

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amoxin 500 mg kalvopäällysteinen tabletti

Amoxin 750 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää amoksisilliinihydraattia vastaten 500 mg tai 750 mg amoksisilliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus: Valkoinen, kalvopäällysteinen, pitkänomainen tabletti, jossa on jakoura molemmin puolin.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

500mg: 18 x 7,0 mm

750 mg: 21 x 10 mm

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Amoxin on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1):

- akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti
- akuutti välikorvan tulehdus
- akuutti streptokokin aiheuttama tonsilliitti tai faryngiitti
- akuutti kroonisen bronkiitin pahenemisvaihe
- sairaalan ulkopuolella syntynyt keuhkokuume
- akuutti kystiitti
- oireeton raskaudenaikainen bakteerivirtsaisuus
- akuutti pyelonefriitti
- lavantauti tai pikkulavantauti
- hammasabskessit, joihin liittyy etenevä selluliitti
- tekonivelinfektiot
- *Helicobacter pylorin* häätöhoito
- Lymen tauti.

Amoksisilliini on myös indikoitu endokardiittiprofylaksiana.

Antibioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Seuraavat asiat on huomioitava valittaessa amoksisilliiniannosta tietyn infektion hoitoon:

- oletetut patogeenit ja niiden todennäköinen herkkyys antibakteerisille lääkeaineille (ks. kohta 4.4)
- infektion vaikeusaste ja sijainti
- potilaan ikä, paino ja munuaistoiminta, kuten alla on kuvattu.

Hoidon keston tulee määräytyä infektion laadun ja potilaan vasteen mukaan. Hoidon tulisi yleisesti ottaen olla mahdollisimman lyhyt. Jotkut infektiot vaativat pitempiä hoitoaikoja (ks. kohta 4.4 koskien pitkäkestoista hoitoa).

Aikuiset ja ≥ 40 kg painavat lapset

<i>Käyttöaihe*</i>	<i>Annos*</i>
akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti	250–500mg joka 8. tunti tai 750 mg – 1 g 12 tunnin välein.
oireeton raskaudenaikainen bakteerivirtsaisuus	
akuutti pyelonefriitti	Vaikeat infektiot: 750 mg–1 g joka 8. tunti. Akuuttia kystiittiä voi hoitaa 3 g:n annoksin kahdesti päivässä yhden päivän kuurina.
hammasabskessi, johon liittyy etenevä selluliitti	
akuutti kystiitti	
akuutti välikorvan tulehdus	500 mg joka 8. tunti, 750 mg – 1 g joka 12. tunti.
akuutti streptokokin aiheuttama tonsilliitti tai faryngiitti	
akuutti kroonisen bronkiitin pahenemisvaihe	Vaikeissa infektioissa 750 mg – 1 g joka 8. tunti 10 päivän ajan.
sairaalan ulkopuolella syntynyt keuhkokuume	500 mg – 1 g joka 8. tunti.
lavantauti tai pikkulavantauti	500 mg – 2 g joka 8. tunti.
tekonivelinfektiot	500 mg – 1 g joka 8. tunti.
endokardiitiprofylaksia	2 g suun kautta; kerta-annos 30–60 minuuttia ennen toimenpidettä.
<i>Helicobacter pylorin</i> häätöhoito	750 mg – 1 g kahdesti päivässä yhdessä protonipumpun estäjän (esim. omepratsoli, lansopratsoli) ja toisen antibiootin kanssa (esim. klaritromysiini, metronidatsoli) 7 päivän ajan.
Lymen tauti (ks. kohta 4.4)	Varhaisessa vaiheessa 500 mg – 1 g joka 8. tunti enintään 4 grammaan saakka/vrk (jaettuna osa-annoksiin) 14 päivän ajan (vaihteluväli: 10–21 päivää). Myöhäisvaiheessa (jossa systeeminen sairaus): 500 mg – 2 g joka 8. tunti aina 6 grammaan saakka/vrk (jaettuna osa-annoksiin) 10–30 päivän ajan.
*Jokaisen indikaation kohdalla on myös huomioitava viralliset hoito-ohjeet	

Alle 40 kg painavat lapset

Lapsille amoksisilliinihoito voidaan antaa kapselina, dispergoituvina tabletteina, suspensiona tai annospusseina.

Pediatrista oraaliosuspensiota suositellaan alle 6 kuukauden ikäisille vauvoille.

Vähintään 40 kg painaville lapsille määrätään aikuisten annokset.

Suosittelut annokset:

Käyttöaihe ⁺	Annos ⁺
akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti	20–90 mg/kg/vrk jaettuna osa-annoksiin*
akuutti välikorvan tulehdus	
sairaalan ulkopuolella syntynyt keuhkokuume	
akuutti kystiitti	
akuutti pyelonefriitti	
hammasabskessi, johon liittyy etenevä selluliitti	
akuutti streptokokin aiheuttama tonsilliitti tai faryngiitti	40–90 mg/kg/vrk jaettuna osa-annoksiin*
lavantauti tai pikkulavantauti	100 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen osa-annokseen
endokardiittiprofylaksia	50 mg/kg suun kautta; kerta-annos 30–60 minuuttia ennen toimenpidettä
Lymen tauti (ks. kohta 4.4)	Varhaisessa vaiheessa 25 mg–50 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen osa-annokseen, 10–21 päivän ajan. Myöhäisvaiheessa (jossa systeeminen sairaus): 100 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen osa-annokseen, 10–30 päivän ajan.
⁺ Jokaisen indikaation kohdalla on myös huomioitava viralliset hoito-ohjeet [*] Kahdesti päivässä toteutettavaa hoitoa voidaan harkita ainoastaan tilanteissa, joissa annos on annosvälin yläpäässä.	

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

GFR (ml/min)	Aikuiset ja vähintään 40 kg painavat lapset	Alle 40 kg painavat lapset [#]
yli 30	annoksen muuttaminen ei ole tarpeen	annoksen muuttaminen ei ole tarpeen
10 - 30	enintään 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	15 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (enintään 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)
alle 10	enintään 500 mg/vrk	15 mg/kg kerran vuorokaudessa (enintään 500 mg)
[#] Parenteraalinen hoito on suositeltavin useimmissa tapauksissa.		

Hemodialyysipotilaat

Amoksisilliini saattaa poistua verenkierrosta hemodialyysissä.

	He modialyysi
Aikuiset ja vähintään 40 kg painavat lapset	15 mg/kg/vrk yhtenä annoksena vuorokaudessa Ennen hemodialyysia annetaan yksi 15 mg/kg lisäannos. Hemodialyysin jälkeen annetaan toinen 15 mg/kg annos veren lääkeainepitoisuuden palauttamiseksi ennalleen.

Peritoneaalidialyysipotilaat

Enintään 500 mg amoksisilliiniä/vrk.

Maksan vajaatoiminta

Annostelussa on noudatettava varovaisuutta ja maksan toimintaa on seurattava säännöllisin välein (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Antotapa

Amoxin on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Ruoka ei vaikuta amoksisilliinin imeytyvyyteen.

Hoito voidaan aloittaa parenteraalisesti, laskimonsisäisesti annosteltavan lääkkeen valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden mukaisesti, ja jatkaa suun kautta annettavalla valmisteella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jollekin penisilliinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiempi vaikea välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksia) toiselle beetalaktaamille (esim. kefalosporiinille, karbapeneemille tai monobaktaamille).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Ennen amoksisilliinihoidon aloittamista on selvitettävä huolellisesti, onko potilaalla esiintynyt aikaisemmin penisilliinien, kefalosporiinien tai muiden beetalaktaamiantibioottien aiheuttamia yliherkkyysreaktioita (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Penisilliinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (kuten anafylaktoidisia reaktioita ja vakavia ihoon liittyviä haittavaikutuksia). Yliherkkyysreaktio voi kehittyä Kounisin oireyhtymäksi, vakavaksi allergiseksi reaktioksi, joka voi johtaa sydäninfarktiin (ks. kohta 4.8). Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on aiemmin todettu penisilliiniyliherkkyys, ja atooppisilla potilailla. Jos potilas saa allergisen reaktion, amoksisilliinihoito on lopetettava ja aloitettava sopiva vaihtoehtoinen hoito.

Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä

Lääkkeen aiheuttamaa enterokoliittista oireyhtymää (drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) on raportoitu pääasiassa amoksisilliinia saavilla lapsilla (ks. kohta 4.8). Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä on allerginen reaktio, jonka pääoire on pitkittynyt oksentaminen (1–4 tuntia lääkkeen otosta) ilman allergisia iho- tai hengitystieoireita. Muita oireita voivat olla vatsakipu, ripuli, hypotensio tai leukosytoosi, johon liittyy neutrofilia. Vaikeita tapauksia on havaittu, mukaan lukien tapaukset, joissa oireyhtymä on johtanut sokkiin.

Resistentit mikrobit

Amoksisilliini ei sovellu joidenkin infektioyppien hoitoon, paitsi jos patogeeni on jo dokumentoitu ja tiedetään herkäksi tai kun on erittäin todennäköistä, että amoksisilliinihoito tehoaa kyseiseen patogeeniin (ks. kohta 5.1). Tämä koskee etenkin virtsatieinfektioita sekä vaikeita infektioita korvissa, nenässä tai nielussa.

Kouristukset

Kouristuksia voi ilmetä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai suurilla annoksilla saavilla tai kouristuksille altistavilla tekijöillä (esim. aikaisemmat kouristuskohtaukset, hoidettava epilepsia tai aivokalvon liittyvät häiriöt) omaavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa annos on sovitettava vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Ihoreaktiot

Hoidon aloitusvaiheessa esiintyvä kuumeinen yleistynyt eryteema, johon liittyy märkärakkuloita, saattaa olla oire akuutista yleistyneestä märkärakkulaisesta eksanteemasta (ks. kohta 4.8). Tämä reaktio vaatii amoksisilliinihoidon lopettamista ja on jatkossa amoksisilliinihoidon vasta-aihe.

Amoksisilliinin käyttöä on vältettävä, jos epäillään mononukleosia, koska sen yhteydessä on havaittu tuhkarokkoa muistuttavaa ihottumaa amoksisilliinin käytön yhteydessä.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on muiden lääkkeiden käytön yhteydessä esiintynyt lääkeaineeseen liittyvä eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (DRESS), sillä tämän reaktion ilmenemistä on raportoitu myös amoksisilliinihoidon yhteydessä.

Jarisch-Herxheimerin reaktio

Jarisch-Herxheimerin reaktiota on todettu Lymen taudin amoksisilliinihoidon jälkeen (ks. kohta 4.8). Reaktio aiheutuu amoksisilliinin Lymen tautia aiheuttavaan spirokeettaan (*Borrelia burgdorferi*) kohdistuvasta bakterisidisestä vaikutuksesta. Potilaille on vahvistettava, että tämä on yleinen ja yleensä itsestään rajoittuva, Lymen taudin antibioottihoitoon liittyvä seuraus.

Resistenttien mikro-organismien liikakasvu

Lääkevalmisteen pitkään jatkuva käyttö voi joissakin tapauksissa johtaa resistenttien organismien liikakasvuun. Antibioottihoitoon liittyvää koliittia on raportoitu lähes kaikkien bakteerilääkkeiden kanssa. Koliitti voi vaikeusasteeltaan vaihdella lievistä aina potilaan henkeä uhkaavaan asti (ks. kohta 4.8). Tämän vuoksi on tärkeää harkita tämän diagnoosin mahdollisuutta, jos potilaalla ilmenee ripulia minkä tahansa antibioottihoitoon aikana, tai sen jälkeen.

Jos potilaalla ilmenee antibioottihoitoon liittyvää koliittia, on amoksisilliinihoito välittömästi lopetettava ja potilaan konsultoitava lääkäriä, joka aloittaa asianmukaisen hoidon. Antiperistaltiset lääkkeet ovat kontraindisoituja tässä tilanteessa.

Pitkäaikainen hoito

Pitkään jatkuvan hoidon yhteydessä suositellaan ajoittaista elintoimintojen (munuaiset, maksa, hematopoieettinen järjestelmä) arviointia. Kohonneita maksaentsyymiarvoja ja muutoksia verenkuvassa on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Antikoagulantit

Amoksisilliinia saavilla potilailla on raportoitu harvoin protrombiiniajan pitenemistä. Samanaikaisesti antikoagulantteja käyttävien potilaiden asianmukaisesta seurannasta on huolehdittava. Suun kautta annettavien antikoagulanttien annosta voidaan joutua muuttamaan halutun antikoagulaatiotason säilyttämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Kidevirtsaisuus

Potilailla, joiden virtsaneritys on vähentynyt, on todettu hyvin harvoin kidevirtsaisuutta (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio), pääasiassa parenteraalisen hoidon yhteydessä. Suuria amoksisilliiniannoksia käytettäessä on huolehdittava riittävästä nesteiden saannista ja virtsanerityksestä, jotta amoksisilliinin aiheuttaman kidevirtsaisuuden riski pienenee. Jos potilaalla on virtsakatetri, on tarkistettava säännöllisesti, ettei katetri ole tukkeutunut (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Vaikutus diagnostisiin tutkimuksiin

Seerumin ja virtsan kohonneet amoksisilliinipitoisuudet vaikuttavat todennäköisesti tiettyihin laboratoriokokeisiin. Virtsan suurten amoksisilliinipitoisuuksien vuoksi väärät positiiviset tulokset ovat yleisiä kemiallisia menetelmiä käytettäessä.

Amoksisilliinihoidon aikana virtsan glukoosimäärityksissä tulisi käyttää entsyymattisia glukoosioksidaasiin perustuvia menetelmiä.

Amoksisilliini saattaa vääristää myös raskaana olevien naisten estriolimääritysten tuloksia.

Apuaine(et)

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Allopurinoli

Allopurinolin ja amoksisilliinin yhtäaikainen käyttö voi lisätä allergisten ihoreaktioiden todennäköisyyttä.

Tetrasykliinit

Tetrasykliinit ja muut bakteriostaattiset lääkkeet saattavat vaikuttaa amoksisilliinin bakterisidiseen vaikutukseen.

Suun kautta otettavat antikoagulantit

Oraalisia antikoagulantteja ja penisilliinantibiootteja on laajasti käytetty käytännössä ilman raportoituja interaktioita. Kuitenkin kirjallisuudesta löytyy tapauksia, joissa INR (International Normalized Ratio) on noussut potilailla, jotka käyttävät asenokumarolia tai varfariinia ja joille on määrätty amoksisilliinikuuri. Jos samanaikainen anto on välttämätöntä, protrombiiniaikaa tai INR-arvoa on tarkoin seurattava, kun hoitoon lisätään tai siitä poistetaan amoksisilliini. Lisäksi peroraalisten antikoagulanttien annosten muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Metotreksaatti

Penisilliinit saattavat vähentää metotreksaatin erittymistä, mistä aiheutuu mahdollinen toksisuuden lisääntyminen.

Probenesidi

Probenesidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Probenesidi vähentää amoksisilliinin erittymistä munuaistubulusten kautta. Amoksisilliinin pitoisuus veressä voi suurentua ja pitkittyä probenesidin samanaikaisen käytön seurauksena.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet suoraa tai epäsuoraa vahingollista lisääntymistoksista vaikutusta. Rajalliset tiedot amoksisilliinin raskaudenaikaisesta käytöstä ihmisillä eivät viittaa suurentuneeseen synnynnäisten epämuodostumien riskiin. Amoksisilliinia voi käyttää raskauden aikana, jos hoidosta odotettavissa olevat hyödyt ylittävät hoidosta mahdollisesti aiheutuvat riskit.

Imetys

Pieniä määriä amoksisilliinia erittyy ihmisen rintamaitoon, mikä voi aiheuttaa herkistymistä. Siksi imetetylle lapselle voi kehittyä ripuli tai limakalvojen sieni-infektio, jolloin imetys voidaan joutua lopettamaan. Amoksisilliinia voidaan käyttää imetyksen aikana vain hoitavan lääkärin tekemän hyöty-riskiarvion jälkeen.

Hedelmällisyys

Amoksisilliinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinten lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lääkkeen vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn vaikuttavia haittavaikutuksia (esim. allergisia rektioita, huimausta, kouristuskohtauksia) saattaa kuitenkin esiintyä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat ripuli, pahoinvointi ja ihottumat.

Alla luetellaan amoksisilliinilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa esiin tulleet haittavaikutukset elinryhmittäin MedDRA-luokituksen mukaan.

Seuraavia termejä on käytetty haittavaikutusten esiintymistiheyden luokittelussa:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Infektiot	
hyvin harvinaiset	mukokutaaninen kandidiaasi
Veri ja imukudos	
hyvin harvinaiset	korjaantuva leukopenia (myös vaikea neutropenia tai agranulosytoosi), korjaantuva trombosytopenia ja hemolyyttinen anemia vuoto- ja protrombiiniajan pidentyminen (ks. kohta 4.4)
Immuunijärjestelmä	
hyvin harvinaiset	vaikeat allergiset reaktiot, mukaan lukien angioneuroottinen edeema, anafylaksia, seerumitauti ja yliherkkyysvaskuliitti (ks. kohta 4.4)
tuntematon	Jarisch-Herxheimerin reaktio (ks. kohta 4.4)
Hermosto	
hyvin harvinaiset	hyperkinesia, huimaus ja kouristelut (ks. kohta 4.4)
tuntematon	aseptinen meningiitti
Sydän	
tuntematon	Kounisin oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	
<i>Kliiniset tutkimustiedot</i>	
*yleiset	ripuli ja pahoinvointi
*melko harvinaiset	oksentelu
<i>Markkinoille tulon jälkeen kertyneet tiedot</i>	
hyvin harvinaiset	antibiottihoitoon liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti ja hemorraginen koliitti, ks. kohta 4.4) musta ja karvainen kieli
tuntematon	lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä
Maksa ja sappi	
hyvin harvinaiset	hepatiitti ja kolestaattinen ikterus. ALAT- ja/tai ASAT-arvojen kohtalainen nousu

Iho ja ihonalainen kudος	
<i>Kliiniset tutkimustiedot</i>	
*yleiset	ihottuma
*melko harvinaiset	urtikaria ja kutina
<i>Markkinoille tulon jälkeen kertyneet tiedot</i>	
hyvin harvinaiset	ihoreaktiot, kuten <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, rakkulainen ja eksfoliativinen dermatiitti, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) ja yleisoireinen eosinofiilinen ihottuma (DRESS) (ks. kohta 4.4)
tuntematon	lineaarinen IgA-sairaus
Munuaiset ja virtsatiet	
hyvin harvinaiset	interstitiaalinefriitti kidevirtsaisuus (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio) (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)
*Näiden haittavaikutusten esiintyvyydet on laskettu kliinisten tutkimusten perusteella, joissa yhteensä noin 6 000 aikuiselle ja pediatrialle potilaalle annettiin amoksisilliiniä.	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet ja merkit

Yliannostukseen voi liittyä ruoansulatuskanavan oireita (kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia) sekä neste- ja elektrolyytitasapainon häiriöitä. Amoksisilliinista johtuvaa kidevirtsaisuutta, joka on joissakin tapauksissa johtanut munuaisten vajaatoimintaan, on todettu. Kouristuksia voi ilmetä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai suurilla annoksilla saavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Amoksisilliinista johtuvaa kidevirtsaisuutta on havaittu, joka on joissain tapauksissa johtanut munuaisten vajaatoimintaan (ks. kohta 4.4).

Myrkytyksen hoito

Gastrointestinaalioireet voidaan hoitaa oireenmukaisesti, kiinnittäen huomiota neste- ja elektrolyytitasapainoon. Amoksisilliiniä voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Laajaspektriset penisilliinit

ATC-koodi: J01CA04

Vaikutusmekanismi

Amoksisilliini on puolisynteettinen penisilliini (beetalaktaamiantibiootti), joka ehkäisee yhtä tai useampaa entsyymiä (kutsutaan usein penisilliiniä sitoviksi proteiineiksi, PBP) bakteerin peptidoglykaanin biosynteesissä. Peptidoglykaani on bakteerin soluseinämän keskeinen rakenneosana. Peptidoglykaanin synteesin esto johtaa bakteerin soluseinämän heikkenemiseen, jota yleensä seuraa solun hajoaminen ja kuolema.

Amoksisilliini on herkkä resistenttien bakteerien tuottamien beetalaktamaasien hajottavalle vaikutukselle, ja sen vuoksi amoksisilliinin vaikutuskirjo ei yksinään kata organismeja, jotka tuottavat näitä entsyymejä.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Aika, jona pitoisuus seerumissa pysyy MIC-arvon yläpuolella ($T > MIC$), on katsottu olevan tärkein amoksisilliinin tehon mittari.

Resistenssimekanismit

Pääasialliset resistenssimekanismit amoksisilliinia kohtaan ovat:

- Bakteerien tuottamien beetalaktamaasien aiheuttama inaktivaatio.
- Penisilliiniä sitovien proteiinien muutokset, jotka vähentävät antibakteerisen lääkeaineen affiniteettia kohdekudokseen.

Bakteerien läpäisemättömyys tai effluksipumppumeکانismit voivat aiheuttaa tai myötävaikuttaa bakteerien resistenssiin, erityisesti gram-negatiivisilla bakteereilla.

Raja-arvot

EUCAST:n kliiniset MIC-raja-arvot amoksisilliinille (versio 12.0, 2022-01-01):

Patogeeni	MIC-raja-arvo (mg/l)	
	Herkkä	Resistentti
Enterobakteerit ¹	≤ 8	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp. ^{2,3}	huomautukset ^{2,3}	huomautukset ^{2,3}
<i>Enterococcus</i> spp.	$\leq 4^4$	$> 8^4$
Ryhmien A, B, C ja G streptokokit	huomautus ⁵	huomautus ⁵
<i>Streptococcus pneumonia</i> (suussa)	$\leq 0,5$	> 1
Viridans-ryhmään kuuluvat streptokokit	$\leq 0,5$	> 2
<i>Haemophilus influenza</i> (suussa) ⁶	$\leq 0,001$	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	huomautus ⁷	huomautus ⁷
<i>Helicobacter pylori</i>	$\leq 0,125$	$> 0,125$
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 1	> 1
PK-PD (lajista riippumattomat) raja-arvot	≤ 2	> 8

¹ Aminopenisilliinien raja-arvot enterobakteerien hoidossa perustuvat laskimonsisäiseen antoon. Suun kautta tapahtuvaa antoa ajatellen raja-arvot soveltuvat ainoastaan virtsatieinfektioihin. Muiden infektioiden osalta raja-arvojen arviointi on kesken.

² Useimmat *S. aureus* -kannat tuottavat penisillinaasia ja osa niistä on metisilliiniresistenttejä. Jompikumpi näistä mekanismeista aiheuttaa kyseisten kantojen amoksisilliiniresistenssin. Bentsyylipenisilliinille ja kefoksitiinille herkäät isolaatit voivat olla herkkiä kaikille penisilliineille. Suun kautta tapahtuvan annostelun yhteydessä on huolehdittava infektiotilan riittävästä altistumisesta antibiootille. Kefoksitiinille resistentit isolaatit ovat resistenttejä kaikille penisilliineille.

³ Useimmat stafylokokit tuottavat penisillinaasia ja osa niistä on metisilliiniresistenttejä. Jompikumpi näistä mekanismeista aiheuttaa kyseisten kantojen amoksisilliiniresistenssin. Yksikään tällä hetkellä käytössä olevista menetelmistä ei pysty tunnistamaan kaikkien stafylokokkilajien mahdollista penisillinaasituotantoa.

⁴ Amoksisilliiniherkkyys voidaan päätellä ampisilliiniherkkyuden perusteella.

⁵ Streptokokki A, B, C ja G -ryhmien herkkyudet penisillineille voidaan päätellä bentsyylipenisillineillä todettujen herkkyuksien perusteella.

⁶ Beetalaktamaasipositiiviset isolaatit voivat olla resistenttejä amoksisilliinille. Kromogeeniset kefalosporiinitestit soveltuvat beetalaktaamin havaitsemiseen.

⁷ Useimmat *M. catarrhalis* -bakteerit tuottavat beetalaktamaasia, joskin beetalaktaamin tuotanto on hidasta ja saattaa tuottaa heikkoa positiivista tulosta *in vitro* -kokeissa. Beetalaktamaasia tuottavat *M. catarrhalis* -kannat on ilmoitettava resistenteiksi.

Nämä tiedot on tuotettu osittain ECDC:n palvelusopimusten mukaisesti, ja EUCAST on asettanut ne maksutta käyttäjien saataville, ja ne ovat vapaasti käytettävissä EUCAST-verkkosivustolla www.eucast.org. EUCAST-suositukset päivittyvät usein ja viimeisimmät versiot ovat saatavilla www.eucast.org tai www.eucast.org/clinical_breakpoints/ -verkkosivustoilla.

Joillakin lajeilla hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallinen tietous resistenssistä on toivottavaa, etenkin silloin kun hoidetaan vaikeita infektioita. Tarpeen mukaan on syytä hakea asiantuntijan neuvoa, jos paikallinen resistenssi on sellainen, että lääkkeen teho on ainakin joihinkin infektioihin kyseenalainen.

Mikro-organismien herkkyudet amoksisilliinille in vitro

Yleensä herkät lajit

Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit

Enterococcus faecalis

Beetahemolyyttiset streptokokit (ryhmät A, B, C ja G)

Listeria monocytogenes

Lajit, joilla hankittu resistenssi voi olla ongelma

Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Helicobacter pylori

Proteus mirabilis

Salmonella typhi

Salmonella paratyphi

Pasteurella multocida

Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit

Koagulaasinegatiiviset stafylokokit

Staphylococcus aureus^f

Streptococcus pneumoniae

Viridansryhmän streptokokit

Gram-positiiviset anaerobiset mikro-organismit

Clostridium spp.

Gram-negatiiviset anaerobiset mikro-organismit

Fusobacterium spp.

<u>Muut</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<u>Luonnostaan resistentit organismit</u> †
<u>Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecium</i> †
<u>Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
<u>Gram-negatiiviset anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Bacteroides</i> spp. (moni <i>Bacteroides fragilis</i> -kanta on resistentti).
<u>Muut</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
†Luonnostaan kohtalainen herkkyys ilman hankittua resistenssimekanismia. ‡ Lähes kaikki <i>S. aureus</i> -bakteerit ovat resistenttejä amoksisilliinille penisilliinaasituotantonsa vuoksi. Lisäksi metisilliinille resistentit kannat ovat resistenttejä myös amoksisilliinille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Amoksisilliini liukenee täydellisesti vesiliuoksiin fysiologisessa pH:ssa. Lääke imeytyy nopeasti ja hyvin suun kautta annettaessa. Suun kautta annettaessa amoksisilliinin hyötyosuus on noin 70 %. Huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika (T_{max}) on noin yksi tunti.

Farmakokineettiset tulokset tutkimuksesta, jossa 250 mg amoksisilliinia annettiin paastotilanteessa terveille vapaaehtoisille kolme kertaa vuorokaudessa, esitetään seuraavassa taulukossa:

C_{max} (mikrog/ml)	T_{max} * (h)	AUC _(0-24h) (mikrog*h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
3,3 ± 1,12	1,5 (1,0 – 2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
*Mediaani (vaihteluväli)			

Hyötyosuus on lineaarinen suhteessa annokseen annosvälillä 250–3 000 mg (mitattuna C_{max} - ja AUC-arvoina). Samanaikainen ruokailu ei vaikuta imeytyvyyteen.

Hemodialyysi soveltuu amoksisilliinin poistamiseen elimistöstä.

Jakautuminen

Noin 18 % amoksisilliinipitoisuudesta plasmassa on sitoutuneena proteiineihin. Amoksisilliinin näennäinen jakautumistilavuus on noin 0,3–0,4 l/kg.

Laskimonsisäisen annon jälkeen amoksisilliinia on todettu sappirakossa, vatsan kudoksissa, ihossa, rasva- ja lihaskudoksessa, nivel- ja peritoneaalineesteessä, sapessa ja märkäeritteissä. Amoksisilliini ei jakaudu aivo-selkäydinnesteeseen riittävässä määrin.

Eläinkokeissa ei ole nähty viitteitä amoksisilliinin kertymisestä merkittävässä määrin mihinkään elimeen. Amoksisilliinia, kuten useimpia penisilliinejä, voidaan todeta rintamaidossa (ks. kohta 4.6).

Amoksisilliini on osoitettu läpäisevän istukan (ks. kohta 4.6).

Biotransformaatio

Osa amoksisilliinista erittyy virtsaan inaktiivisena penisilloinihappona määrinä, jotka vastaavat 10–25 % alkuannoksesta.

Eliminaatio

Amoksisilliini eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta.

Amoksisilliinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin yksi tunti ja keskimääräinen kokonaispuhdistuma noin 25 l/h terveillä henkilöillä. Noin 60–70 % amoksisilliinista erittyy muuttumattomana virtsaan ensimmäisten kuuden tunnin kuluessa yhden 250 mg:n tai 500 mg:n amoksisilliiniannoksen jälkeen. Eri tutkimuksissa on todettu, että virtsaan erittyy 24 tunnin kuluessa 50–85 % amoksisilliinista.

Probenesidin samanaikainen anto pitkittää amoksisilliinin erittymistä (ks. kohta 4.5).

Ikä

Amoksisilliinin eliminaation puoliintumisaika on noin 3 kuukauden–2 vuoden ikäisillä lapsilla samanlainen kuin vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla. Vastasyntyneiden lasten (myös ennenaikaisesti syntyneiden) ensimmäisen elinviikon aikana annostiheys ei saisi ylittää kahta kertaa vuorokaudessa munuaisista riippuvan poistumisreitien kypsyttömyyden vuoksi. Koska iäkkäillä potilailla on muita todennäköisemmin heikentynyt munuaistoiminta, on annoksen valinnassa noudatettava varovaisuutta. Munuaistoiminnan seuranta saattaa myös olla hyödyllistä.

Sukupuoli

Annettaessa amoksisilliini suun kautta terveille miehille ja naisille sukupuolella ei ollut merkittävää vaikutusta amoksisilliinin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Amoksisilliinin kokonaispuhdistuma seerumista pienenee samassa suhteessa kuin munuaistoiminta heikkenee (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on annettava lääkevalmistetta varoen, ja maksan toimintaa on seurattava säännöllisin väliajoin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty amoksisilliinilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

mikrokiteinen selluloosa
povidoni (K25)
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:
hypromelloosi
talkki
titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC-alumiiniläpipainopakkaus. 14, 20, 30 ja 100 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

500 mg: 11517

750 mg: 11518

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUSIMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.6.1994

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.9.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.2.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amoxin 500 mg filmdragerade tabletter
Amoxin 750 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller amoxicillintrihydrat i en mängd som motsvarar 500 mg eller 750 mg amoxicillin. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

Preparatets utseende: Vita, ovala och filmdragerade tabletter försedda med brytskåra på bägge sidorna. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

500 mg: 18 x 7,0 mm

750 mg: 21 x 10 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Amoxicillin är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1):

- akut bakteriell sinusit
- akut *otitis media*
- akut streptokocktonsillit och -faryngit
- akuta exacerbationer av kronisk bronkit
- samhällsförvärvad pneumoni
- akut cystit
- asymtomatisk bakteriuri under graviditet
- akut pyelonefrit
- tyfoid- och paratyfoidfeber
- dental abscess med spridande cellulit
- infektion i ledprotes
- eradikering av *Helicobacter pylori*
- borrelios (Lyme-sjukdom).

Amoxicillin är också avsett för endokarditprofylax.

Officiella riktlinjer för adekvat användning av antibakteriella medel bör beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vid val av amoxicillindos för att behandla en specifik infektion bör följande beaktas:

- förväntade patogener och deras sannolika känslighet för antibakteriella medel (se avsnitt 4.4)
- infektionens svårighetsgrad och lokalisation
- patientens ålder, vikt och njurfunktion, se nedan.

Behandlingslängden ska bestämmas med hänsyn till typen av infektion och patientens svar på behandlingen, och den ska i allmänhet vara så kort som möjligt. Vissa infektioner kräver behandling under längre tid (se avsnitt 4.4 gällande långtidsbehandling).

Vuxna och barn \geq 40 kg

<i>Indikation*</i>	<i>Dos*</i>
Akut bakteriell sinusit	250–500 mg var 8:e timme, eller 750 mg – 1 g var 12:e timme.
Asymtomatisk bakteriuri under graviditet	
Akut pyelonefrit	
Dental abscess med spridande cellulit	Vid svåra infektioner 750 mg – 1 g var 8:e timme.
Akut cystit	Akut cystit kan behandlas med 3 g två gånger per dygn på en dag.
Akut <i>otitis media</i>	500 mg var 8:e timme, eller 750 mg – 1 g var 12:e timme.
Akut streptokocktonsillit och -faryngit	
Akuta exacerbationer av kronisk bronkit	
	Vid svåra infektioner 750 mg – 1 g var 8:e timme i 10 dagar.
Samhällsförvärd pneumoni	500 mg – 1 g var 8:e timme.
Tyfoid- och paratyfoidfeber	500 mg – 2 g var 8:e timme.
Infektion i ledprotes	500 mg – 1 g var 8:e timme.
Endokarditprofylax	2 g peroralt, engångsdos 30–60 minuter före ingrepp.
Eradikering av <i>Helicobacter pylori</i>	750 mg – 1 g två gånger per dygn i kombination med protonpumpshämmare (t.ex. omeprazol eller lansoprazol) och annat antibiotikum (t.ex. klaritromycin eller metronidazol) i 7 dagar.
Borrelios (Lyme-sjukdom; se avsnitt 4.4)	Tidigt stadium: 500 mg – 1 g var 8:e timme upp till högst 4 g/dygn i uppdelade doser i 14 dagar (10–21 dagar). Sent stadium (systemiska symtom): 500 mg – 2 g var 8:e timme upp till högst 6 g/dygn i uppdelade doser i 10–30 dagar.
*Officiella behandlingsriktlinjer för respektive indikation bör beaktas	

Barn < 40 kg

Barn kan behandlas med amoxicillin i form av kapslar, dispergerbara tabletter, suspension eller dospåsar.

För barn under sex månaders ålder rekommenderas pediatrik suspension.

Barn som väger 40 kg eller mer bör behandlas med samma dos som vuxna.

Rekommenderade doser:

<i>Indikation⁺</i>	<i>Dos⁺</i>
Akut bakteriell sinusit	20–90 mg/kg/dygn fördelat på deldoser.*

Akut <i>otitis media</i>	
Samhällsförvärvad pneumoni	
Akut cystit	
Akut pyelonefrit	
Dental abscess med spridande cellulit	
Akut streptokocktonsillit och -faryngit	40–90 mg/kg/dygn fördelat på deldoser.*
Tyfoid- och paratyfoidfeber	100 mg/kg/dygn fördelat på tre deldoser.
Infektion i ledprotes	500 mg – 1 g var 8:e timme.
Endokarditprofylax	50 mg/kg peroralt, engångsdos 30–60 minuter före ingrepp.
Borrelios (Lyme-sjukdom; se avsnitt 4.4)	Tidigt stadium: 25–50 mg/kg/dygn fördelat på tre deldoser i 10–21 dagar. Sent stadium (systemiska symtom): 100 mg/kg/dygn fördelat på tre deldoser i 10–30 dagar.
+Officiella behandlingsriktlinjer för respektive indikation bör beaktas	
*Dosering två gånger per dygn ska endast övervägas i den övre delen av dosintervallet	

Äldre patienter

Ingen dosjustering behövs.

Nedsatt njurfunktion

GFR (ml/min)	Vuxna och barn med en vikt på minst 40 kg	Barn under 40 kg [#]
Över 30	ingen dosjustering krävs	ingen dosjustering krävs
10–30	högst 500 mg två gånger dagligen	15 mg/kg två gånger dagligen (högst 500 mg två gånger per dag)
under 10	högst 500 mg/dygn	15 mg/kg en gång dagligen (högst 500 mg)
[#] Parenteral behandling rekommenderas i de flesta fall		

Patienter som får hemodialysbehandling

Amoxicillin kan avlägsnas ur cirkulationen vid hemodialys.

	Hemodialys
Vuxna och barn med en vikt på minst 40 kg	15 mg/kg/dygn som en dos per dag. Före hemodialystillfället administreras en tilläggsdos på 15 mg/kg. Efter hemodialysen ges ytterligare en dos på 15 mg/kg för att återställa läkemedelshalten i blodet.

Patienter som står på peritonealdialys

Högst 500 mg amoxicillin per dygn.

Nedsatt leverfunktion

Dosera med försiktighet och kontrollera leverfunktionen med jämna mellanrum (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Administre ringssätt

Amoxin ska tas peroralt.

Upptaget av amoxicillin påverkas inte av föda.

Behandlingen kan inledas parenteralt, i enlighet med vad som beskrivs i produktresumén för intravenös formulering, och sedan fortsätta med ett peroralt preparat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något penicillin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Allvarlig omedelbar överkänslighetsreaktion i anamnesen (t.ex. anafylaxi) mot något annat betalaktampreparat (t.ex. en cefalosporin, karbapenem eller monobaktam).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Innan en behandling med amoxicillin sätts in, bör man noggrant utreda om patienten tidigare upplevt överkänslighetsreaktioner orsakade av penicilliner, cefalosporiner eller övrig betalaktamantibiotika (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Allvarliga och ibland letala överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaktoida reaktioner och allvarliga hudbiverkningar) har rapporterats hos patienter som behandlats med penicillin. Överkänslighetsreaktioner kan även utvecklas till Kounis syndrom, en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt (se avsnitt 4.8). Sannolikheten för sådana reaktioner är större hos patienter som tidigare konstaterats vara penicillinöverkänsliga, samt hos atopiker. Om någon patient får en allergisk reaktion ska behandlingen med amoxicillin avbrytas och en lämplig, alternativ behandling initieras i stället.

Läkemedelsutlöst enterokolit

Läkemedelsutlöst enterokolit har rapporterats främst hos barn som får amoxicillin (se avsnitt 4.8).

Läkemedelsutlöst enterokolit är en allergisk reaktion med långdragna kräkningar som främsta symtom (1-4 timmar efter intag) i frånvaro av allergiska hud- eller luftvägssymtom. Ytterligare symtom kan vara buksmärtor, diarré, hypotoni eller leukocytos med neutrofil. Det har förekommit allvarliga fall inklusive progression till chock.

Resistenta mikrober

Amoxicillin lämpar sig inte för behandling av vissa typer av infektioner, förutom i fall där patogenen redan dokumenterats och konstaterats vara känslig, eller då det är ytterst sannolikt att amoxicillin har effekt mot ifrågavarande patogen (se avsnitt 5.1). Detta gäller i synnerhet när man överväger behandling av patienter med urinvägsinfektioner och svåra infektioner i öron-näsa-svalg.

Kramper

Kramper kan uppträda hos patienter med nedsatt njurfunktion, hos patienter som får höga doser och hos patienter med predisponerande faktorer (t.ex. krampanfall, behandlad epilepsi eller meningeala sjukdomar i anamnesen (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion ska dosen anpassas enligt insufficiensens svårighetsgrad (se avsnitt 4.2).

Hudreaktioner

Ett generaliserat erytem med feber och pustler som uppträder i början av behandlingen kan vara symtom på akut generaliserad exantematös pustulos (AEGP, se avsnitt 4.8). Vid en sådan reaktion måste behandlingen med amoxicillin sättas ut och all vidare administrering är kontraindicerad.

Amoxicillin ska undvikas vid misstanke om mononukleos, eftersom hudutslag som påminner om mässling har påträffats i samband med bruk av amoxicillin i dessa fall.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter som upplevt läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) i samband med något annat läkemedel, eftersom denna reaktion också rapporterats med amoxicillin.

Jarisch-Herxheimers reaktion

Jarisch-Herxheimers reaktion har iakttagits efter behandling av borreliainfektion med amoxicillin (se avsnitt 4.8). Den är ett direkt resultat av amoxicillinets bakteriedödande effekt på den bakterie som orsakar borrelios, spiroketen *Borrelia burgdorferi*. Patienterna ska informeras om att detta är en vanlig reaktion på antibiotikabehandling av borrelia och att den oftast går tillbaka av sig själv.

Överväxt av resistenta mikroorganismer

Långvarig användning kan ibland leda till överväxt av resistenta organismer.

Antibiotikaassocierad kolit har rapporterats med så gott som alla antibakteriella medel och kan variera i svårighetsgrad från lindrig till livshotande (se avsnitt 4.8). Det är därför viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som får diarré under eller efter administrering av ett antibiotikum.

Om antibiotikaassocierad kolit uppkommer ska amoxicillinbehandlingen omedelbart sättas ut, läkare konsulteras och lämplig behandling sättas in. Peristaltikhämmande läkemedel är kontraindicerade i denna situation.

Långtidsbehandling

Regelbundna bedömningar av funktionen hos njurar, lever och hematopoetiska organ rekommenderas vid långtidsbehandling. Förhöjda leverenzymen och förändrad blodstatus har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Antikoagulantia

Förlängd protrombintid har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med amoxicillin. Adekvat uppföljning krävs hos patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia. Dosen av perorala antikoagulantia kan behöva justeras för att upprätthålla önskad antikoagulationsnivå (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Kristalluri

Kristalluri (inklusive akut njurskada) har i mycket sällsynta fall, och främst i samband med parenteral behandling, konstaterats hos patienter med minskad urinutsöndring. Vid användning av stora amoxicillindoser ska ett tillräckligt vätskeintag och en tillräcklig urinutsöndring säkerställas för att minska risken för amoxicillinorsakad kristalluri. Patienter med urinkateter ska regelbundet kontrolleras för att säkerställa att katetern inte täppts till (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Inverkan på diagnostiska undersökningar

Förhöjda amoxicillinkoncentrationer i serum och urin påverkar sannolikt vissa laboratorieprov. När kemiska analysmetoder används, är falska positiva resultat på grund av höga urinkoncentrationer av amoxicillin allmänna.

Vid kontroll av förekomst av glukos i urinen under en behandling med amoxicillin ska alltid enzymatiska glukosoxidasmetoder användas.

Amoxicillin kan också förvränga resultaten av östriolbestämningar hos gravida kvinnor.

Hjälpämne

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt"

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Allopurinol

Samtidig administrering av allopurinol under behandling med amoxicillin kan öka sannolikheten för allergiska hudreaktioner.

Tetracykliner

Tetracykliner och andra bakteriostatiska läkemedel kan påverka amoxicillinets baktericida effekt.

Orala antikoagulantia

Orala antikoagulantia och penicilliner har använts i stor utsträckning i klinisk praxis utan rapporter om interaktioner. Fall av förhöjd internationell normaliserad kvot (INR) har dock rapporterats i litteraturen hos patienter som underhållsbehandlas med acenokumarol eller warfarin och ordineras en kur amoxicillin. Om samtidig administrering är nödvändig ska protrombintid eller INR kontrolleras noggrant vid insättning eller utsättning av amoxicillin. Justering av dosen orala antikoagulantia kan också krävas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Metotrexat

Penicilliner kan minska utsöndringen av metotrexat och därmed öka risken för toxicitet.

Probenecid

Samtidig användning av probenecid rekommenderas inte. Probenecid minskar utsöndringen av amoxicillin i njurtubuli. Samtidig användning av probenecid kan leda till ökade koncentrationer av amoxicillin i blodet under längre tid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter. Begränsade data från användning av amoxicillin under graviditet hos människa tyder inte på ökad risk för kongenitala missbildningar. Amoxicillin kan användas under graviditet om den möjliga nyttan med behandlingen uppväger de eventuella riskerna.

Amning

Små mängder amoxicillin utsöndras i bröstmjölk, vilket kan leda till sensibilisering. Ett barn som ammas kan därför utveckla diarré eller svampinfektion i slemhinnor, vilket kan kräva ett avbrott i amningen. Amoxicillin kan endast användas under amning efter en risk/nytta-utvärdering av behandlande läkare.

Fertilitet

Data gällande eventuell inverkan av amoxicillin på fertilitet hos människa saknas. Inga effekter på fertiliteten har konstaterats vid reproduktionsstudier på djur.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier gällande möjliga effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Biverkningar som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (t.ex. allergiska reaktioner, yrsel eller kramper) kan emellertid förekomma (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

De biverkningar som oftast rapporteras är diarré, illamående och hudutslag.

Biverkningar av amoxicillin som förekommit i kliniska studier samt under övervakning efter marknadsintroduktion redovisas nedan enligt MedDRA:s klassificering efter organsystem.

Följande termer har använts för att klassificera förekomsten av biverkningarna:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer	
Mycket sällsynta	Mukokutan kandidos
Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	Reversibel leukopeni (inkluderar svår neutropeni eller agranulocytos), reversibel trombocytopeni och hemolytisk anemi Förlängd blödningstid och protrombintid (se avsnitt 4.4)
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	Svåra allergiska reaktioner, inkluderande angioödem, anafylaxi, serumsjuka och överkänslighetsvaskulit (se avsnitt 4.4)
Ingen känd frekvens	Jarisch-Herxheimers reaktion (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket sällsynta	Hyperkinesi, yrsel och kramper (se avsnitt 4.4)
Ingen känd frekvens	Aseptisk meningit
Hjärtat	
Ingen känd frekvens	Kounis syndrom
Magtarmkanalen	
<i>Data från kliniska studier</i>	
*Vanliga	Diarré och illamående
*Mindre vanliga	Kräkningar
<i>Data efter marknadsintroduktion</i>	
Mycket sällsynta	Antibiotikaassocierad kolit (inkl. pseudomembranös kolit och hemorragisk kolit, se avsnitt 4.4) Svart, hårig tunga
Ingen känd frekvens	Läkemedelsutlöst enterokolit
Lever och gallvägar	
Mycket sällsynta	Hepatit och kolestatisk ikterus, måttligt förhöjda ASAT- och/eller ALAT-värden
Hud och subkutan vävnad	
<i>Data från kliniska studier</i>	
*Vanliga	Hudutslag
*Mindre vanliga	Urtikaria och pruritus
<i>Data efter marknadsintroduktion</i>	
Mycket sällsynta	Hudreaktioner såsom <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, bullös och exfoliativ dermatit, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4)
Ingen känd frekvens	Linjär IgA-sjukdom

Njurar och urinvägar	
Mycket sällsynta	Interstitiell nefrit Kristalluri (inklusive akut njurskada) (se avsnitt 4.4 och 4.9)
*Incidensen av dessa biverkningar har härletts från kliniska studier där totalt omkring 6 000 vuxna och barn som tagit amoxicillin har deltagit.	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symtom och tecken på överdosering

Gastrointestinala symtom (såsom illamående, kräkningar och diarré) samt rubbad vätske- och elektrolytbalans kan förekomma. Amoxicillinkristaller i urinen, vilket ibland leder till njursvikt, har observerats. Kramper kan förekomma hos patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som får höga doser (se avsnitt 4.4 och 4.8). Amoxicillinkristaller i urinen, ibland ledande till njursvikt, har observerats (se avsnitt 4.4).

Behandling av intoxikation

Gastrointestinala symtom kan behandlas symtomatiskt med särskild uppmärksamhet på vätske- och elektrolytbalansen. Amoxicillin kan elimineras från cirkulationen genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Penicilliner med utvidgat spektrum
 ATC-kod: J01CA04

Verkningsmekanism

Amoxicillin är ett semisyntetiskt penicillin (betalaktamantibiotikum) som hämmar ett eller flera enzymer (kallas ofta penicillinbindande proteiner, PBP) vid biosyntesen av bakteriellt peptidoglykan, som är en väsentlig komponent i bakteriernas cellväggar. Hämming av peptidoglykansyntesen leder till försvagade cellväggar, vilket oftast leder till att cellen bryts ned och dör.

Amoxicillin är känsligt för nedbrytning som orsakas av betalaktamas producerad av resistenta bakterier. Verkningsspektrum för amoxicillin ensamt omfattar därför inte organismer som producerar dessa enzymer.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Den tid under vilken koncentrationen överstiger minsta hämmande koncentration ($T > MIC$) anses vara den viktigaste effektbestämmande faktorn för amoxicillin.

Resistensmekanism

De huvudsakliga mekanismerna för amoxicillinresistens är:

- inaktivering genom bakteriella betalaktamaser
- förändring av PBP, vilket minskar det antibakteriella medlets affinitet till målet.

Impermeabla bakterier eller effluxpumpmekanismer kan orsaka eller bidra till bakteriernas resistens, särskilt hos gramnegativa bakterier.

Brytpunkter

EUCASTs kliniska MIC-brytpunkter för amoxicillin (version 12.0, 2022-01-01) är:

Patogen	MIC-brytpunkt (mg/l)	
	Känslig	Resistent
Enterobakterier ¹	≤ 8	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp. ^{2,3}	Anm. ^{2,3}	Anm. ^{2,3}
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 ⁴	> 8 ⁴
Streptokocker grupp A, B, C och G	Anm. ⁵	Anm. ⁵
<i>Streptococcus pneumonia</i> (oral)	≤ 0,5	> 1
Streptokocker i viridansgruppen	≤ 0,5	> 2
<i>Haemophilus influenza</i> (oral)	≤ 0,001	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Anm. ⁷	Anm. ⁷
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 1	> 1
PK-PD (icke-artrelaterade) brytpunkter	≤ 2	> 8

¹ Amoxicillins brytpunkter för enterobakterier är baserade på intravenös administrering. Vid oral administrering gäller brytpunkterna endast för urinvägsinfektioner. Brytpunkterna för övriga infektioner är under evaluering.

² De flesta stammarna av *S. aureus* producerar penicillinas och en del är resistent mot meticillin. Någondera av dessa mekanismer orsakar stammarnas resistens mot amoxicillin. Isolat som testats känsliga för bensylpenicillin och cefoxitin kan anses känsliga för alla penicilliner. Vid oral administrering bör en tillräcklig exponering vid infektionsstället försäkras. Isolat som testats resistent mot cefoxitin är resistent mot alla penicilliner.

³ De flesta stafylokockarterna producerar penicillinas och en del är resistent mot meticillin. Någondera av dessa mekanismer orsakar arternas resistens mot amoxicillin. För närvarande finns ingen metod som med säkerhet kan upptäcka penicillinasproduktion hos alla arter av stafylokocker.

⁴ Känsligheten för amoxicillin kan härledas från ampicillin.

⁵ Penicillinkänsligheten hos streptokocker i grupp A, B, C och G har härletts från känsligheten för bensylpenicillin.

⁶ Betalaktamasproducerande organismer ska rapporteras som resistent. Test baserade på kromogent cefalosporin kan användas för att konstatera betalaktamas.

⁷ De flesta stammarna av *M. catarrhalis* producerar betalaktamas, även om produktionen är långsam och kan ge svaga positiva resultat vid in vitro-test. Betalaktamasproducerande stammar av *M. catarrhalis* ska rapporteras som resistent.

Dessa data har delvis producerats under ECDCs tjänstekontrakt och gjorts tillgängliga av EUCAST utan kostnad för användaren och kan nås på EUCAST webbplatsen www.eucast.org. EUCAST

rekommendationerna uppdateras ofta och de senaste versionerna finns tillgängliga på www.eucast.org eller www.eucast.org/clinical_breakpoints/.

Prevalens av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för vissa arter. Information om lokala resistensförhållanden bör inhämtas, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Om läkemedlets effekt på grund av den lokala resistensprevalensen kan ifrågasättas vid åtminstone vissa typer av infektioner bör vid behov expert rådfrågas.

Mikroorganismers känslighet för amoxicillin <i>in vitro</i>
Arter som vanligen är känsliga
<u>Grampositiva aerobes:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Betahemolytiska streptokocker (grupp A, B, C och G) <i>Listeria monocytogenes</i>
Arter där förvärvad resistens kan utgöra ett problem
<u>Gramnegativa aerobes:</u> <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>
<u>Grampositiva aerobes:</u> Koagulasnegativa stafylokocker <i>Staphylococcus aureus</i> ^f <i>Streptococcus pneumoniae</i> Streptokocker i viridansgruppen
<u>Grampositiva anaerobes:</u> <i>Clostridium</i> spp.
<u>Gramnegativa anaerobes:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Övriga:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Organismer med naturlig resistens[†]
<u>Grampositiva aerobes:</u> <i>Enterococcus faecium</i> [†]
<u>Gramnegativa aerobes:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
<u>Gramnegativa anaerobes:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (många stammar av <i>Bacteroides fragilis</i> är resistenta).
<u>Övriga:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

†Naturlig intermediär känslighet om ingen förvärvad resistensmekanism finns.

‡Så gott som alla *S.aureus* är resistenta mot amoxicillin på grund av penicillinasproduktion. Dessutom är alla meticillinresistenta stammar resistenta mot amoxicillin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Amoxicillin löses upp fullständigt i vattenlösning vid fysiologiskt pH. Det absorberas väl och snabbt vid peroral administrering. Efter peroral administrering är biotillgängligheten för amoxicillin cirka 70 %. Tid till maximal plasmakoncentration (T_{max}) är cirka 1 timme.

Nedan presenteras de farmakokinetiska resultaten från en studie där en amoxicillindos på 250 mg gavs tre gånger dagligen till fastande, friska frivilliga.

C_{max} (mikrog/ml)	T_{max} * (h)	AUC _(0-24h) ((mikrog*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 (intervall)			

I intervallet 250–3 000 mg är biotillgängligheten linjär mot dosen (uppmätt som C_{max} och AUC). Absorptionen påverkas inte av samtidigt födointag.

Hemodialys kan användas för eliminering av amoxicillin.

Distribution

Cirka 18 % av totalt amoxicillin i plasma är proteinbundet och skenbar distributionsvolym är cirka 0,3–0,4 l/kg.

Efter intravenös administrering har amoxicillin återfunnits i gallblåsa, bukvävnad, hud, fettvävnad, muskelfvävnad, synovial- och peritonealvätska, galla och var. Amoxicillin distribueras inte i tillräcklig omfattning till cerebrospinalvätska.

Vid djurstudier har man inte funnit evidens för någon betydande vävnadsretention av läkemedelsderivat material. I likhet med de flesta penicilliner kan amoxicillin påvisas i bröstmjölk (se avsnitt 4.6).

Amoxicillin har visat sig passera placentabariären (se avsnitt 4.6).

Metabolism

Amoxicillin utsöndras delvis i urinen som inaktiv penicilloinsyra i kvantiteter motsvarande högst 10–25 % av den initiala dosen.

Eliminering

Amoxicillin elimineras främst via njurarna.

Genomsnittlig halveringstid för amoxicillin är cirka en timme och genomsnittlig total clearance cirka 25 l/timme hos friska personer. Omkring 60–70 % utsöndras i oförändrad form via urinen under de första 6 timmarna efter administrering av en engångsdos om 250 mg eller 500 mg amoxicillin. I flera olika studier har man funnit att 50–85 % av amoxicillin utsöndras via urinen under ett dygn.

Samtidig användning av probenecid fördröjer utsöndringen av amoxicillin (se avsnitt 4.5).

Ålder

Halveringstiden i eliminationsfasen för amoxicillin är likartad för barn från cirka 3 månaders ålder till 2 år som för äldre barn och vuxna. När det gäller mycket unga barn (inklusive prematura nyfödda) ska administrering inte ske oftare än två gånger per dygn under den första levnadsveckan på grund av barnens omogna renala elimineringsvägar. Eftersom sannolikheten för försämrad njurfunktion är större hos äldre patienter ska försiktighet iakttas vid valet av dosering. Njurfunktionen kan behöva uppföljas.

Kön

Patientens kön har ingen signifikant inverkan på farmakokinetiken för amoxicillin efter peroral administrering av amoxicillin till friska män och kvinnor.

Nedsatt njurfunktion

Total serumclearance för amoxicillin minskar proportionellt med den försämrade njurfunktionen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion ska doseras med försiktighet och leverfunktionen kontrolleras regelbundet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Amoxicillin har inte studerats avseende karcinogenicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

mikrokristallin cellulosa
povidon (K25)
natriumstärkelseglykolat (typ A)
magnesiumstearat

Filmdragering:

hypromellos
talk
titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av PVC/PVDC-aluminium: 14, 20, 30 och 100 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 11517

750 mg: 11518

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.6.1994

Datum för den senaste förnyelsen: 23.9.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.2.2023