

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amoxicillin MIP Pharma 500 mg tabletit  
Amoxicillin MIP Pharma 1000 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää amoksisilliinitrihydraattia määrän, joka vastaa 500 mg amoksisilliinia.  
Yksi tabletti sisältää amoksisilliinitrihydraattia määrän, joka vastaa 1000 mg amoksisilliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

500 mg: Pitkulainen, ca. 19,0 x 7,6 mm

1000 mg: Pitkulainen, ca. 24,0 x 12,0 mm

Valkoisia tai luonnonvalkoisia soikeita tabletteja, pitkulainen, jossa on jakouure toisella puolella.  
Tabletin voi jakaa yhtäsuuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Amoxicillin MIP Pharma 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

Amoxicillin MIP Pharma 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 Amoxicillin MIP Pharma-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 hoitokausia (ks. kohdasta 4.4 pitkäkestoista hoitoa koskevat ohjeet).

### **Aikuiset ja vähintään 40 kg painavat lapset**

<b>Käyttöaihe*</b>	<b>Annos*</b>
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	Akuuttiin kystiittiin voidaan antaa 3 g kaksi kertaa vuorokaudessa yhden vuorokauden ajan
Akuutti kystiitti	
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 (systemisiä oireita): 500 mg – 2 g 8 tunnin välein, enintään 6 g/vrk jaettuina annoksina, 10–30 vuorokauden ajan
*Kunkin käyttöaiheen viralliset hoitosuositukset on otettava huomioon.	

### **Alle 40 kg painavat lapset**

Yli 40 kg painavien lasten hoidossa käytetään aikuisten annostusta.

*Suosittelut annokset:*

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

### Läkkäät 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
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*

Amoksisilliiniä 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

Amoxicillin MIP Pharma otetaan suun kautta

Tabletteja voidaan käyttää kahdella eri tavalla. Ne voidaan joko liuottaa veteen ja juoda tai ottaa sellaisinaan veden kanssa. Tabletit voidaan rikkoo nielemisen helpottamiseksi.

Ruoka ei heikennä Amoxicillin MIP Pharman 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 (anafylaksian kaltaisia reaktioita). 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.

#### Resistentit mikrobit

Amoksisilliini ei sovellu joidenkin infektiotyyppien hoitoon, paitsi jos patogeeni on jo dokumentoitu ja tiedetään herkäsi 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 kurkkuinfektioihin.

#### 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 sovitettava 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 amoksisilliiniä on annettu Lymen taudin hoitoon, (ks. kohta 4.8). Se johtuu suoraan amoksisilliinin bakterisidisestä vaikutuksesta Lymen taudin aiheuttajaan, *Borrelia burgdorferi* -spirokeettaan. Potilaille on vakuutettava, että kyseessä on yleinen Lymen taudin antibiootihoidosta 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 antibiootihoidon aikana tai sen jälkeen. Jos antibiootihoidon 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

Amoksisilliiniä 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, pääasiassa parenteraalisen hoidon yhteydessä. Suuria amoksisilliiniannoksia käytettäessä on huolehdittava riittävästä nesteiden saannista ja virtsanerityksestä, jotta amoksisilliiniin 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 laboratoriotutkimuksiin. Virtsan suurten amoksisilliinipitoisuuksien vuoksi väärät positiiviset tulokset ovat yleisiä kemiallisia menetelmiä käytettäessä.

Amoksisilliinihoidon aikana virtsan glukoosimäärityksissä tulisi käyttää entsyymaattisia glukoosioksidaasiin perustuvia menetelmiä.

Amoksisilliini saattaa vääristää myös raskaana olevien naisten estriolimääritysten tuloksia.

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

#### Probenesidi

Yhteiskäyttöä probenesidin kanssa ei suositella. Probenesidi vähentää amoksisilliinin erittymistä munuaistubulusten kautta. Probenesidin samanaikainen käyttö voi suurentaa veren amoksisilliinipitoisuuksia ja hidastaa amoksisilliinin poistumista verestä.

## 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 (International Normalized Ratio) 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 saattavat vähentää metotreksaatin erittymistä, mikä saattaa johtaa mahdolliseen toksisuuden lisääntymiseen.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Vähäiset tiedot amoksisilliinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien riskin lisääntymiseen. 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. 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 koneiden käyttökykyyn**

Lääkkeen vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn 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 raportoituja haittavaikutuksia ovat ripuli, pahoinvointi ja ihottuma.

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

Haittavaikutusten esiintymistiheyden luokittelussa on käytetty seuraavia termejä:

Hyvin Yleinen	( $\geq 1/10$ )
Yleiset	( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )
Melko harvinainen	( $\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$ )
Harvinainen	( $\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$ )
Hyvin Harvinainen	( $< 1/10\ 000$ )
Tuntematon	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<b>Infektiot</b>	
Hyvin harvinainen	Mukokutaaninen kandidiaasi
<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin harvinainen	Korjautuva leukopenia (myös vaikea neutropenia tai agranulosytoosi), korjautuva trombositopenia ja hemolyyttinen anemia  Vuotoajan ja protrombiiniajan piteneminen (ks. kohta 4.4)
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Hyvin harvinainen	Vaikeat allergiset reaktiot, mukaan lukien angioneuroottinen edeema, anafylaksia, seerumitauti ja yliherkkyyssvaskuliitti (ks. kohta 4.4)
Tuntematon	Jarisch–Herxheimerin reaktio (ks. kohta 4.4)
<b>Hermosto</b>	
Hyvin harvinainen	Hyperkinesia, huimaus ja kouristukset (ks. kohta 4.4)
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
<i>Kliinisten tutkimusten tulokset</i>	
*Yleinen	Ripuli ja pahoinvointi
*Melko harvinainen	Oksentelu
<i>Markkinoille tulon jälkeiset tiedot</i>	
Hyvin harvinainen	Antibioottihoitoon liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti ja hemorraginen koliitti, ks. kohta 4.4)  Musta karvakieli  Hampaiden pinnan värjäytyminen <sup>#</sup> .
<b>Maksa ja sappi</b>	
Hyvin harvinainen	Hepatiitti ja kolestaattinen keltaisuus. Kohtalainen ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
<i>Kliinisten tutkimusten tulokset</i>	
*Yleinen	Ihottuma
*Melko harvinainen	Nokkosihottuma ja kutina
<i>Markkinoille tulon jälkeiset tiedot</i>	
Hyvin harvinainen	Ihoreaktiot, kuten erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, rakkulainen ja kesivä dermatiitti sekä akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) (ks. kohta 4.4)
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Hyvin harvinainen:	Interstitiaalinfriitti

	Kidevirtsausuus (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.9 Yliannostus)
--	-------------------------------------------------------------

\* Näiden haittatapahtumien ilmaantuvuudet perustuvat kliinisiin tutkimuksiin, joissa oli mukana yhteensä noin 6000 amoksisilliinia saanutta aikuis- ja lapsipotilasta.

# Lapsilla on esiintynyt hampaiden pinnan värjäytymistä. Hyvä suuhygienia voi auttaa ehkäisemään hampaiden värjäytymistä, sillä yleensä hampaiden harjaaminen poistaa värjäytymät.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [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).

### Myrkytyksen hoito

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

Amoksisilliini voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: laajaspektriset penisilliinit; ATC-koodi: J01CA04

#### Vaikutusmekanismi

Amoksisilliini on puolisynteettinen penisilliini (beetalaktaamiantibiotti), joka estää yhden tai useamman entsyymin toimintaa (näitä kutsutaan usein penisilliiniä sitoviksi proteiineiksi eli PBP penicillin-binding proteins) 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. Siksi amoksisilliinin vaikutuskirjo ei yksinään kata näitä entsyymejä tuottavia mikrobeja.

#### Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Aikaa, jonka pitoisuus pysyy pienimmän estävän pitoisuuden 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 gramnegatiivisissa bakteereissa.

### Raja-arvot

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

Mikrobi	MIC-raja-arvo (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
Grampositiiviset anaerobit, paitsi <i>Clostridium difficile</i> <sup>8</sup>	4	8
Gramnegatiiviset 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-raja-arvoa  $S \leq 0,5$  mg/l

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

<sup>3</sup>Herkkyyys amoksisilliinille voidaan päätellä ampisilliinierkkyyden perusteella.

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

<sup>5</sup>Raja-arvot koskevat vain muita kuin meningiitti-isolaatteja. Jos isolaatit on luokiteltu kohtalaisen herkiksi ampisilliinille, suun kautta annettava amoksisilliinihoito on vältettävä. Herkkyyys päätellään ampisilliinin MIC-arvojen perusteella.

<sup>6</sup>Raja-arvot perustuvat laskimonsisäiseen annosteluun. Beetalaktamaasipositiiviset isolaatit on raportoitava resistenteiksi.

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

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

<sup>9</sup>Raja-arvot perustuvat epidemiologisiin raja-arvoihin (ECOFF), jotka erottavat villin tyypin isolaatit sellaisista isolaateista, joiden herkkyyys on alentunut.

<sup>10</sup>Lajista riippumattomat raja-arvot 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 infektiota hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä kysyä neuvoa asiantuntijoilta, jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että lääkkeen hyöty on kyseenalainen ainakin joidenkin infektiotyyppien hoidossa.

<b>Mikrobien herkkyys amoksisilliinille <i>in vitro</i></b>
<b><u>Yleisesti herkät lajit</u></b>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Beetahemolytyttiset streptokokit (A-, B-, C- ja G-ryhmä) <i>Listeria monocytogenes</i>
<b><u>Lajit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia</u></b>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</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>Grampositiiviset aerobit:</u> Koagulaasinegatiivinen stafylokokki <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>£</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans-ryhmän streptokokki
<u>Grampositiiviset anaerobit:</u> <i>Clostridium</i> -lajit
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Fusobacterium</i> -lajit
<u>Muut:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<b><u>Luontaisesti resistentit mikrobit</u><sup>†</sup></b>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>†</sup>
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Acinetobacter</i> -lajit <i>Enterobacter</i> -lajit <i>Klebsiella</i> -lajit <i>Pseudomonas</i> -lajit
<u>Gramnegatiiviset anaerobit:</u> <i>Bacteroides</i> -lajit (monet <i>Bacteroides fragilis</i> -kannat ovat resistenttejä)
<u>Muut:</u> <i>Chlamydia</i> -lajit <i>Mycoplasma</i> -lajit <i>Legionella</i> -lajit

<sup>†</sup> Luontaisesti kohtalaisen herkkä kun hankittua resistenssimekanismia ei ole.

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

## 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 250–3000 mg biologinen hyötyosuus on lineaarinen suhteessa annokseen ( $C_{max}$ - ja AUC-arvojen perusteella). Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta imeytymiseen.

Hemodialyysiä 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 jakaudu aivo-selkäydinnesteeseen riittävässä määrin.

Eläinkokeissa lääkkeestä peräisin olevan materiaalin ei ole havaittu kertyvän merkittävässä määrin kudoksiin. Amoksisilliinia, kuten useimpia penisilliinejä, voidaan havaita rintamaidossa (ks. kohta 4.6).

Amoksisilliinin 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 puoliintumisaikan keskiarvo on noin yksi tunti ja kokonaispuhdistuman keskiarvo noin 25 l/h. Noin 60–70 % amoksisilliinista erittyy muuttumattomana virtsaan kuuden ensimmäisen tunnin aikana, kun amoksisilliinia 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 ennen aikaisesti syntyneiden) lasten ensimmäisen elinviikon 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, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Amoksisilliinilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

## **6. Farmaseuttiset tiedot**

### **6.1 Apuaineet**

Mikrokiteinen selluloosa

Matala-substituoitu hydroksipropyyliselluloosa

Sakariini

Aprikoosiaromi (aromeja, maissin maltodekstriini, triasetiini, trietyylisitraatti)

Magnesiumstearaatti

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Vanilliini

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Erityiset säilytysolosuhteet**

Ei saa säilytä yli 30°C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

Alumiini-PVC-läpipainolevy. Läpipainolevyt on pakattu pahvikoteloon.

Amoxicillin MIP Pharma 500 mg: Pakkauksessa on 8 ja 24 tablettia.

Amoxicillin MIP Pharma 1000 mg: Pakkauksessa on 8 ja 16 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

MIP Pharma GmbH  
Kirkeler Straße 41  
66440 Blieskastel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Amoxicillin MIP Pharma 500 mg:	28605
Amoxicillin MIP Pharma 1000 mg:	28607

## **9. Myyntiluvan myöntämispäivämäärä/ Uudistamispäivämäärä**

26.04.2012  
18.01.2017

## **10. Tekstin Muuttamispäivämäärä**

12.11.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amoxicillin MIP Pharma 500 mg tabletter  
Amoxicillin MIP Pharma 1000 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller amoxicillintrihydrat motsvarande 500 mg amoxicillin.  
En tablett innehåller amoxicillintrihydrat motsvarande 1000 mg amoxicillin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

500 mg: Avlång, ca 19,0 x 7,6 mm

1000 mg: Avlång, ca 24,0 x 12,0 mm

Vita eller benvita tabletter med brytskåra på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Amoxicillin MIP Pharma 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*
- Borreliainfektion

Amoxicillin MIP Pharma är också avsett för endokarditprofylax.

Officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel bör beaktas.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Vid val av Amoxicillin MIP Pharma dos 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 lokalisering
- Patientens ålder, vikt och njurfunktion, se nedan

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

### **Vuxna och barn ≥40 kg**

<b>Indikation*</b>	<b>Dos*</b>
Akut bakteriell sinusit	250 mg–500 mg var 8:e timme, eller 750 mg–1 g var 12:e timme
Asymtomatisk bakteriuri under graviditet	
Akut pyelonefrit	Vid allvarliga infektioner, 750 mg–1 g var 8:e timme
Dental abscess med spridande cellulit	Akut cystit kan behandlas med 3 g två gånger per dygn i ett dygn
Akut cystit	
Akut otitis media	500 mg var 8:e timme, eller 750 mg–1 g var 12:e timme
Akut streptokocktonsillit och -faryngit	Vid allvarliga infektioner, 750 mg–1 g var 8:e timme i 10 dagar
Akuta exacerbationer av kronisk bronkit	
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
Borreliainfektion (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 till 21 dagar)  Sent stadium (systemiskt engagemang): 500 mg–2 g var 8:e timme upp till högst 6 g/dygn i uppdelade doser i 10 till 30 dagar
*Officiella behandlingsriktlinjer för respektive indikation bör beaktas	

### **Barn <40 kg**

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

*Rekommenderad dos:*

<b>Indikation<sup>+</sup></b>	<b>Dos<sup>+</sup></b>
Akut bakteriell sinusit	20 mg–90 mg/kg/dygn i uppdelade doser*
Akut otitis media	
Samhällsförvärd pneumoni	
Akut cystit	
Akut pyelonefrit	
Dental abscess med spridande cellulit	
Akut streptokocktonsillit och -faryngit	40 mg–90 mg/kg/dygn i uppdelade doser*

Indikation <sup>†</sup>	Dos <sup>†</sup>
Tyfoïd- och paratyfoïdfeber	100 mg/kg/dygn fördelat på tre doser
Endokarditprofylax	50 mg/kg peroralt, engångsdos 30–60 minuter före ingrepp
Borreliainfektion (se avsnitt 4.4)	Tidigt stadium: 25–50 mg/kg/dygn fördelat på tre doser i 10 till 21 dagar Sent stadium (systemiskt engagemang): 100 mg/kg/dygn fördelat på tre doser i 10 till 30 dagar
<sup>†</sup> Officiella behandlingsriktlinjer för respektive indikation bör beaktas. <sup>*</sup> Dosering två gånger per dygn ska endast övervägas i den övre delen av dosintervallet.	

### Äldre

Ingen dosjustering krävs.

### Nedsatt njurfunktion

GFR (ml/min)	Vuxna och barn ≥40 kg	Barn <40 kg #
över 30	Ingen dosjustering nödvändig	Ingen dosjustering nödvändig
10-30	Högst 500 mg två gånger per dygn	15 mg/kg givet två gånger per dygn (högst 500 mg två gånger per dygn)
under 10	Högst 500 mg per dygn	15 mg/kg givet som en dos per dygn (högst 500 mg)

# I de flesta fall är parenteral behandling att föredra

*Patienter som står på hemodialys*

Amoxicillin kan elimineras från cirkulationen genom hemodialys.

	He modialys
Vuxna och barn ≥40 kg	15 mg/kg/dygn givet som en dos per dygn.  Före hemodialys ska en extra dos om 15 mg/kg administreras. För att återställa mängden cirkulerande läkemedel ska ytterligare en dos om 15 mg/kg administreras efter hemodialysen.

*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).

### Administreringssätt

Amoxicillin MIP Pharma ska tas peroralt.

Tabletterna kan lösas upp i vatten och drickas, eller sväljas hela med en tillräcklig mängd vatten. Tabletterna kan delas för att justera dosen eller underlätta sväljningen.

Upptaget av Amoxicillin MIP Pharma påverkas inte av födoing.

## 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 behandling med amoxicillin sätts in ska patienten nog utredas avseende tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, cefalosporiner eller andra betalaktampreparat (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Allvarliga och i några fall dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaxiliknande reaktioner) har rapporterats hos patienter som behandlas med penicillin. Sannolikheten för sådana reaktioner är högre hos individer med tidigare känd överkänslighet mot penicillin och hos atopiska individer. Om en allergisk reaktion inträffar måste amoxicillinbehandlingen avbrytas och lämplig alternativ behandling sättas in.

##### Resistenta mikroorganismer

Amoxicillin är inte lämpligt för behandling av vissa typer av infektioner om det inte redan är dokumenterat och känt att den aktuella patogenen är känslig för amoxicillin, eller om det är mycket stor sannolikhet för att patogenen är lämplig att behandla med amoxicillin (se avsnitt 5.1). Detta gäller i synnerhet när man överväger behandling av patienter med urinvägsinfektioner och allvarliga infektioner i öron-näsa-hals.

##### 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

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen justeras efter nedsättningens 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 infektiös mononukleos, eftersom ett morbilliformt hudutslag har associerats med detta tillstånd efter användning av 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 borreliä 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 sätts in. Peristaltikhämmande läkemedel är kontraindicerade i denna situation.

#### Långtidsbehandling

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

#### Antikoagulantia

Förlängd protrombintid har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som får amoxicillin. Lämpliga kontroller bör ske när antikoagulantia ordinerats samtidigt. Justering av dosen orala antikoagulantia kan bli nödvändigt för att bibehålla önskad antikoagulation (se avsnitt 4.5 och 4.8).

#### Kristalluri

Kristalluri har i mycket sällsynta fall observerats hos patienter med minskad urinutsöndring, främst vid parenteral behandling. Under administrering av höga doser amoxicillin rekommenderas att adekvat vätskeintag och urinutsöndring upprätthålls för att minska risken för kristalluri. Kontrollera med jämna mellanrum att katetern inte blockeras hos patienter med urinkateter (se avsnitt 4.8 och 4.9).

#### Interferens med diagnostiska tester

Ökad mängd amoxicillin i serum och urin påverkar sannolikt vissa laborietester. Vid kemiska analyser är falskt positiva resultat vanliga på grund av den höga koncentrationen amoxicillin i urinen.

Användning av enzymatiska metoder med glukosoxidas rekommenderas vid test av glukos i urinen under amoxicillinbehandling.

Vid analys av östrialhalten hos gravida kvinnor kan närvaron av amoxicillin leda till felaktiga resultat.

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

#### Tetracykliner

Tetracykliner och andra bakteriostatiska läkemedel kan interferera med amoxicillinets baktericida effect.

## 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.

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

### Graviditet

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

### Amning

Amoxicillin utsöndras i bröstmjölk i små mängder, med en möjlig risk för sensibilisering. Diarré och svampinfektioner i slemhinnorna kan uppträda hos spädbarn som ammas och medföra att amningen måste upphöra. Amoxicillin ska endast användas under amning efter genomförd nytta/riskbedömning av ansvarig läkare.

### Fertilitet

Det finns inga data om amoxicillins effekter på fertiliteten hos människa. Reproduktionsstudier på djur har inte visat på några effekter på fertiliteten.

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

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Biverkningar kan emellertid förekomma (till exempel allergiska reaktioner, yrsel eller kramper), som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (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 godkännandet för försäljning redovisas nedan, enligt MedDRA:s klassificering efter organsystem.

Följande terminologi har använts för klassificering av biverkningar:

Mycket vanliga	( $\geq 1/10$ )
Vanliga	( $\geq 1/100$ till $< 1/10$ )
Mindre vanliga	( $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$ )
Sällsynta	( $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$ )
Mycket sällsynta	( $< 1/10\ 000$ )
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

## **Infektioner och infestationer**

Mycket sällsynta	Mukokutan kandidos
<b><u>Blodet och lymfsystemet</u></b>	
Mycket sällsynta	Reversibel leukopeni (inkluderar svår neutropeni eller agranulocytos), reversibel trombocytopeni och hemolytisk anemi.  Förlängd blödningstid och protrombintid (se avsnitt 4.4).
<b><u>Immunsystemet</u></b>	
Mycket sällsynta	Svåra allergiska reaktioner, inkluderande angioneurotiskt ödem, anafylaxi, serumsjuka och vaskulit (se avsnitt 4.4).
Ingen känd frekvens	Jarisch-Herxheimers reaktion (se avsnitt 4.4).
<b><u>Centrala och perifera nervsystemet</u></b>	
Mycket sällsynta	Hyperkinesi, yrsel och kramper (se avsnitt 4.4).
<b><u>Magtarmkanalen</u></b>	
<i>Data från kliniska prövningar</i>	
*Vanliga	Diarré och illamående
*Mindre vanliga	Kräkningar
<i>Data efter godkännande för försäljning</i>	
Mycket sällsynta	Antibiotika-associerad kolit (inkl. pseudomembranös kolit och hemorragisk kolit, se avsnitt 4.4).  Svart, hårig tunga  Ytlig missfärgning på tänderna <sup>#</sup>
<b><u>Lever och gallvägar</u></b>	
Mycket sällsynta	Hepatit och kolestatisk ikterus. Måttligt förhöjda ASAT- och/eller ALAT-värden.
<b><u>Hud och subkutan vävnad</u></b>	
<i>Data från kliniska prövningar</i>	
*Vanliga	Hudutslag
*Mindre vanliga	Urtikaria och klåda
<i>Data efter godkännande för försäljning</i>	
Mycket sällsynta	Hudreaktioner såsom erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, bullös och exfoliativ dermatit samt akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4).
<b><u>Njurar och urinvägar</u></b>	
Mycket sällsynta	Interstitiell nefrit  Kristalluri (se avsnitt 4.4 och 4.9 "Överdoserings")
*Incidensen av dessa biverkningar har härletts från kliniska studier där totalt omkring 6 000 vuxna och barn som tagit amoxicillin har deltagit. # Ytlig missfärgning på tänderna har rapporterats hos barn. God munhygien kan bidra till att förhindra missfärgning eftersom den oftast kan avlägsnas genom tandborstning.	

#### 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 via webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA.

## 4.9 Överdoseri ng

### Symtom och tecken på överdosering

Gastrointestinala symtom (såsom illamående, kräkningar och diarré) samt rubbad vätske- och elektrolytbalans kan förekomma. Amoxicillinkristaller i urinen, ibland ledande 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).

### Behandling av intoxikation

Gastrointestinala symtom kan behandlas symtomatiskt, med särskild uppmärksamhet på vätske-/elektrolytbalans.

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 (ofta benämnda penicillinbindande proteiner, PBP) vid biosyntesen av bakteriellt peptidoglykan, som är en väsentlig komponent i bakteriernas cellväggar. Hämmning av peptidoglykansyntesen leder till försvagade cellväggar, vilket oftast leder till att cellen bryts ned och dör.

Amoxicillin är känsligt för nedbrytning av betalaktamas som produceras av resistenta bakterier. Amoxicillinets verkningspektrum 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 faktorn för amoxicillinets effekt.

### Resistensmekanism

De huvudsakliga mekanismerna för amoxicillinresistens är:

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

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

### Brytpunkter

MIC-brytpunkter för amoxicillin enligt EUCAST (europeiska kommittén för resistensbestämning, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), version 5.0.

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

Enterobacteriaceae	8 <sup>1</sup>	8
<i>Streptococcus</i> spp.	Anm. <sup>2</sup>	Anm. <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>3</sup>	4	8
Streptokocker grupp A, B, C och G	Anm. <sup>4</sup>	Anm. <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Anm. <sup>5</sup>	Anm. <sup>5</sup>
Streptokocker i viridansgruppen	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>6</sup>
<i>Moraxella catharrhalis</i>	Anm. <sup>7</sup>	Anm. <sup>7</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Grampositiva anaerober, undantaget <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
Icke-artrelaterade brytpunkter <sup>10</sup>	2	8

<sup>1</sup> Enterobacteriaceae av vildtyp kategoriseras som känsliga för aminopenicilliner. I vissa länder kategoriseras vildtypsisolat av *E. coli* och *P. mirabilis* som intermedieärt känsliga. I sådana fall ska MIC-brytpunkten S (känslig)  $\leq 0,5$  mg/l användas.

<sup>2</sup> De flesta stafylokocker producerar penicillinas och är resistenta mot amoxicillin. Meticillinresistenta isolat är, med få undantag, resistenta mot alla betalaktampreparat.

<sup>3</sup> Känsligheten för amoxicillin kan härledas från ampicillin.

<sup>4</sup> Penicillinkänsligheten hos streptokocker i grupp A, B, C och G har härletts från känsligheten för bensylpenicillin.

<sup>5</sup> Brytpunkterna gäller enbart icke-meningit-isolat. När det gäller isolat med intermediär känslighet för ampicillin ska peroral behandling med amoxicillin undvikas. Känsligheten har härletts från MIC för ampicillin.

<sup>6</sup> Brytpunkter baserade på intravenös administrering. Betalaktamaspositiva isolat ska rapporteras som resistenta.

<sup>7</sup> Betalaktamasproducerande organismer ska rapporteras som resistenta.

<sup>8</sup> Känslighet för amoxicillin kan härledas från bensylpenicillin.

<sup>9</sup> Brytpunkterna baseras på epidemiologiska brytpunkter (ECOFF), som skiljer mellan vildtypsisolat och isolat med lägre känslighet.

<sup>10</sup> Icke-artrelaterade brytpunkter baseras på doser på minst 0,5 g x 3 eller 4 doser dagligen (1,5–2 g/dag).

Resistensprevalensen 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 vissa typer av infektioner bör vid behov expert rådfrågas.

<b>Mikroorganismers känslighet för amoxicillin <i>in vitro</i></b>
<b><u>Arter som vanligen är känsliga</u></b>
Grampositiva aerober: <i>Enterococcus faecalis</i> Betahemolytiska streptokocker (grupp A, B, C och G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<b><u>Arter där förvärvad resistens kan utgöra ett problem</u></b>
Gramnegativa aerober: <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 aerober:</u> Koagulasnegativa stafylokocker <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>£</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Streptokocker i viridansgruppen
<u>Grampositiva anaerober:</u> <i>Clostridium</i> spp.
<u>Gramnegativa anaerober:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Övriga:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<b><u>Organismer med naturlig resistens†</u></b>
<u>Grampositiva aerober:</u> <i>Enterococcus faecium</i> †
<u>Gramnegativa aerober</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
<u>Gramnegativa anaerober:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (många stammar av <i>Bacteroides fragilis</i> är resistent).
<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 resistent mot amoxicillin på grund av penicillinasproduktion. Dessutom är alla meticillinresistenta stammar resistent 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 försökspersoner.

$C_{max}$	$T_{max}$ *	AUC <sub>(0-24h)</sub>	$T_{1/2}$
( $\mu\text{g/ml}$ )	(h)	( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	(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, muskelvävnad, synovial- och peritonealvätska, galla och pus. 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 placentabarriären (se avsnitt 4.6).

### Metabolism

Amoxicillin utsöndras delvis i urinen som inaktiv penicillinsyra 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 per timme hos friska personer. Omkring 60–70 % utsöndras i oförändrad form via urinen under de första 6 timmarna efter administrering av en singeldos om 250 mg eller 500 mg amoxicillin. I skilda 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 för amoxicillin är likartad för barn från cirka 3 månaders ålder till 2 år och 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 försämrade njurfunktion är större hos äldre patienter ska försiktighet iakttas vid valet av dosering. Njurfunktionen kan behöva monitoreras.

### 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 människor.

Amoxicillin har inte studerats avseende karcinogenicitet.



## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Cellulosa, mikrokristallin

Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa

Sackarin

Aprikossmak (smakämnen, majs maltodextrin, triacetin, trietylcitrat)

Magnesiumstearat

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Vanillin

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium-PVC-blister. Blisterkartorna är förpackade i en pappkartong.

Amoxicillin MIP Pharma 500 mg: Förpackning om 8 eller 24 tabletter

Amoxicillin MIP Pharma 1000 mg: Förpackning om 8 eller 16 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**

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Straße 41

66440 Blieskastel

Tyskland

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

Amoxicillin MIP Pharma 500 mg: 28605

Amoxicillin MIP Pharma 1000 mg: 28607

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

26.04.2012

18.01.2017

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.11.2021