

**1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Amoxicillin-Micro Labs 125 mg-5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Amoxicillin-Micro Labs Suspension enthält 125 mg Amoxicillin je 5-ml-Dosis. Das Amoxicillin liegt als Trihydrat vor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 295 mg/5 ml Sorbitol (E420)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weißes bis blassgelbes frei fließendes Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

4 KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Amoxicillin-Micro Labs Suspension wird angewendet für die Behandlung der folgenden Infektionen, bei Erwachsenen und Kindern (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Akute bakterielle Sinusitis
Akute Streptokokken-Tonsillitis und -Pharyngitis
Akute Otitis media
Akute Exazerbationen der chronischen Bronchitis
Ambulant erworbene Pneumonie
Akute Zystitis
Typhus und Paratyphus
Zahnabszess bis zu Zellulitis erstreckend
Prothesenbedingte Gelenkinfektionen
Helicobacter pylori-Eradikation
Lyme-Borreliose

Amoxicillin-Micro Labs Suspension ist auch für die Endokarditis-Prophylaxe indiziert.

Die Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

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

Die Höhe der Dosis von Amoxicillin Micro Labs zur Behandlung einer bestimmten Infektion ist abhängig von:

- vermuteten Krankheitserregern und ihre wahrscheinliche Empfindlichkeit gegenüber antibakteriellen Wirkstoffen (siehe Abschnitt 4.4);
- Der Schwere und Lokalisation der Infektion;
- Alter, Gewicht und Nierenfunktion des Patienten; wie unten gezeigt.

Die Dauer der Therapie sollte je nach Art der Infektion und der Antwort des Patienten festgelegt werden. Sie sollte im Allgemeinen so kurz wie möglich sein. Einige Infektionen bedürfen einer längeren Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 4.4 bzgl. Langzeittherapie).

Erwachsene und Kinder ≥40 kg

Indikation*	Dosis*
Akute bakterielle Sinusitis Asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft Akute Pyelonephritis Zahnabszess bis zu Zellulitis erstreckend Akute Zystitis	250 mg bis 500 mg alle 8 Stunden oder 750 mg bis 1 g alle 12 Stunden Bei schweren Infektionen 750 mg bis 1 g alle 8 Stunden Akute Zystitis kann mit 3 g zweimal täglich für einen Tag behandelt werden
Akute Otitis media Akute Streptokokken-Tonsillitis und -Pharyngitis Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis	500 mg alle 8 Stunden, 750 mg bis 1 g alle 12 Stunden Bei schweren Infektionen 750 mg bis 1 g alle 8 Stunden für 10 Tage
Ambulant erworbene Pneumonie Prothesenbedingte Gelenkinfektionen	500 mg bis 1 g alle 8 Stunden
Typhus und Paratyphus	500 mg bis 2 g alle 8 Stunden
Endokarditisprophylaxis	2 g oral, Einzeldosis 30 bis 60 Minuten vor dem Eingriff
<i>Helicobacter pylori</i> Eradikation	750 mg bis 1 g täglich in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer (z. B. Omeprazol, Lansoprazol) und einem weiteren Antibiotikum (z.B. Clarithromycin, Metronidazol) für eine Dauer von 7 Tagen

Indikation*	Dosis*
Lyme-Borreliose (siehe Abschnitt 4.4)	Frühstadium: 500 mg bis 1 g alle 8 Stunden bis maximal 4 g über den Tag verteilt für eine Dauer von 14 Tagen (10 bis 21 Tage) Spätstadium (systemische Beteiligung): 500 mg bis 2 g alle 8 Stunden bis maximal 6 g über den Tag verteilt für eine Dauer von 10 bis 30 Tagen
* Die allgemeinen Behandlungsrichtlinien zur sachgerechten Anwendung sind zu beachten.	

Kinder unter 40 kg Körpergewicht

Die Tagesdosis für Kinder beträgt 40 - 90 mg/kg/Tag in zwei bis drei Einzeldosen* (nicht mehr als 3 g/Tag) je nach Indikation, Schweregrad der Erkrankung und der Empfindlichkeit des Erregers (siehe 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 Erwachsenenosis erhalten.

Spezielle Dosierungsempfehlung:

Indikation*	Dosis*
Akute Otitis media	In Regionen mit hoher Prävalenz von Pneumokokken mit reduzierter Penicillin-Empfindlichkeit sollte die Dosierung gemäß nationaler/lokaler Empfehlungen erfolgen.
Tonsillitis	50 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Einzelgaben
Endokarditisprophylaxis	1 Stunde vor dem Eingriff oral 50mg/kg Körpergewicht.
Frühe Formen der Lyme-Borreliose (isoliertes Erythema migrans)	50 mg/kg/Tag verteilt auf 3 Einzelgaben für eine Erythema migrans Dauer von 14-21 Tagen.
+ Die allgemeinen Behandlungsrichtlinien zur sachgerechten Anwendung sind zu beachten. * Ein Dosierungsschema mit zweimal täglich sollte nur dann berücksichtigt werden, wenn sich die Dosis bereits oberen Bereich befindet.	

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Dosierung bei eingeschränkter 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).

Creatinin-Clearance ml/min	Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg	Kinder < 40 kg*
> 30	übliche Dosierung	keine Anpassung notwendig
10 - 30	übliche Dosierung	12 Std. (entspricht 2/3 der Dosis)
< 10	übliche Dosierung	24 Std. (entspricht 1/3 der Dosis))

Hämodialyse Patienten

Amoxicillin kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden.

Hämodialyse	
Erwachsene und Kinder ≥ 40 kg	500 mg alle 24 Stunden Vor der Hämodialyse sollte eine zusätzliche Dosis von 500 mg verabreicht werden. Nach der Hämodialyse sollte eine weitere Dosis von 500 mg verabreicht werden, um den Blutspiegel des Wirkstoffs wiederherzustellen.
Kinder < 40 kg	15 mg/kg/Tag als tägliche Einmaldosis (maximal 500 mg) Vor der Hämodialyse sollte eine zusätzliche Dosis von 15 mg/kg verabreicht werden. Nach der Hämodialyse sollte eine weitere Dosis von 15 mg/kg verabreicht werden, um den Blutspiegel des Wirkstoffs wiederherzustellen.

Peritonealdialyse Patienten

maximal 500 mg Amoxicillin pro Tag.

Leberinsuffizienz

Gehen Sie bei der Dosierung mit Vorsicht vor und überwachen Sie die Leberfunktion regelmäßig (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Resorption von Amoxicillin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt.

Die Therapie kann parenteral gemäß den Dosierungsempfehlungen für die intravenöse Formulierung begonnen werden, und sie kann mit einem oralen Präparat fortgesetzt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, gegen Penicillin oder einem der in Abschnitt 6.1 aufgelisteten sonstigen Bestandteile.
- Schwere unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxie) gegenüber anderen Betalaktam-Antibiotika (z.B. Cephalosporin, Carbapenem oder Monobaktam).

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

Vor Therapiebeginn mit Amoxicillin sollte eine sorgfältige Überprüfung bezüglich früherer Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen oder andere Betalaktam-Antibiotika vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).

Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktoider und schwerer, kutaner Reaktionen) beschrieben. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom führen, einer schweren allergischen Reaktion, die einen Myokardinfarkt zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 4.8). Personen mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicilline in der Vorgeschichte und atopische Personen tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen. Sollte es zu einer allergischen Reaktion kommen, muss die Therapie mit Amoxicillin beendet und eine geeignete Alternative begonnen werden.

Nicht-empfindliche Mikroorganismen

Amoxicillin ist nicht zur Behandlung einiger Infektionsarten geeignet, außer der Krankheitserreger ist vorher dokumentiert worden und nachweislich empfindlich gegenüber Amoxicillin oder es ist mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass der Krankheitserreger für die Behandlung mit Amoxicillin geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1). Dies gilt insbesondere dann, wenn die Behandlung von Patienten mit Harnwegsinfekten und schweren Infektionen des Halses, der Nase und der Ohren erwogen wird.

Krampfanfälle

Krampfanfälle können bei Patienten mit Niereninsuffizienz, unter Hochdosis-Therapie, oder bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren (z.B. epileptische Anfälle in der Vorgeschichte, behandelte Epilepsie oder Hirnhauterkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)) auftreten.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte die Dosis je nach Insuffizienzgrad angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Hautreaktionen

Das Auftreten eines fieberhaften generalisierten, mit Pusteln assoziierten Erythems zu Beginn der Behandlung kann ein Symptom eines akuten generalisierten pustulösen Exanthems darstellen (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktion erfordert den Abbruch der Amoxicillin-Therapie. Jegliche weitere Verabreichung ist kontraindiziert.

Amoxicillin sollte vermieden werden, wenn der Verdacht auf infektiöse Mononukleose besteht, da das Auftreten eines morbilliformen Ausschlags nach der Anwendung von Amoxicillin mit dieser Erkrankung assoziiert wurde.

Jarisch-Herxheimer-Reaktion

Die Jarisch-Herxheimer-Reaktion wurde nach der Amoxicillin-Therapie bei Borreliose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Sie wird direkt durch die bakterizide Aktivität von Amoxicillin gegen den krankheitsverursachenden Erreger der Borreliose, den Spirochäten *Borrelia burgdorferi*, hervorgerufen. Patienten sollten darüber informiert werden, dass dies häufig vorkommt und üblicherweise eine selbstlimitierende Folge der Antibiotika-Behandlung von Borreliose ist.



Amoxicillin-Micro Labs 125 mg-5 ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Übermäßiges Wachstum von nicht-empfindlichen Mikroorganismen

Länger dauernde Anwendung kann gelegentlich zu übermäßigem Wachstum von nicht-empfindlichen Mikroorganismen führen.

Antibiotika-assoziierte Colitis wurde bei nahezu allen antibakteriellen Wirkstoffen berichtet und kann bzgl. Schweregrad zwischen mild und lebensbedrohlich variieren (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, die sich während oder nach der Verabreichung von Antibiotika mit Durchfall vorstellen. Sollte Antibiotika-assoziierte Colitis auftreten, muss Amoxicillin sofort abgesetzt werden. Es muss ein Arzt hinzugezogen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Unter diesen Umständen sind Peristaltik-hemmende Arzneimittel kontraindiziert.

Langzeittherapie

Während der Langzeittherapie wird eine regelmäßige Überprüfung der Funktion der Organsysteme empfohlen, einschließlich Nieren-, Leber- und hämatopoetischer Funktion. Erhöhte Leberenzyme und Veränderungen des Blutbilds wurden gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

Antikoagulantien

Selten wurde bei Patienten unter Amoxicillin-Therapie eine verlängerte Prothrombinzeit gemeldet. Bei zeitgleicher Verordnung von Antikoagulantien muss der Patient entsprechend überwacht werden. Es kann eine Anpassung der oralen Antikoagulantien erforderlich werden, um den gewünschten Grad der Antikoagulation zu erreichen (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Kristallurie

Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung) beobachtet, und zwar vorwiegend unter einer parenteralen Therapie. Während der Anwendung hoher Amoxicillin-Dosen ist auf eine adäquate Flüssigkeitszufuhr und Harnausscheidung zu achten, um das Risiko für eine Amoxicillin-Kristallurie zu verringern. Bei Patienten mit Blasenkatheter ist die Durchgängigkeit des Katheters regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9).

Interferenz mit diagnostischen Tests

Erhöhte Serum- und Urinspiegel von Amoxicillin beeinflussen wahrscheinlich bestimmte Labortests. Aufgrund der hohen Urinkonzentration von Amoxicillin kommen falsch-positive Befunde bei chemischen Methoden häufig vor.

Das arzneimittelbedingte Enterokolitisyndrom (DIES) wurde hauptsächlich bei Kindern berichtet, die Amoxicillin erhalten haben (siehe Abschnitt 4.8). DIES ist eine allergische Reaktion mit dem Leitsymptom anhaltenden Erbrechen (1-4 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels) bei einem Fehlen von allergischen Haut- oder Atemwegssymptomen. Weitere Symptome können Bauchschmerzen, Diarrhö, Hypotonie oder Leukozytose mit Neutrophilie sein. Es sind schwere Fälle inklusive einer Progression bis hin zum Schock aufgetreten.

Es wird empfohlen, dass zur Messung der Glukose im Urin während einer Amoxicillin-Behandlung enzymatische Glukoseoxidase-Methoden eingesetzt werden.

Das Vorliegen von Amoxicillin kann Untersuchungsergebnisse für Estriol bei Schwangeren verfälschen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E420). Patienten hereditären Fructose-Intoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen/erhalten.

Diese Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml Suspension, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 6,25 mg Natriumbenzoat pro 5 ml entsprechend 1,39 mg Natrium pro 5 ml. Natriumbenzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenProbenecid

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid wird nicht empfohlen. Probenecid vermindert die renale tubuläre Sekretion von Amoxicillin. Die zeitgleiche Anwendung von Probenecid kann zu erhöhten und verlängerten Blutspiegeln von Amoxicillin führen.

Allopurinol

Die zeitgleiche Anwendung von Allopurinol während der Behandlung mit Amoxicillin kann die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer allergischen Hautreaktion erhöhen.

Tetrazykline

Tetrazykline und andere bakterio statische Wirkstoffe können die bakterizide Wirkung von Amoxicillin beeinträchtigen.

Orale Antikoagulantien

Orale Antikoagulantien und Penicillin-Antibiotika wurden in der Praxis weit verbreitet eingesetzt, ohne dass Interaktionen berichtet wurden. In der Literatur sind jedoch Fälle von erhöhten INR-Werten bei Patienten unter Acenocoumarol oder Warfarin und einer verordneten Amoxicillin-Behandlung beschrieben. Wenn eine zeitgleiche Verabreichung von Amoxicillin erforderlich ist, muss die Prothrombinzeit bei der

Zugabe oder der Reduktion von Amoxicillin sorgfältig überwacht werden. Zudem kann eine Anpassung der oralen Antikoagulantien erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Methotrexat

Penicilline können die Ausscheidung von Methotrexat vermindern, was zu einer potenziellen Erhöhung der Toxizität führen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Tierstudien ergeben bisher keinen Hinweis auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen hinsichtlich der reproduktiven Toxizität. Begrenzte Daten zur Anwendung von Amoxicillin während der Schwangerschaft beim Menschen weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen hin. Amoxicillin kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn die potentiellen Vorteile die mit der Behandlung assoziierten potenziellen Risiken überwiegen.

Stillzeit

Amoxicillin wird in kleinen Mengen in die Muttermilch sezerniert, assoziiert mit dem potentiellen Risiko einer Sensibilisierung. Folglich sind Durchfall und Pilzinfektionen der Schleimhäute beim gestillten Kind möglich, sodass möglicherweise abgestellt werden muss. Amoxicillin sollte während der Stillzeit nur nach einer Nutzen-/Risikobewertung durch den zuständigen Arzt angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Amoxicillin auf die Fertilität beim Menschen vor. Studien zur Reproduktion bei Tieren haben keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

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

Amoxicillin Micro Labs beeinträchtigt nicht die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es können jedoch unerwünschte Wirkungen auftreten (z.B. Allergische Reaktionen, Schwindelgefühl, Krampfanfälle), die die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Durchfall, Übelkeit und Hautausschlag.

Der Großteil der Nebenwirkungen stammt aus klinischen Studien und aus Beobachtungen/Berichten nach Markteinführung von Amoxicillin, und wird in einem Organklassensystem (MedDRA Terminologie) dargestellt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt.

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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Mukokutane Candidose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Reversible Leukopenie (einschließlich schwerer Neutropenie oder Agranulozytose), reversible Thrombozytopenie und hämolytische Anämie. Verlängerung der Blutungszeit und der Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Schwere allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem, Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4), Serumkrankheit und Hypersensitivitätsvaskulitis.
Nicht bekannt	Jarisch-Herxheimer-Reaktion (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr selten	Hyperkinesie, Schwindel und Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt	Aseptische Meningitis
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt	Kounis-Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Daten aus klinischen Studien	
*Häufig	Durchfall und Übelkeit.
*Gelegentlich	Erbrechen.
Post-Marketing-Daten	
Sehr selten	Antibiotika-assoziierte Colitis (einschließlich pseudomembranöser Colitis und hämorrhagischer Colitis siehe Abschnitt 4.4). Schwarze behaarte Zunge Oberflächliche Zahnverfärbungen#

Nicht bekannt	Arzneimittelbedingtes Enterokolitisyndrom
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Hepatitis und cholestatischer Ikterus. Mäßiger Anstieg von AST und/oder ALT
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Daten aus klinischen Studien	
*Häufig	Hautausschlag
*Gelegentlich	Urtikaria und Pruritus
Post-Marketing-Daten	
Sehr selten	Hautreaktionen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, bullösen und exfoliative Dermatitis, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).
Nicht bekannt	Lineare IgA-Erkrankung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr selten	Interstitielle Nephritis.
Nicht bekannt	Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung; siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).

*Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen wurde aus klinischen Studien mit insgesamt ca. 6.000 Erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die Amoxicillin eingenommen haben, abgeleitet.

#Oberflächliche Zahnverfärbungen wurden bei Kindern berichtet. Gute Mundhygiene kann helfen, Zahnverfärbungen zu verhindern, da sie in der Regel durch Bürsten entfernt werden.

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 ÜberdosierungSymptome und Anzeichen einer Überdosierung

Gastrointestinale Symptome (wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) sowie Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts können Anzeichen sein. Amoxicillin-Kristallurie, die in einigen Fällen zu Nierenversagen führte, wurde beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Krampfanfälle können bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Hochdosis-Therapie auftreten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Behandlung einer Intoxikation

Gastrointestinale Symptome können unter Beachtung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts symptomatisch behandelt werden.

Amoxicillin kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Penicilline mit erweitertem Spektrum.

ATC-Code: J01CA04

Wirkmechanismus

Amoxicillin ist ein halbsynthetisches Penicillin (Beta-Lactam-Antibiotikum), dass ein oder mehrere Enzyme (häufig Penicillin-bindende Proteine, PBPs, genannt) im Biosyntheseweg der bakteriellen Peptidoglycan hemmt, welches ein integraler struktureller Bestandteil der Bakterienzellwand ist. Die Hemmung der Peptidoglycan-Synthese führt zur Schwächung der Zellwand, woraufhin in der Regel die Zellyse und später der Tod eintritt.

Amoxicillin ist sensitiv gegenüber Beta-Laktamasen, welche durch resistente Bakterien produziert werden und das Aktivitätsspektrum von Amoxicillin schließt Organismen die diese Enzyme produzieren nicht mit ein.

Pharmakokinetischer/pharmakodynamischer Zusammenhang

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

Resistenzmechanismen

Resistenz gegenüber Amoxicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch bakterielle Beta-Laktamasen.
- Veränderung der PBPs, welche zur Reduzierung der Affinität gegenüber dem antibakteriellen Arzneimittel führt.



Impermeabilität der Bakterien oder Efflux-Pumpmechanismen können eine bakterielle Resistenz verursachen oder dazu beitragen, insbesondere bei Gram-negativen Bakterien.

Grenzwerte

Die MHK-Grenzwerte (minimale Hemmkonzentration) für Amoxicillin des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Erreger	MHK-Grenzwerte (mg/l)	
	Empfindlich ≤	Resistent ≥
<i>Enterobacterales</i> (Infektionen, die vom Harntrakt ausgehen) ¹ (nur unkomplizierte Harnwegsinfektion) ¹ (andere Indikationen) ¹	0,001	8
<i>Staphylococcus spp.</i> ^{2,4,5}	Anmerkung ^{3,4,5}	Anmerkung ^{3,4,5}
<i>Enterococcus spp.</i> ¹ (oral, nur Harnwegsinfektionen)	4 ⁷	8 ⁷
Streptococcus Gruppen A, B, C und G	Anmerkung ⁸	Anmerkung ⁸
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	1
Vindans Gruppe streptococci	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁹ Amoxicillin, oral	0,001	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁰	10	10
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹¹	Anmerkung ¹¹	Anmerkung ¹¹
<i>Neisseria meningitidis</i> (Andere Indikationen als Meningitis)	0,125	1
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125	0,125
<i>Pasteurella spp.</i>	1	1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> und <i>C. ulcerans</i>	1 ¹²	1 ¹²
<i>Aerococcus sanguinicola</i> und <i>A. urinae</i>	Anmerkung ¹³	Anmerkung ¹³
<i>Kingella kingae</i>	0,125 ¹⁴	1,125 ¹⁴
PK-PD (Nicht Spezies-bezogene Grenzwerte)	2	8

- Informationen über die Umsetzung der neuen Aminopenicillin-Grenzwerte finden Sie unter <https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/>.
- Für Informationen über die Verwendung von Grenzwerten in Klammern, siehe <https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/>.
- Die meisten *S. aureus* sind Penicillinase-Produzenten und einige sind Methicillin-resistent. Beide Mechanismen machen sie resistent gegen Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin und Ticarcillin. Isolate, die sich als empfindlich gegenüber Benzylpenicillin und Cefoxitin erweisen, können als empfindlich gegenüber allen Penicillinen eingestuft werden. Isolate, die resistent gegen Benzylpenicillin, aber empfindlich gegen Cefoxitin sind, sind empfindlich gegen β -Lactam- β -Lactamasehemmer-Kombinationen, die Isoxazolylinicline (Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin) und Nafcillin. Bei oral verabreichten Wirkstoffen sollte darauf geachtet werden, dass eine ausreichende Exposition am Ort der Infektion erreicht wird. Isolate, die sich als resistent gegen Cefoxitin erweisen, sind gegen alle Penicilline resistent.
- Die meisten Staphylokokken sind Penicillinaseproduzenten und einige sind Methicillin-resistent. Beide Mechanismen machen sie resistent gegen Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin und Ticarcillin. Es gibt derzeit keine Methode, mit der die Penicillinase-Produktion bei allen Staphylokokkenarten zuverlässig nachgewiesen werden kann, aber die Methicillin-Resistenz kann wie beschrieben mit Cefoxitin nachgewiesen werden.
- Ampicillin-empfindliche *S. saprophyticus* sind mecA-negativ und empfindlich gegenüber Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (ohne oder mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor).
- Die Grenzwerte für Aminopenicillin bei Enterokokken basieren auf der intravenösen Verabreichung. Bei oraler Verabreichung sind die Grenzwerte nur für Harnwegsinfektionen relevant.
- Bei *E. faecalis* ist die Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (mit und ohne Beta-Lactamase-Inhibitor) der erwartete Phänotyp, während bei *E. faecium* eine Resistenz üblich ist. Gegen Ampicillin-resistente Isolate können als resistent gegen Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin (mit oder ohne Inhibitor) gemeldet werden. Bei *E. faecalis*, die sich im Diskusdiffusionstest als resistent gegen Ampicillin erweisen, ist dies mit einem MHK-Test zu bestätigen.
- Die Empfindlichkeit von Streptokokken der Gruppen A, B, C und G gegenüber Penicillinen wird aus der Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin abgeleitet (andere Indikationen als Meningitis), mit Ausnahme von Phenoxymethylpenicillin und Isoxazolyliniclinen für Streptokokken der Gruppe B, bei denen eine Therapie mit einem dieser Wirkstoffe als unangemessen gilt.
- Beta-Lactamase-positive Isolate können als resistent gegen Ampicillin, Amoxicillin und Piperacillin ohne Hemmstoffe gemeldet werden. Zum Nachweis der Beta-Lactamase können Tests auf der Grundlage eines chromogenen Cephalosporins verwendet werden.
- Die meisten *M. catarrhalis* produzieren Beta-Lactamase, obwohl die Beta-Lactamase-Produktion langsam ist und bei In-vitro-Tests schwache Ergebnisse liefern kann. Beta-Lactamase-Produzenten sollten als resistent gegen Penicilline und Aminopenicilline ohne Hemmstoffe gemeldet werden.
- Testen Sie immer auf Beta-Lactamase (es können Tests auf der Basis eines chromogenen Cephalosporins verwendet werden). Wenn Beta-Lactamase positiv, ist eine Resistenz gegen Ampicillin und Amoxicillin zu melden. Wenn Beta-Laktamase negativ, ist die MHK von Benzylpenicillin zu bestimmen. Von der MHK von Benzylpenicillin auf die Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin und Amoxicillin schließen (keine Benzylpenicillin-Empfindlichkeit angeben).
- Isolate, die für Benzylpenicillin "empfindlich, erhöhte Exposition" (I) sind, können als empfindlich für Amoxicillin gemeldet werden. Isolate, die gegen Benzylpenicillin resistent sind, sollten auf ihre Anfälligkeit für Amoxicillin getestet oder als resistent gemeldet werden.
- Die Anfälligkeit wird von der Ampicillin-Empfindlichkeit abgeleitet.
- Anfälligkeit kann von der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit abgeleitet werden.

Die Prävalenz von Resistenzen kann für einzelne Spezies geographisch und über die Zeit schwanken, und Informationen zu lokalen Resistenzen werden insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen benötigt. Im Bedarfsfall ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn der Nutzen der Substanz zumindest bei einigen Infektionen aufgrund der lokalen Prävalenz von Resistenzen fraglich ist.

In-vitro-Empfindlichkeit von Mikroorganismen gegenüber Amoxicillin
Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-positive Anaerobier
<i>Enterococcus faecalis</i>
Betahämolisierende Streptokokken (Gruppen A, B, C und G)
<i>Listeria monocytogenes</i>
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann
Gram-positive Anaerobier
Koagulase-negative Staphylokokken
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹
Streptococcus-vidans-Gruppe
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gram-negative Anaerobier
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Salmonella typhi</i>
<i>Salmonella paratyphi</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Gram-positive Anaerobier
<i>Clostridium spp.</i>
Gram-negative Anaerobier
<i>Fusobacterium spp.</i>
Sonstige
<i>Borrelia burgdorferi</i>
Von Natur aus resistente Organismen†
Gram-negative Anaerobier
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas spp.</i>
Gram-positive Aerobier
<i>Enterococcus faecium</i> †
Gram-negative Anaerobier
<i>Bacteroides spp.</i> (viele Stämme von <i>Bacteroides fragilis</i> sind resistent).
Sonstige
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>
† Natürliche intermediäre Empfindlichkeit in Abwesenheit von erworbenen Resistenzmechanismen.
¹ Fast alle <i>Staphylococcus aureus</i> sind resistent gegen Amoxicillin aufgrund der Produktion von Penicillinase. Darüber hinaus sind alle Methicillin-resistenten Stämme auch resistent gegen Amoxicillin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Amoxicillin dissoziiert vollständig in wässriger Lösung bei physiologischem pH. Es wird schnell und gänzlich über den oralen Verabreichungsweg absorbiert. Nach oraler Gabe liegt die Bioverfügbarkeit von Amoxicillin bei etwa 70%. Die maximale Plasmakonzentration (T_{max}) wird nach etwa einer Stunde erreicht.

Die Ergebnisse aus einer pharmakokinetischen Studie, bei welcher Amoxicillin mit einer Dosis von 250 mg dreimal täglich im nüchternen Zustand an Gruppen von gesunden Freiwilligen verabreicht wurde, sind nachfolgend dargestellt.

C_{max} (µg/ml)	T_{max} * (h)	AUC (0-24h) (µg.h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
3.3 ± 1.12	1.5 (1.0-2.0)	26.7 ± 4.56	1.36 ± 0.56
*Median (Bereich)			

Im Bereich von 250 bis 3000 mg ist die Bioverfügbarkeit linear proportional zur Dosis (gemessen als C_{max} und AUC). Die Resorption wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Hämodialyse kann zur Eliminierung von Amoxicillin verwendet werden.

Verteilung

Etwa 18% des gesamten Amoxicillin ist im Plasma an Proteine gebunden und das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt rund 0,3 bis 0,4 l/kg.

Nach intravenöser Verabreichung wurde Amoxicillin in der Gallenblase, im Bauchgewebe, in der Haut, im Fett, in den Muskeln, im Gelenk und in der Peritonealflüssigkeit sowie in Galle und Eiter gefunden. Amoxicillin diffundiert nur geringfügig in die Zerebrospinalflüssigkeit.

Aus tierexperimentellen Studien gibt es keine Hinweise für eine signifikante Geweberetention von Arzneimittelmateriale.

Amoxicillin, wie die meisten Penicilline, kann in der Muttermilch nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Für Amoxicillin konnte gezeigt werden, dass es die Plazentaschranke passiert (siehe Abschnitt 4.6).

Biotransformation

Amoxicillin wird teilweise mit dem Urin als inaktive Penicillinsäure in Mengen von etwa 10 bis 25% der Anfangsdosis über den Urin ausgeschieden.

Elimination

Der Hauptausscheidungsweg von Amoxicillin erfolgt über die Nieren.

Amoxicillin hat eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von etwa einer Stunde und eine mittlere Gesamt-Clearance von etwa 25 l/h bei gesunden Probanden. Etwa 60 bis 70% nach Verabreichung einer einzigen Dosis von 250 mg oder 500 mg Amoxicillin werden innerhalb von 6 Stunden in unveränderter aktiver Form mit dem Urin ausgeschieden. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass 50 bis 85% von Amoxicillin über einen Zeitraum von 24 Stunden über den Urin ausgeschieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid führt zu Verzögerungen der Amoxicillin Ausscheidung (siehe Abschnitt 4.5).

Alter

Die Eliminationshalbwertszeit von Amoxicillin ähnelt sich bei Kindern zwischen 3 Monaten und 2 Jahren sowie bei älteren Kindern und Erwachsenen. Bei sehr kleinen Kindern (einschließlich Frühgeborenen) sollte vor allem in den ersten Lebenswochen das Intervall der Amoxicillin Gabe von zweimal täglich, aufgrund des noch nicht vollständig entwickelten Eliminationsweges über die Nieren, nicht überschritten werden. Da die Nierenfunktion bei älteren Patienten abnimmt, ist die Dosierung bei diesen sehr sorgsam zu wählen, und eine Überwachung der Nierenfunktion ist anzuraten.

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.

Geschlecht

Nach oraler Gabe von Amoxicillin an gesunde männliche und weibliche Probanden, zeigte sich, dass das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin hat.

Niereninsuffizienz

Die Gesamt-Serumclearance von Amoxicillin sinkt proportional mit abnehmender Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberinsuffizienz

Patienten mit Leberinsuffizienz sollten vorsichtig eingestellt werden und die Leberfunktion muss regelmäßig überwacht werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität sowie zur Reproduktionstoxizität und Entwicklung weisen auf keine besonderen Gefahren für den Menschen hin. Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potenzial von Amoxicillin durchgeführt.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Sorbitol (Ph. Eur.) (E420)
- Natriumbenzoat (E211)
- Saccharin-Natrium (Ph.Eur.)
- Natriumedetat (Ph.Eur.)
- Xanthangummi
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Himbeer-Aroma
- Orangen-Aroma
- Karamell-Aroma

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre (nach der Rekonstitution: 14 Tage).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Trockenes Pulver: Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 30°C lagern.

Rekonstituierte Suspension: Bis zu 14 Tage bei 2°C - 8°C im Kühlschrank aufbewahren.

Pulver an einem trockenen Ort aufbewahren. Wenn das Pulver rekonstituiert wurde, sollte die Amoxicillin-Micro Labs Suspension innerhalb von 14 Tagen verwendet werden. Wenn



eine Verdünnung des rekonstituierten Arzneimittels erforderlich ist, sollte Wasser verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

150 ml HDPE-Flasche mit Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer Dosierspritze von 5 ml und einem PP-Schraubverschluss oder einem kindersicheren PP-Schraubverschluss.

1 Flasche mit 10 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Zubereitung einer 100 ml Suspension mit einer Dosierspritze von 5 ml.

2 Flaschen mit je 10 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Zubereitung einer 100 ml Suspension mit einer Dosierspritze von 5 ml in einem Karton.

Graduierung der Dosierspritze: 0,25 ml bis 5 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Überprüfen Sie vor Gebrauch, ob die Verschlusskappe intakt ist.

Drehen Sie die Flasche um und schütteln Sie die Flasche, um das Pulver zu lösen.

Füllen Sie die Flasche mit Wasser bis knapp unterhalb der Markierung auf der Flasche.

Drehen Sie die Flasche um und schütteln Sie kräftig.

Füllen Sie anschließend mit Wasser bis zur Markierung auf.

Drehen Sie die Flasche wieder um und schütteln Sie sie.

Das Arzneimittel ist eine blassgelbe bis gelb gefärbte Suspension mit fruchtigem aromatischem Geruch nach der Rekonstitution.

7 INHABER DER ZULASSUNG

Micro Labs GmbH
Lyoner Straße 20
60528 Frankfurt/Main
Deutschland

8 ZULASSUNGSNUMMER

7005465.00.00

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

12.01.2023

10 STAND DER INFORMATION

Juli 2023

11 VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig