

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amoxicillin Sandoz 500 mg dispergoituva tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Amoxicillin Sandoz 500 mg dispergoituva tabletti sisältää amoksisilliinitrihydraattia vastaten 500 mg amoksisilliinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sisältää 2,63 mg aspartaamia (E951) dispergoituvaa tablettia kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Dispergoituva tabletti.

Kuvaus: pitkänomainen, kaksoiskupera, valkoinen tai kellertävänvalkoinen, noin 8 x 18 mm kokoinen tabletti, jossa jakouurre

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Amoxicillin Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz -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 tyyppin ja potilaan hoitovasteen mukaan, ja yleisesti hoitoajan tulisi olla mahdollisimman lyhyt. Jotkin 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
Raskaudenaikainen oireeton bakteriuria	12 tunnin välein
Akuutti pyelonefriitti	Vaikeissa infektioissa 750 mg – 1 g 8 tunnin välein
Hammasperäinen märkäpesäke, johon liittyy etenevä selluliitti	Akuuttiin kystiittiin voidaan antaa 3 g kahdesti
Akuutti kystiitti	vuorokaudessa yhden vuorokauden ajan
Akuutti välikorvatulehdus	500 mg 8 tunnin välein, 750 mg – 1 g 12 tunnin
Streptokokin aiheuttama akuutti tonsilliitti ja faryngiitti	välein
Kroonisen bronkiitin akuutit pahenemisvaiheet	Vaikeissa infektioissa 750 mg – 1 g 8 tunnin välein
Avohoitosyntyinen keuhkokuume	10 vuorokauden ajan
Lavantauti ja pikkulavantauti	500 mg – 1 g 8 tunnin välein
Tekonivelinfektiot	500 mg – 2 g 8 tunnin välein
Endokardiitin ehkäisy	500 mg – 1 g 8 tunnin välein
<i>Helicobacter pylorin</i> häätö	2 g suun kautta, kerta-annoksena 30–60 minuuttia ennen toimenpidettä
	750 mg – 1 g kahdesti 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 amoksisilliinikapseleita, dispergoituvia tabletteja, suspensioita tai annospusseja.

Pediatrista amoksisilliinisuspensiota suositellaan alle kuuden kuukauden ikäisille lapsille.

Vähintään 40 kg painavien lasten hoidossa käytetään aikuisten annostusta.

Suosittelut annokset:

Käyttöaihe ⁺	Annos ⁺
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 (systeemisiä oireita): 100 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen 10–30 vuorokauden ajan
⁺ Kunkin käyttöaiheen viralliset hoitosuosituksot on otettava huomioon. *Kahteen annokseen vuorokaudessa perustuvia annostusohjelmia pitäisi harkita vain annosalueen suurimmilla annoksilla.	

lakkäät 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 kahdesti vuorokaudessa	15 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (enintään 500 mg kahdesti vuorokaudessa)
alle 10	enintään 500 mg/vrk	15 mg/kg kerta-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 kerta-annoksena vuorokaudessa Ennen hemodialyysiä 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

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

Antotapa

Amoxicillin Sandoz otetaan suun kautta.

Ruoka ei heikennä Amoxicillin Sandozin imeytymistä.

Hoito voidaan aloittaa parenteraalisesti laskimoon annettavan lääkemudon annostussuosituksia noudattaen ja jatkaa suun kautta annettavalla valmisteella.

Tabletteja voidaan käyttää kahdella eri tavalla. Ne voidaan joko dispergoida ensin veteen ja juoda tai ottaa sellaisinaan veden kera. Tabletit voidaan rikkoa nielemisen helpottamiseksi.

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 yliherkkyyssreaktio (esim. anafylaksia).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyyssreaktiot

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

Penisilliinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyyssreaktioita (kuten anafylaksian kaltaisia reaktioita ja vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia). Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on aiemmin todettu penisilliiniyliherkkyys, ja atooppisilla potilailla. Jos potilas saa allergisen reaktion, amoksisilliinihoito on lopetettava ja aloitettava asianmukainen vaihtoehtoinen hoito.

Resistentit mikrobit

Amoksisilliini ei sovellu joidenkin infektiotyyppien 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 virtsatie tulehduksiin ja vaikeisiin korva-, nenä- ja kurkkuihokkeihin.

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 mononukleoosia, koska sen yhteydessä on havaittu tuhkarokkoa muistuttavaa ihottumaa amoksisilliinin käytön jälkeen.

Herxheimerin reaktio

Joillakin potilailla on todettu 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. Potilaille on vakuutettava, 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 henkeä uhkaavaan (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, ilmoitettava asiasta lääkärille 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 hematopoeettisen järjestelmän toimintaa, on syytä seurata määrääjoin. Kohonneita maksaentsyymiarvoja ja veriarvojen muutoksia on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Antikoagulantit

Amoksisilliinia saavilla potilailla on raportoitu harvoin protrombiiniajan pitene mistä. 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).

Kidevirtsaaisuus

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

Vaikutus diagnostisiin tutkimuksiin

Seerumin ja virtsan kohonneet amoksisilliinipitoisuudet vaikuttavat todennäköisesti tiettyihin 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.

Tärkeää tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää aspartaamia, joka on fenyyylialaniinin lähde. Tämän lääkkeen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on fenyyliketonuria.

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 synnyttäneiden 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 reaktioita, 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 ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<u>Infektiot</u>	
Hyvin harvinainen	Mukokutaaninen kandidiaasi
<u>Veri ja imukudos</u>	
Hyvin harvinainen	Korjautuva leukopenia (myös vaikea neutropenia tai agranulosytoosi), korjautuva trombositopenia ja hemolyyttinen anemia. Vuotoajan ja protrombiiniajan piteneminen (ks. kohta 4.4).
<u>Immuunijärjestelmä</u>	
Hyvin harvinainen	Vaikeat allergiset reaktiot, mukaan lukien angioneuroottinen edeema, anafylaksia, seerumitauti ja yliherkkyysvaskuliitti (ks. kohta 4.4).
Tuntematon	Herxheimerin reaktio (ks. kohta 4.4).
<u>Hermosto</u>	
Hyvin harvinainen	Hyperkinesia, huimaus ja kouristukset (ks. kohta 4.4).
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	
<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 [#]
<u>Maksa ja sappi</u>	
Hyvin harvinainen	Hepatiitti ja kolestaattinen ikterus. Kohtalainen ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu.
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>	
<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,

	akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) (ks. kohta 4.4) ja lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS).
Munuaiset ja virtsatiet	
Hyvin harvinainen	Interstitiaalinfriitti Kidevirtsaus (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.9)
* Näiden haittatapahtumien ilmaantuvuudet perustuvat kliinisiin tutkimuksiin, joissa oli mukana yhteensä noin 6 000 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 lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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 kidevirtsausua, 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 (beetalaktaamiantibiootti), joka estää yhden tai useamman entsyymien toimintaa (näitä kutsutaan usein penisilliiniä sitoviksi proteiineiksi [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 effluksipumppumeکانismit 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 \leq	Resistentti $>$
Enterobacteriaceae	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> -lajit	Huomautus ²	Huomautus ²
<i>Enterococcus</i> -lajit ³	4	8
A-, B-, C- ja G-ryhmän streptokokit	Huomautus ⁴	Huomautus ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Huomautus ⁵	Huomautus ⁵
Viridans-ryhmän streptokokit	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Huomautus ⁷	Huomautus ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Grampositiiviset anaerobit, paitsi <i>Clostridium difficile</i> ⁸	4	8
Gramnegatiiviset anaerobit ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Lajista riippumattomat raja-arvot ¹⁰	2	8

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

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

³Herkkyys amoksisilliinille voidaan päätellä ampisilliiniherkkyyden perusteella.

⁴A-, B-, C- ja G-ryhmän streptokokkien herkkyys penisilliineille päätellään bentsyylipenisilliiniherkkyyden perusteella.

⁵Raja-arvot koskevat vain muita kuin meningiitti-isolaatteja. Jos isolaatit on luokiteltu kohtalaisen herkiksi ampisilliinille, suun kautta annettavaa amoksisilliinihoitoa on vältettävä.

Herkkyys päätellään ampisilliinin MIC-arvojen perusteella.

⁶Raja-arvot perustuvat laskimonsisäiseen annosteluun. Beetalaktamaasiposiitiviset isolaatit on raportoitava resistenteiksi.

⁷Beetalaktamaasin tuottajat on raportoitava resistenteiksi.

⁸Herkkyys amoksisilliinille voidaan päätellä bentsyylipenisilliiniherkkyyden perusteella.

⁹Raja-arvot perustuvat epidemiologisiin raja-arvoihin (ECOFF), jotka erottavat villin tyyppin isolaatit sellaisista isolaateista, joiden herkkyys on alentunut.

¹⁰Lajista 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 infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä kysyä neuvoa asiantuntijoilta, jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että lääkkeen hyöty on kyseenalainen ainakin joidenkin infektiotyyppien hoidossa.

Mikrobien herkkyys amoksisilliinille <i>in vitro</i>
<u>Yleisesti herkäät lajit</u>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Beetahemolyttiset streptokokit (A-, B-, C- ja G-ryhmä) <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Lajit, joiden hankinnainen resistenssi voi aiheuttaa ongelmia</u>
<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> ^f <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>

Luontaisesti resistentit mikrobit[†]
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Enterococcus faecium</i> [†]
<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
[†] Luontaisesti kohtalaisen herkkä, kun hankinnaista resistenssimekanismeja ei ole. [‡] Lähes kaikki <i>S. aureus</i> -kannat ovat resistenttejä amoksisilliinille tuottamansa beetalaktamaasin vuoksi. Lisäksi kaikki metisilliinille resistentit kannat ovat resistenttejä amoksisilliinille.

5.2 Farmakokinetiikka

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 ryhmälle annettiin amoksisilliinia 250 mg kolmesti vuorokaudessa tyhjään mahaan.

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

Annosalueella 250–3 000 mg biologinen hyötyosuus on lineaarinen suhteessa annokseen (C_{max} - ja AUC -arvojen perusteella). Samanaikainen ruoan nauttiminen 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 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 puoliintumisaajan keskiarvo on noin yksi tunti ja kokonaispuhdistuman keskiarvo noin 25 l/h. Noin 60–70 % amoksisilliinista erittyy muuttumattomana virtsaan ensimmäisten kuuden 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 antoväli ei saisi ylittää kahta kertaa vuorokaudessa eliminaatioreittinä 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 amoksisilliinia annettiin suun kautta terveille miehille ja naisille, sukupuolella ei ollut merkittävää vaikutusta amoksisilliinin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille lääkettä on annosteltava 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 konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Amoksisilliinilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jauhemainen persikka-aprikoosiaromi
Jauhemainen appelsiiniaromi
Magnesiumstearaatti (E470b)
Aspartaami (E951)
Kroskarmelloosinatrium
Mannitoli (E421)
Talkki (E553b)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Maltodekstriini
Vesiliukoinen tärkkelys
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauksissa on 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 500 tai 1000 dispergoituvaa tablettia, jotka on pakattu PVC/PVDC/Al-läpipainopakkauksiin.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24069

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.08.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.12.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.09.2017