

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amorion 100 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra käyttövalmista oraalisuspensiota sisältää amoksisilliini-trihydraattia määrän, joka vastaa 100 mg amoksisilliinia.

Apuaineet, joiden vaikutukset tunnetaan:
aspartaami 1,70 mg/ml oraalisuspensiota
natriumbentsoaatti 1,42 mg/ml oraalisuspensiota
natrium 1,25 mg/ml oraalisuspensiota.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten.

Valkoinen tai kellertävä jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

Amorion on tarkoitettu myös endokardiitin ehkäisyyn.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

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

Aikuiset ja vähintään 40 kg painavat lapset

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

Alle 40 kg painavat lapset

Lasten hoidossa voidaan käyttää Amorion –tabletteja tai oraalisuspensioita (ks. kohta 4.4 ”Apuaineet”).

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 (systemisiä oireita): 100 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen 10–30 vuorokauden ajan
<p>⁺ Kunkin käyttöaiheen viralliset hoitosuosituksot on otettava huomioon. *Kahteen annokseen vuorokaudessa perustuvia annostusohjelmia pitäisi harkita vain suositeltujen annosten suurimmilla annoksilla.</p>	

Amorion 100 mg/ml oraalisuspension annostus pediatrisille potilaille

Paino	40 mg/kg/vrk 2 osa-annoksena	40 mg/kg/vrk 3 osa-annoksena
4–5 kg	0,8–1 ml x 2	0,5–0,7 ml x 3
6–7 kg	1,2–1,4 ml x 2	0,8–0,9 ml x 3
8–9 kg	1,6–1,8 ml x 2	1,1–1,2 ml x 3
10–11 kg	2–2,2 ml x 2	1,3–1,5 ml x 3
12–13 kg	2,4–2,6 ml x 2	1,6–1,7 ml x 3
14–15 kg	2,8–3,0 ml x 2	1,9–2 ml x 3
16–17 kg	3,2–3,4 ml x 2	2,1–2,3 ml x 3
18–20 kg	3,6–4,0 ml x 2	2,4–2,7 ml x 3
21–25 kg	4,2–5,0 ml x 2	2,8–3,3 ml x 3
26–30 kg	5,2–6,0 ml x 2	3,5–4,0 ml x 3

Paino	50 mg/kg/vrk 2 osa-annoksena	50 mg/kg/vrk 3 osa-annoksena
4–5 kg	1–1,3 ml x 2	0,7–0,8 ml x 3
6–7 kg	1,5–1,8 ml x 2	1–1,2 ml x 3
8–9 kg	2–2,3 ml x 2	1,3–1,5 ml x 3
10–11 kg	2,5–2,8 ml x 2	1,7–1,8 ml x 3
12–13 kg	3–3,3 ml x 2	2–2,2 ml x 3
14–15 kg	3,5–3,8 ml x 2	2,3–2,5 ml x 3
16–17 kg	4–4,3 ml x 2	2,7–2,8 ml x 3
18–20 kg	4,5–5,0 ml x 2	3–3,3 ml x 3
21–25 kg	5,3–6,3 ml x 2	3,5–4,2 ml x 3
26–30 kg	6,5–7,5 ml x 2	4,3–5,0 ml x 3

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	annoksen muuttaminen ei ole

	tarpeen	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

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

Käyttövalmis oraaliliuos otetaan suun kautta käyttämällä pakkauksen mukana olevaa mittaruiskua.

Ruoka ei heikennä Amorionin imeytymistä.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

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

Penisilliinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (kuten 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 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 kurkkuihmiin.

Kouristukset

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Ihoreaktiot

Hoitoa aloitettaessa ilmaantuva kuumeinen yleistynyt punoitus, johon liittyy märkärakkuloita, saattaa olla akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin (AGEP) oire (ks. kohta 4.8). Tämä reaktio vaatii amoksisilliinihoidon lopettamista ja on jatkossa amoksisilliinihoidon vasta-aihe.

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

Jarisch–Herxheimerin reaktio

Joillakin potilailla on todettu Jarisch–Herxheimerin reaktio, kun amoksisilliinia on annettu Lymen taudin hoitoon, (ks. kohta 4.8). Se johtuu suoraan amoksisilliinin bakterisidisestä vaikutuksesta Lymen taudin aiheuttajaan, *Borrelia burgdorferi* -spirokeettaan. Potilaalle on kerrottava, että kyseessä on yleinen Lymen taudin antibioottihoitosta 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 lievistä hengenvaaralliseen (ks. kohta 4.8). Siksi on tärkeää, että tämä diagnoosi otetaan huomioon, jos potilaalla esiintyy ripulia minkä tahansa antibioottihoiton aikana tai sen jälkeen. Jos antibioottihoitoon 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 määräajoin. Kohonneita maksaentsyymiarvoja ja veriarvojen muutoksia on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Antikoagulantit

Amoksisilliinia saavilla potilailla on raportoitu harvoin protrombiinajan pitenemistä. Samanaikaisesti antikoagulantteja käyttävien potilaiden asianmukaisesta seurannasta on huolehdittava. Suun kautta

annettavien antikoagulanttien annosta voidaan joutua muuttamaan halutun antikoagulaatiotason säilyttämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Kidevirtsausuus

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

Vaikutus diagnostisiin tutkimuksiin

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

Amoksisilliinihoidon aikana virtsan glukoosimäärityksissä tulisi käyttää entsyymaattisia glukoosioksideasiin perustuvia menetelmiä.

Amoksisilliini saattaa vääristää estriolimääritysten tuloksia raskaana olevilla naisilla.

Apuaineet

Valmiste sisältää aspartaamia 1,70 mg/ml oraalisuspensiota. Aspartaami hydrolysoituu ruoansulatuskanavassa suun kautta annettuna. Hydrolyysin yksi päätuotteista on fenyylialaniini. Nonkliinistä tai kliinistä tietoa aspartaamin käytöstä alle 12 viikon ikäisille vauvoille ei ole saatavana arviointia varten.

Valmiste sisältää natriumbentsoaattia 1,42 mg/ml oraalisuspensiota. Bilirubiinin albumiinista syrjäytymisestä johtuva bilirubinemian lisääntyminen voi lisätä vastasyntyneiden ikterusta, joka voi kehittyä kernikterukseksi (konjugoimattoman bilirubiinin kertyminen aivokudokseen).

Valmiste sisältää natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) 1,25 mg/ml oraalisuspensiota eli enintään 75 mg natriumia per suurin vuorokausiannos (60 ml oraalisuspensiota), joka vastaa 3,75 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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 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, mistä aiheutuu mahdollinen toksisuuden lisääntyminen.

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 siihen, että amoksisilliini lisääisi riskiä synnynnäisiin epämuodostumiin. Amoksisilliinia voidaan käyttää raskauden aikana, kun hoidon mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin siihen mahdollisesti liittyvät riskit.

Imetys

Pieniä määriä amoksisilliinia erittyy rintamaitoon, mikä voi aiheuttaa herkistymistä. Imetetylle lapselle voi kehittyä ripuli tai limakalvojen sieni-infektio, jolloin imetys voidaan joutua lopettamaan. 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.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot				Mukokutaani-	

				nen kandidiaasi	
Veri ja imukudos				Korjautuva leukopenia (myös vaikea neutropenia tai agranulosytoosi), korjautuva trombosytopenia ja hemolyyttinen anemia, vuotoja protrombiiniajan piteneminen (ks. kohta 4.4)	
Immuunijärjestelmä				Vaikat allergiset reaktiot, mukaan lukien angioneuroottinen edeema, anafylaksia, seerumitauti ja yliherkkyysovaskuliitti (ks. kohta 4.4)	Jarisch–Herxheimerin reaktio (ks. kohta 4.4)
Hermosto				Hyperkinesia, huimaus ja kouristukset (ks. kohta 4.4)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi*, ripuli*	Oksentelu*		Markkinoille tulon jälkeen raportoituja haittoja: Antibioottihoidon liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti ja hemorraginen koliitti, ks. kohta 4.4), musta karvakieli, hampaiden pinnan värjäytyminen#	
Maksa ja sappi				Hepatiitti ja kolestaattinen keltaisuus, kohtalainen ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu	
Iho ja	Ihottuma*	Kutina*,		Markkinoille	

ihonalainen kudosis		urtikaria*		tulon jälkeen raportoituja haittoja: 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				Interstitiaali-nefriitti, kidevirtsaisuus (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)	

* 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 lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet ja löydökset

Ruoansulatuskanavan oireita (kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli) sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä voi ilmetä. Amoksisilliinista johtuvaa kidevirtsausta, 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 eli PBP penicillin-binding proteins) bakteerin peptidoglykaanin biosynteesissä. Peptidoglykaani on bakteerin soluseinämän keskeinen rakenneosa. Peptidoglykaanin synteessin esto johtaa bakteerin soluseinämän heikkenemiseen, jota yleensä seuraa solun hajoaminen ja kuolema.

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

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

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

Resistenssimekanismit

Amoksisilliiniresistenssin tärkeimmät mekanismit ovat:

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

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

Raja-arvot

Amoksisilliinin MIC-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 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> -lajit	Huomautus ²	Huomautus ²
<i>Enterococcus</i> -lajit ³	4	8
A-, B-, C- ja G-ryhmän	Huomautus ⁴	Huomautus ⁴

streptokokit		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Huomautus ⁵	Huomautus ⁵
Viridans-ryhmän streptokokit	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ^b	2 ^b
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Huomautus ⁷	Huomautus ⁷
<i>Neisseria meningitidi</i>	0,125	1
Gram-positiiviset anaerobit, paitsi <i>Clostridium difficile</i> ⁸	4	8
Gram-negatiiviset 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 beetalaktaamiantibioteille.

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. Beetalaktamaasipositiviset isolaatit on raportoitava resistentteiksi.

⁷Beetalaktamaasin tuottajat on raportoitava resistentteiksi.

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 infektioyppien hoidossa.

Mikrobien herkkyys amoksisilliinille *in vitro*

Yleisesti herkät lajit

Gram-positiiviset aerobit:

Enterococcus faecalis

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

Listeria monocytogenes

Lajit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia

Gramnegatiiviset aerobit:

Escherichia coli

Haemophilus influenza

Helicobacter pylori

Proteus mirabilis

Salmonella typhi

Salmonella paratyphi

Pasteurella multocida

Gram-positiiviset aerobit:

Koagulaasinegatiivinen stafylokokki

Staphylococcus aureus^f

Streptococcus pneumoniae

Viridans-ryhmän streptokokki

Grampositiiviset anaerobit:

Clostridium-lajit

Gramnegatiiviset anaerobit:

Fusobacterium-lajit

Muut:

Borrelia burgdorferi

Luontaisesti resistentit mikrobit†

Grampositiiviset aerobit:

Enterococcus faecium†

Gramnegatiiviset aerobit:

Acinetobacter-lajit

Enterobacter-lajit

Klebsiella-lajit

Pseudomonas-lajit

Gramnegatiiviset anaerobit:

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

Muut:

Chlamydia-lajit

Mycoplasma-lajit

Legionella-lajit

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

† Luontaisesti kohtalaisen herkkä kun hankittua resistenssimekanismeja ei ole.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

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

Seuraavassa taulukossa ovat farmakokineettiset tulokset tutkimuksesta, jossa terveiden tutkittavien 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.

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 peritoneaalinsteessä, sapessa ja märkäeritteessä. Amoksisilliini ei kulkeudu riittävässä määrin aivo-selkäydinnesteeseen.

Eläinkokeissa lääkkeen aineosien 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 puolintumisaajan 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

Sitruuna-aromi
Persikka-aprikoosiaromi
Sitruunahappo, vedetön
Natriumbentsoaatti (E211)
Aspartaami (E951)
Talkki
Natriumsitraatti, vedetön
Appelsiiniaromi
Guar
Piidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Jauhe oraalisuspensiota varten: 3 vuotta.
Valmis oraalisuspensio: 14 vrk.

6.4 Säilytys

Jauhe oraalisuspensiota varten

Säilytä alle 25 °C alkuperäispakkauksessa.
Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna.

Valmis oraalisuspensio

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ruskea lasipullo (tyyppi III), jossa sinettikalvo ja turvasuljin (polypropyleeni/polyetylenei).

30 ml ja 50 ml.

Pakkaukseen kuuluu muovinen (PE/PP) mittaruisku.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Toimitusohje apteekille

Tarkista ennen käyttöä, että pullon sinettikalvo on ehjä. Ravista jauhe kuivana irti pohjasta. Hylkää pullo, jos jauheessa näkyy hajoamattomia paakkuja ravistelun jälkeen. Jos jauhe on tasarakenteista, lisää pulloon kullekin pakkauskoolle tarvittava määrä puhdistettua vettä alla olevan taulukon mukaisesti. Paina pakkauksessa mukana oleva adapteri pullon suuhun ja kierrä korkki kiinni. Ravista hyvin.

Pakkauskoot, vastaava jauheen määrä sekä lisättävän veden että valmiin Amorion 100 mg/ml oraalisuspension määrä on esitetty seuraavassa taulukossa:

Pakkauskoko	Jauheen määrä	Lisättävän veden määrä	Valmiin oraalisuspension määrä
30 ml	6,0 g	25,5 ml	30 ml
50 ml	10 g	42,5 ml	50 ml

Käyttövalmis oraalisuspensio: Valkoinen tai kellertävä suspensio. Käyttövalmista oraalisuspensiota ei saa käyttää, jos sen väri poikkeaa edellä kuvatusta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

16734

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.1.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.8.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.6.2020