/ Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassung:
06.05.1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
30.11.2004

10. Stand der Information

08/2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt