

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 tyyppin ja potilaan hoitovasteen mukaan, ja yleisesti hoitoajan tulisi olla mahdollisimman lyhyt. Jotkut infektiot vaativat pitempiä hoitojaksoja (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	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 (systeemisiä 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:

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

lääkät 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 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

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 rikkoa 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 kefalosporiinien, karbapeneemien tai monobaktaamin) aiheuttama aikaisempi vaikea välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksia).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Ennen amoksisilliinihoidon aloittamista on selvítettävä 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 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 kurkkuintektioihin.

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 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 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

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

Kidevirtsaisuus

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

Vaikutus diagnostisiin tutkimuksiin

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

Amoksisilliinihoidon aikana virtsan glukoosimäärityksissä tulisi käyttää entsymaattisia 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 synnyneiden 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)

<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	Jarisch–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 keltaisuus. Kohtalainen ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu

Iho ja ihonalainen kudος	
<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)
Munuaiset ja virtsatiet	
Hyvin harvinainen:	Interstitiaalinefriitti Kidevirtsausuus (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.9 Yliannostus)
<p>* Näiden haittatapahtumien ilmaantuvuudet perustuvat kliinisiin tutkimuksiin, joissa oli mukana yhteensä noin 6000 amoksisilliinia saanutta aikuis- ja lapsipotilasta.</p> <p># Lapsilla on esiintynyt hampaiden pinnan värjäytymistä. Hyvä suuhygienia voi auttaa ehkäisemään hampaiden värjäytymistä, sillä yleensä hampaiden harjaaminen poistaa värjäytymät.</p>	

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 (beetalaktaamiantibiootti), 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 \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 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

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

³Herkkyys amoksisilliinille voidaan päätellä ampicilliiniherkkyyden 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. Beetalaktamaasipositiiviset isolaatit on raportoitava resistenteiksi.

⁷Beetalaktamaasin tuottajat on raportoitava resistenteiksi.

⁸Herkkyys amoksisilliinille voidaan päätellä bentsyylipenisilliiniherkkyuden perusteella.

⁹Raja-arvot perustuvat epidemiologisiin raja-arvoihin (ECOFF), jotka erottavat villin tyypin 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 infektioyppien hoidossa.

Mikrobien herkkyys amoksisilliinille <i>in vitro</i>
<u>Yleisesti herkät lajit</u>
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Beetahemolyyttiset streptokokit (A-, B-, C- ja G-ryhmä) <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Lajit, joiden hankittu 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> [†] <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>
<u>Luontaisesti resistentit mikrobit[†]</u>
<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)

Muut:
Chlamydia-lajit
Mycoplasma-lajit
Legionella-lajit

† Luontaisesti kohtalaisen herkkä kun hankittua resistenssimekanismeja ei ole.

£ Lähes kaikki *S. aureus* -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 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 penisilloiinihappona määrinä, jotka vastaavat 10–25 % alkuannoksesta.

Eliminaatio

Amoksisilliini eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta.

Terveillä tutkittavilla amoksisilliinin eliminaation puoliintumisajan 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 ennenaikaisesti 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 amoksisilliinia 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 pakkauskoot

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

06.06.2017