

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amorion 500 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Amorion 750 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai kermanvärinen, pitkänomainen, kaksoiskupera, jakourteellinen, kalvopäällysteinen tabletti.

500 mg: koko noin 7 x 18 mm

750 mg: koko noin 10 x 21 mm

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

- Akuutti bakteeriperäinen sinuiitti
- Akuutti välikorvatulehdus
- Streptokokin aiheuttama akuutti tonsilliitti ja faryngiitti
- Kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet
- Avohoitosyntyinen keuhkokuume
- Akuutti kystiitti
- Raskaudenaikainen oireeton bakteriuria
- Akuutti pyelonefriitti
- Lavantauti ja pikkulavantauti
- Hammasperäinen märkäpesäke, johon liittyy etenevä selluliitti
- Tekonivelinfektiot
- *Helicobacter pylorin* häätö
- Lymen tauti

Amorion on tarkoitettu myös endokardiitin ehkäisyyn.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Seuraavat asiat on otettava huomioon, kun valitaan Amorion -annosta tietyn infektion hoitoon:

- Oletetut patogeenit ja niiden todennäköinen herkkyys bakteerilääkkeille (ks. kohta 4.4)
- Infektion vaikeusaste ja sijainti
- Potilaan ikä, paino ja munuaisten toiminta, alla olevien ohjeiden mukaisesti.

Hoidon kesto on määritettävä infektion tyypin ja potilaan hoitovasteen mukaan, ja yleisesti hoitoajan tulisi olla mahdollisimman lyhyt. Jotkut infektiot vaativat pitempiä hoitjaksoja (ks. kohdasta 4.4 pitkäkestoista hoitoa koskevat ohjeet).

### Aikuiset ja vähintään 40 kg painavat lapset

Käyttöaihe*	Annos*
Akuutti bakteeriperäinen sinuiitti	250–500 mg 8 tunnin välein tai 750 mg – 1 g 12 tunnin välein
Raskaudenaikainen oireeton bakteriuria	Vaikeissa infektioissa 750 mg – 1 g 8 tunnin välein
Akuutti pyelonefriitti	
Hammasperäinen märkäpesäke, johon liittyy etenevä selluliitti	
Akuutti kystiitti	Akuuttiin kystiittiin voidaan antaa 3 g kaksi kertaa vuorokaudessa yhden vuorokauden ajan
Akuutti välikorvatulehdus Streptokokin aiheuttama akuutti tonsilliitti ja faryngiitti Kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet	500 mg 8 tunnin välein, 750 mg – 1 g 12 tunnin välein  Vaikeissa infektioissa 750 mg – 1 g 8 tunnin välein 10 vuorokauden ajan
Avohoitosyntyinen keuhkokuume	500 mg – 1 g 8 tunnin välein
Lavantauti ja pikkulavantauti	500 mg – 2 g 8 tunnin välein
Tekonivelinfektiot	500 mg – 1 g 8 tunnin välein
Endokardiitin ehkäisy	2 g suun kautta, kerta-annoksena 30–60 minuuttia ennen toimenpidettä
<i>Helicobacter pylorin</i> häätö	750 mg – 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa yhdessä protonipumpun estäjän (esim. omepratsolin, lansopratsolin) ja toisen antibiootin (esim. klaritromysiinin, metronidatsolin) kanssa 7 vuorokauden ajan
Lymen tauti (ks. kohta 4.4)	Varhaisvaihe: 500 mg – 1 g 8 tunnin välein, enintään 4 g/vrk jaettuina annoksina, 14 vuorokauden (10–21 vuorokauden) ajan  Myöhäisvaihe (systeemisiä oireita): 500 mg – 2 g 8 tunnin välein, enintään 6 g/vrk jaettuina annoksina, 10–30 vuorokauden ajan

\*Kunkin käyttöaiheen viralliset hoitosuosituksot on otettava huomioon.

### Alle 40 kg painavat lapset

Lasten hoidossa voidaan käyttää Amorion -tabletteja tai oraalisuspensioita. Yli 40 kg painavien lasten hoidossa käytetään aikuisten annostusta.

### Suosittelut annokset:

Käyttöaihe <sup>+</sup>	Annos <sup>+</sup>
Akuutti bakteeriperäinen sinuiitti	20–90 mg/kg/vrk jaettuina annoksina*
Akuutti välikorvatulehdus	
Avohoitosyntyinen keuhkokuume	
Akuutti kystiitti	
Akuutti pyelonefriitti	
Hammasperäinen märkäpesäke, johon liittyy etenevä selluliitti	
Streptokokin aiheuttama akuutti tonsilliitti ja faryngiitti	40–90 mg/kg/vrk jaettuina annoksina*
Lavantauti ja pikkulavantauti	100 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen
Endokardiitin ehkäisy	50 mg/kg suun kautta, kerta-annoksena 30–60 minuuttia ennen toimenpidettä
Lymen tauti (ks. kohta 4.4)	Varhaisvaihe: 25–50 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen 10–21 vuorokauden ajan  Myöhäisvaihe (systemisiä oireita): 100 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen 10–30 vuorokauden ajan

<sup>+</sup> Kunkin käyttöaiheen viralliset hoitosuositukset on otettava huomioon.  
<sup>\*</sup> Kahteen annokseen vuorokaudessa perustuvia annostusohjelmia pitäisi harkita vain suositeltujen annosten suurimmilla annoksilla.

### 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 yhtenä annoksena vuorokaudessa (enintään 500 mg)

# Parenteraalinen hoito on suositeltavin useimmissa tapauksissa.

### *Hemodialyysipotilaat*

Amoksisilliini saattaa poistua verenkierrosta hemodialyysissä.

	Hemodialyysi
<b>Aikuiset ja vähintään 40 kg painavat lapset</b>	15 mg/kg/vrk yhtenä annoksena vuorokaudessa  Ennen hemodialyysiä annetaan yksi 15 mg/kg lisäannos. Hemodialyysin jälkeen annetaan toinen 15 mg/kg annos veren lääkeainepitoisuuden palauttamiseksi ennalleen.

## *Peritoneaalidialyysipotilaat*

Amoksisilliinia enintään 500 mg/vrk.

### **Maksan vajaatoiminta**

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

### **Antotapa**

Amorion otetaan suun kautta.

Ruoka ei heikennä Amorion-tablettien imeytymistä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, mille tahansa penisilliinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Jonkin muun beetalaktaamiantibiootin (esim. jonkin kefalosporiinin, karbapeneemin tai monobaktaamin) aiheuttama aikaisempi vaikea välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksia).

### **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 kohdistuvia 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 aiheuttamaa enterokoliittista oireyhtymää (drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) on raportoitu pääasiassa amoksisilliini-klavulaanihappoa 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 on erityisesti otettava huomioon suunniteltaessa hoitoa virtsatietulehduksiin ja vaikeisiin korva-, nenä- ja kurkkuihinfektioihin.

#### **Kouristukset**

Kouristuksia voi esiintyä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, suuria annoksia saavilla potilailla tai potilailla, joilla on altistavia tekijöitä (esim. aikaisempia kouristuskohtauksia, hoidossa oleva epilepsia tai aivo- tai selkäydinkalvojen sairaus) (ks. kohta 4.8).

## Munuaisten vajaatoiminta

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

## Ihoreaktiot

Hoitoa aloitettaessa ilmaantuva kuumeinen yleistynyt punoitus, johon liittyy märkärakkuloita, saattaa olla akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin (AGEP) oire (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.

## Jarisch–Herxheimerin reaktio

Joillakin potilailla on todettu Jarisch–Herxheimerin reaktio, kun amoksisilliinia on annettu Lymen taudin hoitoon, (ks. kohta 4.8). Se johtuu suoraan amoksisilliinin bakterisidisestä vaikutuksesta Lymen taudin aiheuttajaan, *Borrelia burgdorferi* -spirokeettaan. Potilaalle on kerrottava, että kyseessä on yleinen Lymen taudin antibioottilhoidosta johtuva reaktio, joka paranee yleensä itsestään.

## Resistenttien mikrobien liikakasvu

Pitkäkestoinen hoito voi toisinaan johtaa resistenttien mikrobien liikakasvuun.

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu antibiootteihin liittyvää koliittia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen (ks. kohta 4.8). Siksi on tärkeää, että tämä diagnoosi otetaan huomioon, jos potilaalla esiintyy ripulia minkä tahansa antibioottilhoidon aikana tai sen jälkeen. Jos antibioottilhoitoon liittyvää koliittia esiintyy, amoksisilliinihoito on lopetettava heti, neuvoteltava lääkärin kanssa ja aloitettava asianmukainen hoito. Suolen peristaltiikkaa heikentäviä lääkkeitä ei saa käyttää tässä tilanteessa.

## Pitkäkestoinen hoito

Pitkään kestävä hoidon aikana elinjärjestelmien toimintaa, mukaan lukien munuaisten, maksan ja hematopoieettisen järjestelmän toimintaa, on syytä seurata määrääjain. Kohonneita maksaentsyymiarvoja ja veriarvojen muutoksia 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).

## Kidevirtsausuus

Potilailla, joiden virtsaneritys on vähentynyt, on todettu hyvin harvoin kidevirtsausuutta (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio), pääasiassa parenteraalisen hoidon yhteydessä. Suuria amoksisilliiniannoksia käytettäessä on huolehdittava riittävästä nesteiden saannista ja virtsanerityksestä, jotta amoksisilliinin aiheuttaman kidevirtsausuuden 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 estriolimääritysten tuloksia raskaana olevilla naisilla.

#### Apuaineet

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Probenesidi

Probenesidin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Probenesidi heikentää amoksisilliinin erittymistä munuaistubuluksissa. Probenesidin samanaikainen käyttö voi johtaa veren amoksisilliinipitoisuuden suurenemiseen ja amoksisilliinin tavallista hitaampaan erittymiseen.

#### Allopurinoli

Allopurinolin ja amoksisilliinin samanaikainen käyttö voi lisätä allergisten ihoreaktioiden todennäköisyyttä.

#### Tetrasykliinit

Tetrasykliinit ja muut bakteriostaattiset lääkkeet voivat häiritä amoksisilliinin bakterisidisiä vaikutuksia.

#### Oraaliset antikoagulantit

Oraalisia antikoagulantteja ja penisilliinantibiootteja on käytetty laajalti käytännön työssä ilman raportoituja yhteisvaikutuksia. Kirjallisuudessa on kuitenkin kuvattu tapauksia, joissa INR-arvo on noussut, kun asenokumarolia tai varfariinia käyttäville potilaille on määrätty amoksisilliinikuuri. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, protrombiiniaikaa tai INR -arvoa on seurattava tarkoin, kun amoksisilliini lisätään hoitoon tai sen käyttö lopetetaan. Lisäksi oraalisten antikoagulanttien annosta voidaan joutua muuttamaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

#### Metotreksaatti

Penisilliinit voivat vähentää metotreksaatin erittymistä, jolloin sen toksisuus saattaa voimistua.

### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Vähäiset tiedot amoksisilliinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa siihen, että amoksisilliini lisääisi riskiä synnynnäisiin epämuodostumiin. Amoksisilliinia voidaan käyttää raskauden aikana, kun hoidon mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin siihen mahdollisesti liittyvät riskit.

#### Imetys

Pieniä määriä amoksisilliinia erittyy rintamaitoon, mikä voi aiheuttaa herkistymistä. Imetetylle lapselle

voi kehittyä ripuli tai limakalvojen sieni-infektio, jolloin imetys voidaan joutua lopettamaan. Amoksisilliiniä 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 koneidenkäyttökykyyn vaikuttavia haittavaikutuksia (esim. allergisia rektioita, huimausta, kouristuskohtauksia) saattaa kuitenkin esiintyä (ks. kohta 4.8).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat ripuli, pahoinvointi ja ihottuma.

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

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ , ja  $< 1/10$ ),

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

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

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot			Mukokutaaninen kandidiaasi	
Veri ja imukudos			Korjautuva leukopenia (myös vaikea neutropenia tai agranulosytoosi), korjautuva trombosytopenia ja hemolyyttinen anemia, vuoto- ja protrombiini-ajan piteneminen (ks. kohta 4.4)	
Immuunijärjestelmä			Vaikeat allergiset reaktiot, mukaan lukien angioneuroottinen edeema, anafylaksia, seerumitauti ja yliherkkyysovaskuliitti (ks. kohta 4.4)	Jarisch–Herxheimerin reaktio (ks. kohta 4.4)
Hermosto			Hyperkinesia, huimaus ja	Aseptinen aivokalvontu-

			kouristukset (ks. kohta 4.4)	lehdus
Sydän				Kounisin oireyhtymä
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi*, ripuli*	Oksentelu*	Markkinoille tulon jälkeen raportoituja haittoja: Antibioottihoitoon liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembraanoinen koliitti ja hemorraginen koliitti, ks. kohta 4.4), musta karvakieli	Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä
Maksa ja sappi			Hepatiitti ja kolestaattinen keltaisuus, kohtalainen ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu	
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma*	Kutina*, urtikaria*	Markkinoille tulon jälkeen raportoituja haittoja: Ihoreaktiot, kuten <i>erythema multiforme</i> , Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, rakkulainen ja kesivä dermatiitti, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) (ks. kohta 4.4) ja lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS).	Lineaarinen IgA-sairaus
Munuaiset ja virtsatiet			Interstitiaali-nefriitti	Kidevirtsaus mukaan lukien akuutti munuaisvaurio (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)

\* Näiden haittatapahtumien ilmaantuvuudet perustuvat kliinisiin tutkimuksiin, joissa oli mukana yhteensä noin 6 000 amoksisilliinia saanutta aikuis- ja lapsipotilasta.

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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



www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Yliannostuksen oireet ja löydökset

Ruoansulatuskanavan oireita (kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli) sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä voi ilmetä. Amoksisilliinista johtuvaa kidevirtsausuutta, joka on joissakin tapauksissa johtanut munuaisten vajaatoimintaan, on havaittu. Kouristuksia voi esiintyä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai jotka saavat suuria annoksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

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

### Myrkytyksen hoito

Ruoansulatuskanavan oireet voidaan hoitaa oireenmukaisesti kiinnittäen huomiota neste-/elektrolyyttitasapainoon.

Amoksisilliini voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, laajaspektriset penisilliinit; ATC-koodi: J01CA04

### Vaikutusmekanismi

Amoksisilliini on puolisynteettinen penisilliini (beetalaktaamiantibiotti), joka estää yhden tai useamman entsyymien toimintaa (näitä kutsutaan usein penisilliiniä sitoviksi proteiineiksi eli PBP penicillin-binding proteins) bakteerin peptidoglykaanin biosynteesissä. Peptidoglykaani on bakteerin soluseinämän keskeinen rakenneosa. Peptidoglykaanin synteesin esto johtaa bakteerin soluseinämän heikkenemiseen, jota yleensä seuraa solun hajoaminen ja kuolema.

Amoksisilliini on herkkä resistenttien bakteerien tuottamien beetalaktamaasien hajottavalle vaikutukselle. Siksi amoksisilliinin vaikutuskirjo ei yksinään kata näitä entsyymejä tuottavia mikrobeja.

### Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Aikaa, jonka pitoisuus pysyy pienimmän bakteerien kasvua estävän lääkepitoisuuden yläpuolella ( $T > MIC$ ), pidetään tärkeimpänä amoksisilliinin tehon mittarina.

### Resistenssimekanismit

Amoksisilliiniresistenssin tärkeimmät mekanismit ovat:

- bakteerien tuottamien beetalaktamaasien aiheuttama inaktivaatio
- penisilliiniä sitovien proteiinien muutokset, jotka vähentävät antibakteerisen lääkeaineen affiniteettia kohteeseen.

Bakteerien läpäisemättömyys tai effluksimekanismit voivat aiheuttaa tai edistää resistenssin kehittymistä bakteereissa, erityisesti gram -negatiivisissa bakteereissa.

### Raja-arvot

Amoksisilliinin MIC-rajat ovat EUCAST:n (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) version 5.0 mukaiset.

Mikrobi	MIC-rajat (mg/l)	
	Herkkä ≤	Resistentti >
Enterobacteriaceae	8 <sup>1</sup>	8
<i>Staphylococcus</i> -lajit	Huomautus <sup>2</sup>	Huomautus <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> -lajit <sup>3</sup>	4	8
A-, B-, C- ja G-ryhmän streptokokit	Huomautus <sup>4</sup>	Huomautus <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Huomautus <sup>5</sup>	Huomautus <sup>5</sup>
Viridans-ryhmän streptokokit	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>6</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Huomautus <sup>7</sup>	Huomautus <sup>7</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Gram-positiiviset anaerobit, paitsi <i>Clostridium difficile</i> <sup>8</sup>	4	8
Gram-negatiiviset anaerobit <sup>8</sup>	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 <sup>9</sup>	0,125 <sup>9</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Lajista riippumattomat raja-arvot <sup>10</sup>	2	8

<sup>1</sup>Villin tyypin Enterobacteriaceae -lajit luokitellaan herkiksi aminopenisilliineille. Joissakin maissa villin tyypin *E. coli* ja *P. mirabilis* -isolaatit luokitellaan yleensä kohtalaisen herkiksi. Tällaisessa tapauksessa käytetään MIC-rajaa  $S \leq 0,5$  mg/l.

<sup>2</sup>Useimmat stafylokokit ovat beetalaktamaasin tuottajia, jotka ovat resistenttejä amoksisilliinille. Metisilliinille resistentit isolaatit ovat muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta resistenttejä kaikille beetalaktaamiantibiooteille.

<sup>3</sup>Herkkyys amoksisilliinille voidaan päätellä ampicilliinierkkyyden perusteella.

<sup>4</sup>A-, B-, C- ja G-ryhmän streptokokkien herkkyys penisilliineille päätellään bentsyylipenisilliinierkkyyden perusteella.

<sup>5</sup>Rajat koskevat vain muita kuin meningiitti-isolaatteja. Jos isolaatit on luokiteltu kohtalaisen herkiksi ampicilliinille, suun kautta annettavaa amoksisilliinihoitoa on vältettävä. Herkkyys päätellään ampicilliinin MIC-arvojen perusteella.

<sup>6</sup>Rajat perustuvat laskimonsisäiseen annosteluun. Beetalaktamaasipositiviset isolaatit on raportoitava resistentteiksi.

<sup>7</sup>Beetalaktamaasin tuottajat on raportoitava resistentteiksi.

<sup>8</sup>Herkkyys amoksisilliinille voidaan päätellä bentsyylipenisilliinierkkyyden perusteella.

<sup>9</sup>Rajat perustuvat epidemiologisiin rajoihin (ECOFF), jotka erottavat villin tyypin isolaatit sellaisista isolaateista, joiden herkkyys on alentunut.

<sup>10</sup>Lajista riippumattomat rajat perustuvat annoksiin, jotka ovat vähintään 0,5 g x 3 tai 4 annosta vuorokaudessa (1,5–2 g/vrk).

Resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella tietyissä lajeissa maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on toivottavaa, varsinkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä kysyä neuvoa asiantuntijoilta, jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että lääkkeen hyöty on kyseenalainen ainakin joidenkin infektioyppien hoidossa.

### **Mikrobien herkkyys amoksisilliinille *in vitro***

**Yleisesti herkät lajit**

Gram-positiiviset aerobit:

*Enterococcus faecalis*

Beetahemolyyttiset streptokokit (A-, B-, C- ja G-ryhmä)

*Listeria monocytogenes*

**Lajit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia**

Gramnegatiiviset aerobit:

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenza*

*Helicobacter pylori*

*Proteus mirabilis*

*Salmonella typhi*

*Salmonella paratyphi*

*Pasteurella multocida*

Gram-positiiviset aerobit:

Koagulaasinegatiivinen stafylokokki

*Staphylococcus aureus*<sup>f</sup>

*Streptococcus pneumoniae*

Viridans-ryhmän streptokokki

Grampositiiviset anaerobit:

*Clostridium*-lajit

Gramnegatiiviset anaerobit:

*Fusobacterium*-lajit

Muut:

*Borrelia burgdorferi*

**Luontaisesti resistentit mikrobit†**

Grampositiiviset aerobit:

*Enterococcus faecium*†

Gramnegatiiviset aerobit:

*Acinetobacter*-lajit

*Enterobacter*-lajit

*Klebsiella*-lajit

*Pseudomonas*-lajit

Gramnegatiiviset anaerobit:

*Bacteroides*-lajit (monet *Bacteroides fragilis* -kannat ovat resistenttejä)

Muut:

*Chlamydia*-lajit

*Mycoplasma*-lajit

*Legionella*-lajit

£ Lähes kaikki *S. aureus* -kannat ovat resistenttejä amoksisilliinille tuottamansa beetalaktamaasin vuoksi. Lisäksi kaikki metisilliinille resistentit kannat ovat resistenttejä amoksisilliinille.

† Luontaisesti kohtalaisen herkkä kun hankittua resistenssimekanismeja ei ole.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Amoksisilliini hajoaa täysin vesiliuokseen fysiologisessa pH:ssa. Se imeytyy nopeasti ja hyvin suun kautta annettaessa. Suun kautta annetun amoksisilliinin biologinen hyötyosuus on noin 70 %.

Huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika ( $t_{max}$ ) on noin yksi tunti.

Seuraavassa taulukossa ovat farmakokineettiset tulokset tutkimuksesta, jossa terveiden tutkittavien ryhmille annettiin amoksisilliinia 250 mg kolme kertaa vuorokaudessa tyhjään mahaan.

$C_{max}$ (mikrog/ml)	$T_{max}$ * (h)	$AUC_{(0-24h)}$ (mikrog.h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1,0–2,0)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
*Mediaani (vaihteluväli)			

Annosalueella 250–3 000 mg biologinen hyötyosuus on lineaarinen suhteessa annokseen ( $C_{max}$ - ja AUC -arvojen perusteella). Samanaikainen ruoan nauttaminen ei vaikuta imeytymiseen.

Hemodialyysia voidaan käyttää amoksisilliinin poistamiseen elimistöstä.

### Jakautuminen

Noin 18 % plasman koko amoksisilliinimäärästä on sitoutuneena proteiineihin, ja 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 märkäeritteessä. Amoksisilliini ei kulkeudu riittävässä määrin aivo-selkäydinnesteeseen.

Eläinkokeissa lääkkeen aineosien ei ole havaittu kertyvän merkittävässä määrin kudoksiin.

Amoksisilliiniä, kuten useimpia penisilliinejä, voidaan havaita rintamaidossa (ks. kohta 4.6).

Amoksisilliiniin 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.

Terveillä tutkittavilla amoksisilliinin eliminaation puoliintumisaajan keskiarvo on noin yksi tunti ja kokonaispuhdistuman keskiarvo noin 25 l/h. Noin 60–70 % amoksisilliinista erittyy muuttumattomana virtsaan kuuden ensimmäisen tunnin aikana, kun amoksisilliiniä annetaan kerta-annoksena 250 mg tai 500 mg. Useissa tutkimuksissa on todettu, että 50–85 % amoksisilliinista erittyy virtsaan 24 tunnin kuluessa.

Probenesidin samanaikainen käyttö hidastaa 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 (myös ennenaikaisesti syntyneiden) lasten ensimmäisen elinvuoron aikana annostiheys ei saisi ylittää kahta kertaa vuorokaudessa poistumistienä toimivien munuaisten kypsymättömyyden vuoksi. Koska munuaistoiminnan heikkeneminen on todennäköisempää iäkkäillä potilailla, annoksen valinnassa on noudatettava varovaisuutta, ja munuaisten toimintaa voi olla hyvä seurata.

### Sukupuoli

Kun amoksisilliiniä annettiin suun kautta terveille miehille ja naisille, sukupuolella ei ollut merkittävää vaikutusta amoksisilliinin farmakokinetiikkaan.

### Munuaisten vajaatoiminta

Amoksisilliinin kokonaispuhdistuma seerumista pienenee suoraan suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille lääkettä on annettava varovaisuutta noudattaen, ja maksan toimintaa on seurattava säännöllisin välein.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Amoksisilliinilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

## **6.1 Apuaineet**

### Tabletoidin

Selluloosa, mikrokiteinen  
Natriumtärkkelysglykolaatti (Tyyppi A)  
Magnesiumstearaatti  
Povidoni

### Kalvopäällyste

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E 171)  
Talkki

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei ole tiedossa.

## **6.3 Kestoaika**

4 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C alkuperäispakkauksessa.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/alumiini -läpipainopakkaus  
500 mg: 14, 20 ja 30 tablettia  
750 mg: 14 ja 20 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

500 mg: 7694  
750 mg: 12387

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

500 mg

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.12.1978  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.8.2007

750 mg

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.1.1997  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.8.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.2.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amorion 500 mg tablett, filmdragerad  
Amorion 750 mg tablett, filmdragerad

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller amoxicillintrihydrat motsvarande amoxicillin 500 mg eller 750 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit eller krämfärgad, avlång, bikonvex, filmdragerad tablett med brytskåra.

500 mg: storlek ca 7 x 18 mm

750 mg: storlek ca 10 x 21 mm

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

- Akut bakteriell sinusit
- Akut infektion i mellanörat
- Akut tonsillit och faryngit orsakad av streptokock
- Akuta exacerbationsperioder av kronisk bronkit
- Samhällsförvärd pneumoni
- Akut cystit
- Symptomfri bakteriuri under graviditet
- Akut pyelonefrit
- Tyfoidfieber och paratyfoidfieber
- Dental abscess med spridande cellulit
- Ledprotesinfektioner
- Eradikering av *Helicobacter pylori*
- Lyme-sjukdom.

Amorion är också avsett för förebyggande av endokardit.

Officiella anvisningar om ändamålsenlig användning av antibakteriella läkemedel ska beaktas.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Följande ska tas i beaktande vid dosvalet av Amorion vid behandling av en specifik infektion:



- Förväntade patogener och deras sannolika känslighet mot antibakteriella läkemedel (se avsnitt 4.4)
- Infektionens svårighetsgrad och placering
- Patientens ålder, vikt och njurfunktion, som beskrivet nedan.

Behandlingens varaktighet ska bestämmas utifrån infektionens typ och patientens svar, och i allmänhet bör behandlingstiden vara så kort som möjligt. Vissa infektioner kräver längre behandlingstider (se anvisningarna gällande långvarig behandling i avsnitt 4.4).

### **Vuxna och barn som väger minst 40 kg**

<b>Terapeutisk indikation*</b>	<b>Dos*</b>
Akut bakteriell sinuit	250–500 mg med 8 timmars mellanrum eller 750 mg – 1 g med 12 timmars mellanrum
Symptomfri bakteriuri under graviditet	Vid svåra infektioner 750 mg – 1 g med 8 timmars mellanrum
Akut pyelonefrit	För akut cystit kan 3 g ges två gånger per dygn under ett dygn
Dental abscess med spridande cellulit	
Akut cystit	
Akut infektion i mellanörat Akut tonsillit och faryngit orsakad av streptokock Akuta exacerbationsperioder av kronisk bronkit	500 mg med 8 timmars mellanrum, 750 mg – 1 g med 12 timmars mellanrum  Vid svåra infektioner 750 mg – 1 g med 8 timmars mellanrum under 10 dygn
Samhällsförvärvad pneumoni	500 mg – 1 g med 8 timmars mellanrum
Tyfoidfieber och paratyfoidfieber	500 mg – 2 g med 8 timmars mellanrum
Ledprotesinfektioner	500 mg – 1 g med 8 timmars mellanrum
Förebyggande av endokardit	2 g oralt som enkeldos 30–60 minuter före operationen
Eradikering av <i>Helicobacter pylori</i>	750 mg – 1 g två gånger per dygn tillsammans med protonpumpshämmare (t.ex. omeprazol, lansoprazol) och ett annat antibiotikum (t.ex. klaritromycin, metronidazol) under 7 dygn
Lyme-sjukdom (se avsnitt 4.4)	Tidigt stadium: 500 mg – 1 g med 8 timmars mellanrum, högst 4 g/dygn i uppdelade doser under 14 dygn (10–21 dygn)  Sent stadium (systemiska symptom): 500 mg – 2 g med 8 timmars mellanrum, högst 6 g/dygn i uppdelade doser under 10–30 dygn
*De officiella behandlingsrekommendationerna för varje indikation ska beaktas.	

### **Barn som väger under 40 kg**

Vid behandlingen av barn kan Amorion -tabletter eller oral suspension användas.

Vid behandlingen av barn som väger mer än 40 kg används samma dos som för vuxna.

### Rekommenderade doser:

Terapeutisk indikation <sup>+</sup>	Dos <sup>+</sup>
Akut bakteriell sinusit	20–90 mg/kg/dygn i uppdelade doser*
Akut infektion i mellanörat	
Samhällsförvärd pneumoni	
Akut cystit	
Akut pyelonefrit	
Dental abscess med spridande cellulit	
Akut tonsillit och faryngit orsakad av streptokock	40–90 mg/kg/dygn i uppdelade doser*
Tyfoidfieber och paratyfoidfieber	100 mg/kg/dygn uppdelat i tre doser
Förebyggande av endokardit	50 mg/kg oralt som enkeldos 30-60 minuter före operationen
Lyme-sjukdom (se avsnitt 4.4)	Tidigt stadium: 25–50 mg/kg/dygn uppdelat i tre doser under 10–21 dygn  Sent stadium (systemiska symptom): 100 mg/kg/dygn uppdelat i tre doser under 10–30 dygn
<sup>+</sup> De officiella behandlingsrekommendationerna för varje indikation ska beaktas. <sup>*</sup> Doseringsprogram som baserar sig på två doser per dygn ska övervägas endast med de högsta doserna av de rekommenderade doserna.	

### Äldre patienter

Dosen behöver inte ändras.

### Nedsatt njurfunktion

GFR (ml/min)	Vuxna och barn som väger minst 40 kg	Barn som väger under 40 kg#
över 30	dosen behöver inte ändras	dosen behöver inte ändras
10–30	högst 500 mg två gånger per dygn	15 mg/kg två gånger per dygn (högst 500 mg två gånger per dygn)
under 10	högst 500 mg/dygn	15 mg/kg som en dos per dygn (högst 500 mg)

# Parenteral behandling är den mest rekommenderade i de flesta fallen.

### *Hemodialyspatienter*

Amoxicillin kan elimineras från blodcirkulationen i hemodialys.

	Hemodialys
Vuxna och barn som väger minst 40 kg	15 mg/kg/dygn som en dos per dygn  Före hemodialys ges en ytterlig dos på 15 mg/kg. Efter hemodialys ges en till dos på 15 mg/kg för att återställa blodkoncentrationen av läkemedlet till samma nivå.

### *Peritonealdialyspatienter*

Högst 500 mg amoxicillin per dygn.

## Nedsatt leverfunktion

Försiktighet ska iakttas vid administreringen, och leverns funktion ska kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.4 och 4.8).

### Administreringssätt

Amorion intas oralt.

Föda minskar inte på absorptionen av Amorion.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, vilket som helst penicillin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Tidigare svår, omedelbar överkänslighetsreaktion (t.ex. anafylaxi) som orsakats av något annat betalaktamantibiotikum (t.ex. något cefalosporin, karbapenem eller monobaktam).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Överkänslighetsreaktioner

Före inledandet av en amoxicillinbehandling ska eventuella tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicillin, cefalosporiner eller andra betalaktamantibiotika noggrant utredas (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Allvarliga och i vissa fall dödliga överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaktoida reaktioner och allvarliga kutana biverkningar) har rapporterats hos patienter som behandlas med penicillin. Överkänslighetsreaktioner kan även utvecklas till Kounis syndrom, en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt (se avsnitt 4.8). Det är mer sannolikt att dessa reaktioner inträffar hos patienter med tidigare konstaterad överkänslighet mot penicillin och hos atopiska patienter. Om patienten får en allergisk reaktion, ska amoxicillinbehandlingen avslutas och en lämplig alternativ behandling inledas.

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 behandlingen av vissa infektionstyper, förutom om det redan dokumenterats eller är känt att patogenen är känslig eller det är mycket sannolikt att en amoxicillinbehandling verkar på patogenen i fråga (se avsnitt 5.1). Detta ska speciellt beaktas vid planerandet av en behandling för urinvägsinfektioner och svåra infektioner i öron, näsa och hals.

#### Kramper

Kramper kan uppträda hos patienter vars njurfunktion är försvagad, patienter som får höga doser eller patienter med predisponerande faktorer (t.ex. tidigare krampanfall, behandlad epilepsi eller sjukdom i hjärn- eller ryggmärgshinna) (se avsnitt 4.8).

#### Nedsatt njurfunktion

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

#### Hudreaktioner

Febrig, generaliserad rodnad i samband med pustler, som uppträder vid inledandet av behandlingen, kan vara ett symptom på akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.8). Denna reaktion kräver avslutande av amoxicillinbehandlingen och är i fortsättningen en kontraindikation för behandling med amoxicillin.

Användningen av amoxicillin ska undvikas vid misstänkt mononukleos, eftersom man i dess samband har iakttagit mässlingsliknande utslag under användning av amoxicillin.

### Jarisch–Herxheimerreaktion

Jarisch–Herxheimerreaktion har konstaterats hos vissa patienter när amoxicillin getts för behandling av Lyme-sjukdom (se avsnitt 4.8). Det beror direkt på den baktericida effekten av amoxicillin på sjukdomens patogen, *Borrelia burgdorferi*-spiroket. Patienten ska informeras om att det handlar om en vanlig reaktion på antibiotikabehandlingen för Lyme-sjukdom, som oftast går över av sig själv.

### Överväxt av resistenta mikrober

Långvarig behandling kan ibland leda till överväxt av resistenta mikrober.

Antibiotikautlöst kolit har rapporterats i samband med användningen av nästan alla antibakteriella läkemedel, och dess svårighetsgrad kan variera från mild till livshotande (se avsnitt 4.8). Därför är det viktigt att beakta denna diagnos hos patienter som uppvisar diarré under eller efter behandling med vilket som helst antibiotikum. Om antibiotikautlöst kolit uppträder, ska amoxicillinbehandlingen avslutas genast, läkare rådfrågas och lämplig behandling påbörjas. Läkemedel som försvagar tarmens peristaltik får inte användas i denna situation.

### Långvarig behandling

Under långvarig behandling finns det skäl att regelbundet kontrollera organsystemens funktion, inkluderande funktionen av njurarna, levern och hematopoetiska systemet. Förhöjda leverenzymvärden och förändringar i blodvärden har rapporterats (se avsnitt 4.8).

### Antikoagulantia

Förlängd protrombintid har sällan rapporterats hos patienter som får amoxicillin. Lämplig uppföljning av patienter som samtidigt använder antikoagulantia ska säkerställas. Justeringar av dosen orala antikoagulantia kan vara nödvändiga för att upprätthålla önskad antikoagulationsnivå (se avsnitt 4.5 och 4.8).

### Kristalluri

Hos patienter med minskad urinutsöndring har kristalluri (inklusive akut njurskada) observerats i mycket sällsynta fall, huvudsakligen vid parenteral behandling. Vid användning av höga amoxicillindoser ska ett tillräckligt vätskeintag och en tillräcklig urinutsöndring säkerställas för att minska risken för kristalluri som orsakas av amoxicillin. Patienter med urinkateter ska regelbundet kontrolleras för att säkerställa att katetern är öppen (se avsnitt 4.8 och 4.9).

### Inverkan på diagnostiska undersökningar

Förhöjda serum- och urinkoncentrationer av amoxicillin påverkar sannolikt vissa laboratorieprov. När kemiska metoder används, är falska positiva resultat på grund av höga urinkoncentrationer av amoxicillin allmänna.

Under amoxicillinbehandling bör det vid urinens glukosbestämningar användas glukosoxidasbaserade enzymatiska metoder.

Amoxicillin kan förvränga resultaten av östriolbestämningar hos gravida kvinnor.

## Hjälpämnen

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Probenecid

Samtidig användning av probenecid rekommenderas ej. Probenecid minskar utsöndringen av amoxicillin i njurtubuli. Samtidig användning av probenecid kan leda till högre serumkoncentrationer av amoxicillin under längre tid.

### Allopurinol

Samtidig användning av allopurinol och amoxicillin kan öka sannolikheten av allergiska hudreaktioner.

### Tetracykliner

Tetracykliner och andra bakteriostatiska läkemedel kan störa de baktericida effekterna av amoxicillin.

### Orala antikoagulantia

Orala antikoagulantia och penicillinantibiotika har använts i stor omfattning i praktiskt arbete utan rapporterade interaktioner. I litteraturen finns det dock fall av ökat INR-värde när en patient som använder acenokumarol eller warfarin förskrivits en amoxicillinkur. Om samtidig användning är nödvändigt, ska protrombintiden eller INR-värdet kontrolleras noggrant när man lägger till eller tar bort amoxicillin från behandlingen. Dessutom kan det vara nödvändigt att justera dosen av orala antikoagulantia (se avsnitt 4.4 och 4.8).

### Metotrexat

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxiska effekter. Begränsade data om användning av amoxicillin i behandlingen av gravida kvinnor tyder inte på att amoxicillin skulle öka risken för medfödda missbildningar. Amoxicillin kan användas under graviditet när behandlingens eventuella nyttor är större än eventuella relaterade risker.

### Amning

Små mängder amoxicillin utsöndras i bröstmjölk, vilket kan orsaka sensibilisering. Diarré eller svampinfektion i slemhinnor kan utvecklas hos det ammande barnet, varvid amningen eventuellt måste avslutas. Amoxicillin får endast användas under amning efter att den behandlande läkaren gjort en nytta-riskbedömning.

### Fertilitet

Det finns inga data om hur amoxicillin påverkar människans fertilitet. I reproduktionsstudier med djur iaktogs inga effekter på fertiliteten.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Läkemedlets effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte studerats. Biverkningar som påverkar körförmågan och förmågan att använda maskiner (t.ex. allergiska reaktioner, yrsel, krampanfall) kan ändå uppträda (se avsnitt 4.8).

#### 4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är diarré, illamående och hudutslag.

Biverkningar som härrör från kliniska studier och uppföljning efter marknadsintroduktion anges nedan, sorterade enligt MedDRA:s organklassificering.

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).

	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Mukokutan-kandidos	
Blodet och lymfsystemet			Reversibel leukopeni (även svår neutropeni eller agranulocytos), reversibel trombocytopeni och hemolytisk anemi, förlängning av blödnings- och protrombintiden (se avsnitt 4.4)	
Immunsystem-sjukdomar			Svåra allergiska reaktioner, inkluderande angioneurotiskt ödem, anafylaxi, serumsjuka och överkänslighets-vaskulit (se avsnitt 4.4)	Jarisch–Herxheimer-reaktion (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet			Hyperkinesi, yrsel och kramper (se avsnitt 4.4)	Aseptisk meningit
Hjärtsjukdomar				Kounis syndrom
Magtarmkanalen	Illamående*, diarré*	Kräkningar*	Biverkningar som rapporterats efter inträde på marknaden: antibiotikautlöst kolit (inkluderande	Läkemedelsutlöst enterokolit

	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			pseudo-membranös kolit och hemorragisk kolit, se avsnitt 4.4), svart hårig tunga	
Lever och gallvägar			Hepatit och kolestatisk gulsot, måttlig ökning av ASAT- och/eller ALAT-värden	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Hudutslag*	Klåda*, urtikaria*	Biverkningar som rapporterats efter inträde på marknaden: hudreaktioner såsom <i>erythema multiforme</i> , Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, pustulös och exfoliativ dermatit, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4) och läkemedelsutslag med eosinofili (DRESS-syndrom).	Linjär IgA-sjukdom
Njur- och urinvägs-sjukdomar			Interstitiell nefrit	Kristalluri (inklusive akut njurskada) (se avsnitt 4.4 och 4.9)

\* Frekvensen av dessa biverkningar baserar sig på kliniska undersökningar med sammanlagt ca 6 000 vuxen- och barnpatienter som fick amoxicillin.

#### 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symptom på överdosering och fynd

Symptom i matsmältningskanalen (såsom illamående, kräkningar och diarré) samt störningar i vätske- och elektrolytbalansen kan förekomma. Kristalluri som orsakats av amoxicillin, som i vissa fall har lett till nedsatt njurfunktion, har observerats. Krampanfall kan förekomma hos patienter med försvagad njurfunktion eller hos patienter som får höga doser (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Amoxicillinkrystaller i urinen, ibland ledande till njursvikt, har observerats (se avsnitt 4.4).

### Behandling av intoxication

Symptom i matsmältningskanalen kan behandlas symptomatiskt med kontroll av vätske- och elektrolytbalansen.

Amoxicillin kan avlägsnas från blodcirkulationen genom hemodialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, penicilliner med utvidgat spektrum, ATC-kod: J01CA04

#### Verkningsmekanism

Amoxicillin är ett semisyntetiskt penicillin (betalaktamantibiotikum), som hämmar funktionen av ett eller flera enzymer (kallas ofta penicillinbindande proteiner, PBP – penicillin-binding proteins) i biosyntesen av bakteriell peptidoglykan. Peptidoglykan är en viktig strukturell komponent i den bakteriella cellväggen. Hämmning av peptidoglykansyntesen leder till en försvagning av cellväggen, som vanligtvis leder till nedbrytning av cellen och celledöd.

Amoxicillin är känsligt för den nedbrytande effekten av betalaktamaser som produceras av resistenta bakterier, och därför inkluderar inte verkningsspektrumet av amoxicillin ensamt mikrober som producerar dessa enzymer.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

Den tid som överstiger den minsta läkemedelskoncentrationen som hämmar bakterietillväxt ( $T > MIC$ ) anses vara den huvudsakliga determinanten för effekten av amoxicillin.

#### Resistensmekanismer

De viktigaste resistensmekanismerna för amoxicillin är:

- inaktivering orsakad av bakterieproducerade betalaktamaser
- förändringar av penicillinbindande proteiner, vilka minskar det antibakteriella läkemedlets affinitet för målet.

Impermeabilitet av bakterier eller effluxmekanismer kan orsaka eller bidra till utvecklingen av resistens hos bakterier, särskilt hos gramnegativa bakterier.

#### Brytpunkter

MIC-brytpunkter för amoxicillin är de som anges av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) version 5.0.

Mikrob	MIC-brytpunkt (mg/l)	
	Känslig $\leq$	Resistent $>$



Enterobacteriaceae	8 <sup>1</sup>	8
<i>Staphylococcus</i> -arter	Anmärkning <sup>2</sup>	Anmärkning <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> -arter <sup>3</sup>	4	8
A-, B-, C- och G-gruppens streptokocker	Anmärkning <sup>4</sup>	Anmärkning <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Anmärkning <sup>5</sup>	Anmärkning <sup>5</sup>
Viridans-gruppens streptokocker	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>6</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Anmärkning <sup>7</sup>	Anmärkning <sup>7</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Grampositiva anaerober, förutom <i>Clostridium difficile</i> <sup>8</sup>	4	8
Gramnegativa anaerober <sup>8</sup>	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 <sup>9</sup>	0,125 <sup>9</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Brytpunkter oberoende av art <sup>10</sup>	2	8

<sup>1</sup>Vilda typer av Enterobacteriaceae-arter klassificeras som känsliga mot aminopenicilliner. I vissa länder klassificeras vilda typer av *E. coli*- och *P. mirabilis*-isolater i allmänhet som måttligt känsliga. I ett sådant fall används MIC-brytpunkten  $S \leq 0,5$  mg/l.

<sup>2</sup>De flesta stafylokocker är amoxicillinresistenta producerare av betalaktamas. Bortsett från några undantag är meticillinresistenta isolater resistenta mot alla betalaktamantibiotika.

<sup>3</sup>Känsligheten mot amoxicillin kan fastställas på basis av ampicillinkänsligheten.

<sup>4</sup>Känsligheten av A-, B-, C- och G-gruppens streptokocker mot penicilliner fastställs på basis av känsligheten mot bensylpenicillin.

<sup>5</sup>Brytpunkterna berör inte meningisoler. Om isolaterna har klassificerats som måttligt känsliga mot ampicillin, ska oral amoxicillinbehandling undvikas. Känsligheten fastställs på basis av MIC-värdena av ampicillin.

<sup>6</sup>Brytpunkterna baserar sig på intravenös administrering. Betalaktamaspositiva isolater ska rapporteras som resistenta.

<sup>7</sup>Producerare av betalaktamas ska rapporteras som resistenta.

<sup>8</sup>Känsligheten mot amoxicillin kan fastställas på basis av känsligheten mot bensylpenicillin.

<sup>9</sup>Brytpunkterna baserar sig på epidemiologiska brytpunkter (ECOFF), som åtskiljer vildtypisolater från isolater vars känslighet har minskat.

<sup>10</sup>Brytpunkter som är oberoende av art baseras på doser, som är minst 0,5 g x 3 eller 4 doser per dygn (1,5–2 g/dygn).

Resistensprevalensen kan variera geografiskt och över tid för vissa arter och lokal kännedom om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Expertråd ska sökas vid behov när den lokala resistensprevalensen är sådan att läkemedlets nytta vid behandlingen av åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

#### **Mikrobkänslighet mot amoxicillin *in vitro***

##### **Allmänt känsliga arter**

##### Grampositiva aerober:

*Enterococcus faecalis*

Betahemolytiska streptokocker (A-, B-, C- och G-grupp)

*Listeria monocytogenes*

##### **Arter, vars förvärvade resistens kan orsaka problem**

Gramnegativa aerober:

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenza*

*Helicobacter pylori*

*Proteus mirabilis*

*Salmonella typhi*

*Salmonella paratyphi*

*Pasteurella multocida*

Grampositiva aerober:

Koagulasnegativ stafylokokk

*Staphylococcus aureus*<sup>f</sup>

*Streptococcus pneumoniae*

Viridans-gruppens streptokokk

Grampositiva anaerober:

*Clostridium*-arter

Gramnegativa anaerober:

*Fusobacterium*-arter

Övriga:

*Borrelia burgdorferi*

**Naturligt resistenta mikrober†**

Grampositiva aerober:

*Enterococcus faecium*†

Gramnegativa aerober:

*Acinetobacter*-arter

*Enterobacter*-arter

*Klebsiella*-arter

*Pseudomonas*-arter

Gramnegativa anaerober:

*Bacteroides*-arter (flera *Bacteroides fragilis*-arter är resistenta)

### Övriga:

*Chlamydia*-arter

*Mycoplasma*-arter

*Legionella*-arter

£ Nästan alla *S. aureus*-stammar är resistenta mot amoxicillin på grund av betalaktamaset som de producerar. Dessutom är alla meticillinresistenta stammar resistenta mot amoxicillin.

† Naturligt måttligt känslig, eftersom förvärvad resistensmekanism inte finns.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Amoxicillin bryts fullständigt ned i en vattenlösning med fysiologiskt pH. Det absorberas snabbt och väl vid oral administrering. Biotillgängligheten av oral amoxicillin är ca 70 %. Tiden för att uppnå den maximala koncentrationen ( $t_{\max}$ ) är ca en timme.

Tabellen nedan innehåller de farmakokinetiska resultaten av en studie, där grupper av friska försökspersoner gavs 250 mg amoxicillin i tom mage tre gånger per dygn.

$C_{\max}$ (mikrog/ml)	$T_{\max}$ * (h)	$AUC_{(0-24h)}$ (mikrog.h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1,0–2,0)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$

\*Median (fluktuationsmarginal)

Biotillgängligheten på doseringsområdet 250–3 000 mg är linjär i relation till dosen (baserat på  $C_{\max}$ - och AUC-värden). Samtidigt intag av föda påverkar inte absorptionen.

Amoxicillin kan elimineras från kroppen genom hemodialys.

### Distribution

Ca 18 % av den totala mängden amoxicillin i plasma är bundet till proteiner, och skenbar distributionsvolym är ca 0,3–0,4 l/kg.

Efter intravenös administrering har amoxicillin iakttagits i gallblåsan, magens vävnader, huden, fett- och muskelvävnad, led- och peritonealvätska, gallan och purulent vätska. Amoxicillin tar sig inte i tillräckliga mängder till cerebrospinalvätskan.

I djurförsök har det inte iakttagits att läkemedlets beståndsdelar skulle ackumuleras i betydliga mängder i vävnaderna. I likhet med de flesta penicilliner kan amoxicillin iakttas i bröstmjolk (se avsnitt 4.6).

Det har påvisats att amoxicillin passerar placenta (se avsnitt 4.6).

### Metabolism

En del av amoxicillin utsöndras i urinen som inaktiv penicilloinsyra i mängder som motsvarar 10–25 % av initialdosen.

### Eliminering

Amoxicillin elimineras huvudsakligen via njurarna.

Hos friska försökspersoner är genomsnittet av elimineringens halveringstid ca en timme och genomsnittet av total clearance ca 25 l/h. Ca 60–70 % av amoxicillin utsöndras oförändrat i urinen under de första sex timmarna, när amoxicillin administreras som en enkeldos på 250 mg eller 500 mg. Det har konstaterats i flera undersökningar att 50–85 % av amoxicillin utsöndras i urinen inom 24 timmar.

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

### Ålder

Halveringstiden av amoxicillinets eliminering är likadan hos 3 månader – 2 år gamla barn som hos äldre barn och vuxna. Under den första levnadsveckan av nyfödda (även prematura) skulle dosintervallet inte få överstiga två gånger per dygn på grund av omogenheten av njurarna, som fungerar som elimineringsvägar. Eftersom försvagad njurfunktion är mer sannolikt hos äldre patienter, ska försiktighet iaktas vid dosvalet, och det kan vara bra att övervaka njurfunktionen.

### Kön

När amoxicillin administrerades oralt till friska män och kvinnor, hade könet ingen betydande effekt på farmakokinetiken av amoxicillin.

### Nedsatt njurfunktion

Total clearance av amoxicillin ur serumet minskar i direkt relation till försvagning av njurfunktionen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Nedsatt leverfunktion

Läkemedlet ska administreras med försiktighet till patienter som lider av nedsatt leverfunktion och leverns funktion ska övervakas regelbundet.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

Karcinogenitetsstudier har inte genomförts på amoxicillin.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Cellulosa, mikrokristallin  
Natriumstärkelseglykolat (Typ A)  
Magnesiumstearat  
Povidon

#### Filmdragering

Hypromellos  
Titandioxid (E 171)  
Talk

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Okända.

## **6.3 Hållbarhet**

4 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C i originalförpackningen.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC-/PVDC-/aluminiumblister

500 mg: 14, 20 och 30 tabletter

750 mg: 14 och 20 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

500 mg: 7694

750 mg: 12387

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

### 500 mg

Datum för det första godkännandet: 29.12.1978

Datum för den senaste förnyelsen: 28.8.2007

### 750 mg

Datum för det första godkännandet: 27.1.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 28.8.2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.2.2023