

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amoxin 375 mg kalvopäällysteinen tabletti
Amoxin 500 mg kalvopäällysteinen tabletti
Amoxin 750 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää amoksisilliinitrihydraattia vastaten 375 mg, 500 mg tai 750 mg amoksisilliinia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus: Valkoinen, kalvopäällysteinen, pitkänomainen tabletti, jossa on jakoura molemmin puolin. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.
375 mg: 16 x 6,5 mm.
500mg: 18 x 7,0 mm.
750 mg: 21 x 10 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Amoksisilliini on indisoitu amoksisilliinille herkkien gram-negatiivisten ja gram-positiivisten bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon.

- Ylemmät hengitystieinfektiot, kuten välikorvatulehdus, sinuiitti, akuutti ja krooninen bronkiitti.
- Virtsatieinfektiot.
- Akuutti ja krooninen munuaistulehdus.
- Sukuelintulehdus.
- Akuutti ja krooninen sappiteiden infektio.
- Ihon ja pehmytkudosten infektiot.
- Borrelioosi (Lymen tauti).
- *Helicobacter pylori* -infektio potilailla, joilla on todettu peptinen haava, yhdessä protonipumpun estäjän ja metronidatsolin tai klaritromysiinin kanssa. Tiedossa oleva tai epäilty metronidatsoli-resistantti *H. pylori*-kanta on käyttöaihe kolmoishoidolle (protonipumpun estäjä+amoksisilliini+klaritromysiini).
- Endokardiittiprofylaksi.
- Salmonelloosit.

Antibioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibioottiresistenssiä ja antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset / paikalliset ohjeet

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavallinen annos aikuisille on 375-500 mg kolme kertaa vuorokaudessa 7-10 vuorokauden ajan. Vaikeissa infektioissa, kuten kroonisen bronkiitin pahenemisvaiheen tai uusiutuvan pyelonefriitin hoidossa, annos on tarvittaessa 750 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

Lievemmissä infektioissa 5-7 vuorokauden hoito on usein riittävä. Streptokokki-infektioissa hoidon keston on oltava vähintään 10 vuorokautta.

Akuutit välikorvan ja nenän sivuonteloiden tulehdukset: Vuorokausiannos voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osa-annokseen. Yli 18 kg painaville lapsille voidaan käyttää annosta 375 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja yli 24 kg painaville 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Lymen taudin varhaisvaihe (*Erythema migrans*): 500 mg neljä kertaa tai 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa 14(-21) päivän ajan.

Osana *Helicobacter pylori* -infektion hoitoa: 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa viikon ajan.

Endokardiittiprofylaksi:

Aikuiset: 3 g:n kerta-annos tunti ennen toimenpidettä.

Lapset: 50 mg/kg kerta-annos tunti ennen toimenpidettä.

Gonorrhea: Kerta-annoksena 3 g.

lääkät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) pidentää merkittävästi amoksisilliinin puoliintumisaikaa. Näin ollen annosta ja/tai annosväliä on säädettävä yksilöllisesti.

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 kerran 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 hemodialyysyä annetaan yksi 15 mg/kg lisäannos. Hemodialyysin jälkeen annetaan toinen 15 mg/kg annos veren lääkeainepitoisuuden palauttamiseksi ennalleen.

Antotapa

Amoksisilliinitabletit voidaan ottaa tyhjään mahaan tai ruokailun yhteydessä. Mahdollisen vatsaärsytyksen välttämiseksi tabletit suositellaan otettavaksi pienen välipalan kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys amoksisilliinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys muille beetalaktaamiantibiooteille kuten penisilliineille ja kefalosporiineille.

Mononukleossi (Epstein-Barrin virus, sytomegalovirus). Useat potilaat (60-100 %), joilla on mononukleossi saavat ihottumaa, jonka patofysiologia on epäselvä, mutta jota ei voi luonnehtia tyypilliseksi penisilliiniyliherkkyudeksi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Jotkut kefalosporiineille allergiset henkilöt saavat oireita myös amoksisilliinista. Kaikista penisilliinille allergisista ihmisistä noin 5 - 10 % ovat allergisia kefalosporiineille.

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 liittyviä 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 infektiotyypin hoitoon, paitsi jos patogeeni on jo dokumentoitu ja tiedetään herkäksi tai kun on erittäin todennäköistä, että amoksisilliinihoito tehoaa kyseiseen patogeeniin (ks. kohta 5.1).

Pitkään jatkuva amoksisilliinihoito voi johtaa resistenttien suolistobakteerien valikoitumiseen. Siksi amoksisilliinia ei pidä käyttää uusiutuvien virtsatietulehdusten ennaltaehkäisyyn eikä sellaisten potilaiden hoitoon, joiden virtsateissä on jokin tiedossa oleva rakenteellinen poikkeavuus.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä amoksisilliinin puoliintumisaika pitenee, joten annosvälin pidentäminen on siksi paikallaan.

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

Ihoreaktiot

Suurentuneen ihottumariskin takia amoksisilliinin käyttöön on suhtauduttava kriittisesti, kun hoidetaan imukudostautia, kuten lymfoomaa tai lymfaattista leukemiaa, sairastavia henkilöitä.

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

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on muiden lääkkeiden käytön yhteydessä esiintynyt lääkeaineeseen liittyvä eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (DRESS), sillä tämän reaktion ilmenemistä on raportoitu myös amoksisilliinihoidon yhteydessä.

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).

Kidevirtsaus

Potilailla, joiden virtsaneritys on vähentynyt, on todettu hyvin harvoin kidevirtsaus, 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 glukoosioksidaasiin perustuvia menetelmiä.

Amoksisilliini saattaa vääristää myös raskaana olevien naisten estriolimääritysten tuloksia.

Kuten muidenkin laajaspektristen antibioottien kanssa, superinfektioita saattaa esiintyä, erityisesti potilailla, joilla on jokin krooninen sairaus ja/tai immuunivasteen toimintahäiriö.

Amoksisilliinin imeytyminen ruoansulatuskanavasta saattaa alentua huomattavasti sellaisten vaikeiden ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä, joihin liittyy oksentelua ja ripulia. Näissä tapauksissa tulee harkita hoidon jatkamista parenteraalisesti. Pseudomembranoottisen koliitin mahdollisuus tulee huomioda, jos itsestään ripuli jatkuu hoidon aikana tai ensimmäisten viikkojen aikana hoidon lopettamisen jälkeen.

Apuaine(et)

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Allopurinolin ja amoksisilliinin yhtäaikaisen käytön on havaittu lisäävän ihottuman esiintyvyyttä.

Amoksisilliiniä ei pidä käyttää samanaikaisesti disulfiraamin kanssa.

Antikoagulanttihoitoa saavien potilaiden seuranta saattaa olla tarpeen, sillä joissakin harvoissa tapauksissa on todettu protrombiiniajan pidentymistä.

Jotkut lääkevalmisteet (probenesidi, fenyylibutatsoni, oksifenbutatsoni ja vähäisemmässä määrin myös asetyyliisalisyylihappo, indometasiini ja sulfiinipyratsoni), estävät amoksisilliinin tubulaarisekreetiota pidentäen puoliintumisaikaa plasmassa ja nostaa plasmapitoisuutta.

Amoksisilliini voi tehostaa digoksiinin imeytymistä.

Useat antibiootit saattavat joissakin harvoissa tapauksissa estää sapen kautta erittyneen steroidihormonikonjugaatin hydrolyysiä ja näin estää konjugoitumattoman hormonin uudelleenimeytymistä. Tällä mekanismilla antibiootit voivat vähentää mm. ehkäisytablettien tehoa. Antibiooteista rifampisiinin ja rifabutiinin on todettu heikentävän oraalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Muiden antibioottien, kuten amoksisilliinin, ei kuitenkaan ole todettu heikentävän oraalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa.

Etinyliestradiolin pitoisuus voi muuttua, mutta muutos on normaalin yksilöiden välisen vaihtelun vaihteluvälillä, eikä sitä ole yhdistetty ehkäisyn pettämiseen.

Amoksisilliini voi vähentää metotreksaatin erittymistä.

Mahdollisen suolistoflooran muuttumisen seurauksena amoksisilliini voi vähentää K-vitamiinin saantia ja tehostaa varfariinin vaikutusta.

Bakteeriostaattisten valmisteiden (esim. tetrasykliinit, makrolidit, kloramfenikoli) käyttö yhdessä amoksisilliinin kanssa ei ole suositeltavaa.

Tetrasykliinit, makrolidit ja rifampisiini voivat heikentää penisilliinien bakterisidista tehoa

Aminopenisilliinit voivat alentaa sulfasalatsiinin plasmapitoisuuksia.

Virtsan sokerin määrittämisessä käytettävät ei-entsyymaattiset menetelmät voivat antaa virheellisiä positiivisia tuloksia. Samoin hoito vaikuttaa urobilinogeenitestin tuloksiin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Amoksisilliinin käyttö raskauden aikana on mahdollista. Amoksisilliini ei ole ollut teratogeeninen eläimillä tehdyissä tutkimuksissa. Valmisteen raskaudenaikaisen käytön ei tiedetä aiheuttaneen vaaraa ihmisen sikiölle.

Imetys

Pieniä määriä amoksisilliinia erittyy ihmisen 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

Yleiset: >1/100 ja <1/10

Melko harvinaiset: >1/1000 ja <1/100

Harvinaiset >1/10 000 ja <1/1 000

Hyvin harvinaiset: <1/10 000 mukaan lukien yksittäiset raportit

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyys tuntematon
Infektiot		suun ja sukuelinten hiiva-tulehdukset		superinfektiot ja resistenttien bakteerien kolonisaatio pitkäaikaisessa ja toistuvassa käytössä	
Veren ja immunestijärjestelmän häiriöt			trombosytoosi	trombosytopenia, leukopenia, granulositytopenia, pansytopenia, (hemolyyttinen) anemia, myelosupressio, vuoto- ja protrombiiniajan pidentyminen	
Hermosto				hyperaktiivisuus, ahdistus, unettomuus, henkinen sekavuus, kouristukset, hyperkinesia, huimaus	aseptinen meningiitti
Ruansulatuselimistö	pahoinvointi, oksentelu, ripuli, mahakivut, ilmavaivat		hemorraginen tai pseudomembranottinen koliitti (useimmiten <i>Clostridium difficile</i> n aiheuttama), hampaiden värjäytyminen lapsilla	suolistokandidoosi	
Maksa- ja sappi				maksavaurio, kolestaattinen keltaisuus, kohtalainen ASAT- ja/tai ALAT-arvojen	

				nousu	
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma Amoksisilliini aiheuttaa n. 10 %:lle potilaista makulopapulaarista ihottumaa, jonka riski on tavallista suurempi rauhaskuumeen ja muiden imukudostautien yhteydessä.	kutina, urtikaria, angioedeema	rakkulaisia tai hilseileviä ihoreaktioita (esim. <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnson oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)	musta, karvainen kieli, rakkulainen ja kesivä dermatiitti, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) (ks. kohta 4.4) sekä lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)	
Munuaiset ja virtsatiet				munuaisvaurio, interstitiaali-nefriitti, kidevirtsaus (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			seerumitauti	anafylaktinen sokki	

Tyypillinen tuhkarokon kaltainen ihottuma ilmenee noin 5-11 päivää hoidon aloittamisen jälkeen. Välitön nokkosihottuma-reaktio on useimmiten viite todellisesta penisilliiniallergiasta ja pakottaa hoidon keskeyttämiseen.

Harvoissa tapauksissa on todettu lääkekuumetta, eosinofiliaa, laryngeaalista edeemaa, allergista vaskuliittia tai nefriittia.

Kaikenasteisia yliherkkyysoireita - mukaanlukien anafylaktinen sokki - on todettu oraalisten penisilliinivalmisteiden käytön yhteydessä. Vakavat anafylaktiset reaktiot, joita esiintyy selvästi vähemmän kuin i.v. tai i.m. annon yhteydessä, edellyttävät soveltuvia ensiaputoimenpiteitä (esim. antihistamiinit, kortikosteroidit, sympatikomimeetit ja jos tarpeellista tekohengitys).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskus Fimea pyytää 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 tavallisimmat oireet ovat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Akuutit reaktiot johtuvat lähinnä yliherkkyydestä, ja ne on hoidettava yleisesti hyväksytyjen yliherkkyysoireiden hoitotoimenpiteiden ja lääkityksen avulla.

Imeytymistä estetään ensisijaisesti antamalla lääkehiiltä. Amoksisilliini on dialysoitavissa. Ei spesifistä antidoottia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: beetalaktaamiantibiootit

ATC-koodi: J01CA04

Amoksisilliini on aminopenisilliinien ryhmään kuuluva puolisynteettinen antibiootti ja rakenteeltaan ampisilliinin p-hydroksijohdannainen. Amoksisilliinin mikrobiologinen vaikutusspektri käsittää useimmat grampositiiviset ja useat gramnegatiiviset patogeenit, kuten mm. streptokokit, penisillinaasia muodostamattomat stafylokokit, pneumokokit, enterokokit, meningokokit, gonokokit, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonellan* ja *Shigellan*.

Resistenssin kehittyminen

Penisilliiniresistentit pneumokokit ovat resistenttejä amoksisilliinille. Nämä kannat ovat harvinaisia Suomessa, mutta yleisiä paikoittain Euroopassa.

Resistenssi vaihtelee maantieteellisesti ja ajallisesti, joten aluekohtainen tieto resistenssistä on tarpeen. Alla oleva taulukko onkin vain suuntaa antava.

Mikrobi/Mikrobiryhmä	Resistenssi (%)
Herkät	
Streptokokit	<10
Pneumokokit	<10
Gonokokit	<10
Enterokokit	
Meningokokit	
Borrelia	
<i>Helicobacter pylori</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	<10
Osittain herkät	
<i>E. coli</i>	25
<i>Acinetobacter</i>	
<i>Enterococcus faecium</i>	>10
<i>Haemophilus influenzae</i>	20
<i>Shigella</i>	≥30
Gramnegatiiviset suolistobakteerit	>10

Resistentit	
Stafylokokit	
<i>Staphylococcus aureus</i>	>90
<i>Moraxella catarrhalis</i>	>90
Beetalaktamaasia tuottavat gonokokit	
<i>Bacteroides fragilis</i>	
Klebsiellat	
Enterobakteerit	
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Providencia</i>	
<i>Legionella</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	
Mykoplasma	
Indoliposiiviset proteukset	
<i>Serratia</i>	
<i>Citrobacter</i>	
<i>Pseudomonas</i>	
<i>Klamydia</i>	

Resistenssimekanismit

Resistenssi voi johtua bakteerien tuottamista penisilliiniä hajottavista beetalaktamaaseista, bakteerin solukalvon läpäisevyyden heikentymisestä ja lääkkeen vaikutuskohtana olevan entsyymien muuntumisesta. Kun klavulaanihappoa annetaan samanaikaisesti amoksisilliinin kanssa, se estää beetalaktamaaseja hajottamasta amoksisilliinia.

Ristiresistenssiä esiintyy beetalaktaamiryhmässä (penisilliinit ja kefalosporiinit).

5.2 Farmakokinetiikka

Amoksisilliini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti: suun kautta otetusta annoksesta imeytyy 72-93 %. 1-2 tunnissa saavutettu plasman huippupitoisuus on 750 mg:n kerta-annoksella n. 9-12 mikrog/ml. Ruokailu ei vaikuta amoksisilliinin imeytymiseen.

Keskimääräinen puoliintumisaika on 60 minuuttia. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä annostusta ja/tai annostusväliä tulee säätää yksilöllisesti, sillä puoliintumisaika on selvästi pidempi.

Amoksisilliini sitoutuu n. 20 %:sti seerumin proteiineihin. Alhaisesta proteiinisitoutumisesta johtuen amoksisilliini jakautuu nopeasti kudoksiin. Terapeuttisia pitoisuuksia on mitattu tavallisen oraalisen annoksen jälkeen mm. keuhkoissa, maksakudoksessa, sappirakon seinämässä, märkäisissä ja limaisissa ysköksissä, syljessä, luuytimessä ja interstitiaalinsteessä.

Amoksisilliini eliminoiduu pääasiassa muuttumattomana munuaisten glomerulusfiltraation ja tubulussekreetin kautta: oraalista annoksesta erittyä virtsaan kuuden tunnin kuluessa n. 60 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Amoksisilliinin useilla eläinlajeilla testattu akuutti ja krooninen toksisuus on hyvin alhainen (LD₅₀ p.o. >5000 - >20000 mg/kg). Amoksisilliinillä ei ole todettu karsinogeenisuuteen tai mutageenisuuteen viittaavia vaikutuksia pitkäaikaistoksisuuskokeissa. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole myöskään todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

mikrokiteinen selluloosa
povidoni (K25)
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
talkki
titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC-alumiiniläpipainopakkaus. 14, 20, 30 ja 100 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

375 mg: 11516
500 mg: 11517
750 mg: 11518

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUSIMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.6.1994

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.9.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.3.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amoxin 375 mg filmdragerade tabletter

Amoxin 500 mg filmdragerade tabletter

Amoxin 750 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller amoxicillintrihydrat i en mängd som motsvarar 375 mg, 500 mg eller 750 mg amoxicillin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, filmdragerad.

Preparatets utseende: Vita, ovala och filmdragerade tabletter försedda med brytskåra på bägge sidorna. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

375 mg: 16 x 6,5 mm.

500 mg: 18 x 7,0 mm.

750 mg: 21 x 10 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Amoxicillin är avsett för behandling av följande infektioner orsakade av amoxicillinkänsliga gramnegativa och grampositiva bakterier:

- övre luftvägsinfektioner som *otitis media*, siniut, akut och kronisk bronkit
- urinvägsinfektioner
- akut och kronisk nefrit
- infektioner i könsorganen
- akut och kronisk gallvägsinfektion
- infektioner i hud och mjukvävnad
- borrelios (Lymes sjukdom)
- *Helicobacter pylori*-infektion hos patienter med konstaterat peptiskt sår; i kombination med protonpumpshämmare och metronidazol eller klaritromycin. Känd eller misstänkt metronidazolresistent *H. pylori* utgör en indikation för trippelbehandling med protonpumpshämmare + amoxicillin + klaritromycin.
- endokarditprofylax
- salmonellos.

Vid behandling med antibiotika ska resistens mot antibiotika och officiella/lokala riktlinjer för ändamålsenlig antimikrobiell behandling observeras.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En vanlig dos till vuxna är 375–500 mg tre gånger dagligen i 7–10 dygn. Vid svåra infektioner såsom vid exacerbation av kronisk bronkit eller återkommande pyelonefrit kan dosen vid behov ökas till 750 mg tre gånger dagligen.

Vid fall av lindrigare infektioner är en behandlingstid på 5–7 dagar ofta tillräcklig. Behandlingen av streptokockinfektioner ska alltid sträcka sig över minst 10 dygn.

Akut *otitis media* och sinusit: Dygnsdosen kan fördelas på två lika stora deldoser. Till barn över 18 kg kan en dos på 375 mg två gånger dagligen användas, och till barn över 24 kg en dos på 500 mg två gånger dagligen.

Det tidiga skedet av Lymes sjukdom (*Erythema migrans*): 500 mg fyra gånger dagligen eller 1 g två gånger dagligen i 14–21 dagar.

Som en del av behandlingen hos patienter med *Helicobacter pylori*-infektion: 1 g två gånger dagligen i en veckas tid.

Endokarditprofylax:

Vuxna: En engångsdos på 3 g en timme före ingreppet.

Barn: En engångsdos på 50 mg/kg en timme före ingreppet.

Gonorré: En engångsdos på 3 g.

Äldre patienter

Ingen dosjustering behövs.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) ger en betydande förlängning av halveringstiden för amoxicillin. Därför ska dosen och/eller doseringsintervallet förlängas individuellt.

GFR (ml/min)	Vuxna och barn med en vikt på minst 40 kg	Barn under 40 kg [#]
Över 30	ingen dosjustering krävs	ingen dosjustering krävs
10–30	högst 500 mg två gånger dagligen	15 mg/kg två gånger dagligen (högst 500 mg två gånger per dag)
under 10	högst 500 mg/dygn	15 mg/kg en gång dagligen (högst 500 mg)

[#] Parenteral behandling rekommenderas i de flesta fall

Patienter som får hemodialysbehandling

Amoxicillin kan avlägsnas ur cirkulationen vid hemodialys.

	Hemodialys
Vuxna och barn med en vikt på minst 40 kg	15 mg/kg/dygn som en dos per dag. Före hemodialystillfället administreras en tilläggsdos på 15 mg/kg. Efter hemodialysen ges ytterligare en dos på 15 mg/kg för att återställa läkemedelshalten i blodet.

Administreringssätt

Amoxicillintabletterna kan tas både på tom mage och i samband med måltid. Ett tablettintag i samband med något lättare mellanmål rekommenderas för att undvika den möjligen magirriterande effekten av läkemedlet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot amoxicillin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Överkänslighet mot övrig betalaktamantibiotika, såsom penicilliner eller cefalosporiner.
Mononukleos (Epstein-Barr virus, cytomegalovirus). Många patienter (60–100 %) med mononukleos uppvisar hudutslag av oklar patofysiologi, men som inte kan klassificeras som typisk penicillinöverkänslighet.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Vissa personer som är allergiska mot cefalosporiner uppvisar även allergiska symtom mot amoxicillin. Av alla patienter med penicillinallergi är cirka 5–10 % allergiska mot cefalosporiner. Innan en behandling med amoxicillin sätts in, bör man noggrant utreda om patienten tidigare upplevt överkänslighetsreaktioner orsakade av penicilliner, cefalosporiner eller övrig betalaktamantibiotika (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Allvarliga och ibland letala överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaktoida reaktioner och allvarliga hudbiverkningar) har rapporterats hos patienter som behandlats med penicillin. Sannolikheten för sådana reaktioner är större hos patienter som tidigare konstaterats vara penicillinöverkänsliga, samt hos atopiker. Om någon patient får en allergisk reaktion ska behandlingen med amoxicillin avbrytas och en lämplig, alternativ behandling initieras i stället.

Resistenta mikrober

Amoxicillin lämpar sig inte för behandling av vissa typer av infektioner, förutom i fall där patogenen redan dokumenterats och konstaterats vara känslig, eller då det är ytterst sannolikt att amoxicillin har effekt mot ifrågavarande patogen (se avsnitt 5.1).

En långvarig amoxicillinbehandling kan leda till urval av resistenta tarmbakterier. Därför ska amoxicillin inte användas i förebyggande syfte mot återkommande urinvägsinfektioner eller för behandling av patienter med någon känd strukturell avvikelse i urinvägarna.

Nedsatt njurfunktion

Vid svår njurinsufficiens förlängs halveringstiden för amoxicillin och ett förlängt doseringsintervall är därför på sin plats.

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

Hudreaktioner

På grund av en ökad risk för hudutslag ska man ställa sig kritiskt till bruk av amoxicillin vid behandling av personer med någon sjukdom som rör lymfvävnaden, såsom lymfom eller lymfatisk leukemi.

Amoxicillin ska undvikas vid misstanke om mononukleos, eftersom hudutslag som påminner om mässling har påträffats i samband med bruk av amoxicillin i dessa fall.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter som upplevt läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) i samband med något annat läkemedel, eftersom denna reaktion också rapporterats med amoxicillin.

Antikoagulantia

Förlängd protrombintid har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med amoxicillin.

Adekvat uppföljning krävs hos patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia. Dosen av perorala antikoagulantia kan behöva justeras för att upprätthålla önskad antikoagulationsnivå (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Kristalluri

Kristalluri har i mycket sällsynta fall, och främst i samband med parenteral behandling, konstaterats hos patienter med minskad urinutsöndring. Vid användning av stora amoxicillindoser ska ett tillräckligt vätskeintag och en tillräcklig urinutsöndring säkerställas för att minska risken för amoxicillinorsakad kristalluri. Patienter med urinkateter ska regelbundet kontrolleras för att säkerställa att katetern inte täppts till (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Inverkan på diagnostiska undersökningar

Förhöjda amoxicillinkoncentrationer i serum och urin påverkar sannolikt vissa laboratorieprov. När kemiska analysmetoder används, är falska positiva resultat på grund av höga urinkoncentrationer av amoxicillin allmänna.

Vid kontroll av förekomst av glukos i urinen under en behandling med amoxicillin ska alltid enzymatiska glukosoxidasmetoder användas.

Amoxicillin kan också förvränga resultaten av östriolbestämningar hos gravida kvinnor.

Liksom vid bruk av annan antibiotika med brett spektrum, kan superinfektioner förekomma i samband med amoxicillin, och särskilt då hos patienter med någon kronisk sjukdom och/eller störning i kroppens immunförsvar.

Absorptionen av amoxicillin ur magtarmkanalen kan försämrats i betydande grad i samband med svåra gastrointestinala störningar förknippade med kräkningar och diarré. I dessa fall ska fortsatt behandling med parenteral administreringsväg övervägas. Risken för pseudomembranös kolit bör observeras i fall av ihållande diarré under pågående behandling eller under de första veckorna efter avslutad behandling.

Hjälpämne

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ett samtidigt bruk av allopurinol och amoxicillin har visat sig öka förekomsten av hudutslag.

Amoxicillin ska inte användas samtidigt med disulfiram.

Patienter som behandlas med antikoagulantia kan vara i behov av uppföljning, eftersom man i sällsynta fall konstaterat en förlängning av protrombintiden.

Vissa läkemedel (probenecid, fenylobutazon, oxifenbutazon och i mindre utsträckning även acetylsalicylsyra, indometacin och sulfapyrazon) hämmar den tubulära sekretionen av amoxicillin och förlänger därigenom dess halveringstid i plasma, samtidigt som halten i plasma ökar.

Amoxicillin kan effektivisera upptaget av digoxin.

Ett flertal antibiotika kan i vissa sällsynta fall förhindra hydrolysen av steroidhormonkonjugat som utsöndrats via gallan och på så vis hämma återupptaget av icke-konjugerat hormon. Denna mekanism leder till att antibiotika kan minska effekten av bl.a. p-piller. Rifampicin och rifabutin är två antibiotikum som konstaterats försvaga effekten av perorala antikonceptionsmedel. Övriga antibiotika, såsom amoxicillin, har dock inte konstaterats försvaga denna effekt. Halten av etinylöstradiol kan förändras, men förändringen ligger inom den normala interindividuelle variationen och har inte förknippats med förlorad preventiveffekt.

Amoxicillin kan minska utsöndringen av metotrexat.

Till följd av en möjlig förändring i tarmfloran kan amoxicillin minska tillgången på vitamin K och öka effekten av warfarin.

Ett samtidigt bruk av bakteriostatiska preparat (t.ex. tetracykliner, makrolider, kloramfenikol) och amoxicillin rekommenderas ej.

Tetracykliner, makrolider och rifampicin kan försämra den baktericida effekten hos penicilliner.

Aminopenicilliner kan sänka halten av sulfasalazin i plasma.

Icke-enzymatiska metoder för sockerbestämning ur urinen kan ge felaktigt positiva resultat. Denna läkemedelsbehandling inverkar också på resultaten av urobilinogentest.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Amoxicillin kan användas under pågående graviditet. Amoxicillin har inte uppvisat teratogenicitet i djurförsök. Man känner inte till fall där bruk under graviditet skulle ha orsakat fara för människofoster.

Amning

Små mängder amoxicillin utsöndras i bröstmjölk, vilket kan leda till sensibilisering. Ett barn som ammas kan därför utveckla diarré eller svampinfektion i slemhinnor, vilket kan kräva ett avbrott i amningen. Amoxicillin kan endast användas under amning efter en risk/nytta-utvärdering av behandlande läkare.

Fertilitet

Data gällande eventuell inverkan av amoxicillin på fertilitet hos människa saknas. Inga effekter på fertiliteten har konstaterats vid reproduktionsstudier på djur.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier gällande möjliga effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Biverkningar som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (t.ex. allergiska reaktioner, yrsel eller kramper) kan emellertid förekomma (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Vanliga: > 1/100 och < 1/10
Mindre vanliga: > 1/1 000 och < 1/100
Sällsynta: > 1 10 000 och < 1 1 000
Mycket sällsynta: < 1/10 000 inklusive enstaka rapporter

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		jästsvampsinfektioner i mun och könsorgan		superinfektioner och kolonisationer av resistent bakterier vid långvarigt och upprepat bruk	

Blodet och lymfsystemet			trombocytos	trombocytopeni, leukopeni, granulocytopeni, pancytopeni, (hemolytisk) anemi, myelosuppression, förlängd blödnings- och protrombintid	
Centrala och perifera nervsystemet				hyperaktivitet, ångest, sömnlöshet, mental förvirring, kramper, hyperkinesi, yrsel	aseptisk meningit
Magtarmkanalen	illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor, flatulens		hemorragisk eller pseudomembranös kolit (oftast orsakad av <i>Clostridium difficile</i>), missfärgade tänder hos barn	kandidos i tarmen	
Lever och gallvägar				leverskador, kolestatisk ikterus, måttlig stegring av ASAT och/eller ALAT	
Hud och subkutan vävnad	hudutslag (amoxicillin orsakar makulopapulärt hudutslag hos ca 10 % av patienterna och risken är större än vanligt i samband med mononukleos och övriga sjukdomar som rör lymfsystemet)	pruritus, urtikaria, angioödem	hudreaktioner med blåsor eller flagande hud (t.ex. <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys)	svart och hårig tunga, dermatit med blåsor och fjällande hud, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4) samt läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	
Njurar och urinvägar				njurskador, interstitiell nefrit, kristalluri (se avsnitt 4.4 och 4.9)	

Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället			serumsjuka	anafylaktisk chock	
---	--	--	------------	--------------------	--

Ett typiskt mässlingsliknande hudutslag kan uppkomma cirka 5–11 dagar efter behandlingsstart. En omedelbar reaktion med urtikaria är i allmänhet ett tecken på egentlig penicillinallergi och kräver att behandlingen avbryts.

I sällsynta fall har läkemedelsfeber, eosinofili, laryngealt ödem, allergisk vaskulit eller nefrit konstaterats.

Olika grader av överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktisk chock, har konstaterats i samband med bruk av orala penicillinpreparat. Allvarliga anafylaktiska reaktioner, vilka förekommer betydligt mer sällan än i samband med intravenös eller intramuskulär administrering, förutsätter lämpliga akutåtgärder (såsom antihistaminer, kortikosteroider, sympatomimetika och vid behov konstgjord andning).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

De vanligaste symtomen vid en överdosering är diarré, illamående och kräkningar. De akuta reaktionerna beror främst på överkänslighet och ska behandlas enligt allmänt godkända vårdåtgärder och medicineringsanvisningar. Absorption hindras främst genom administrering av medicinskt kol. Amoxicillin är dialyserbart. Ingen specifik antidot finns att tillgå.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Betalaktamantibiotika

ATC-kod: J01CA04

Amoxicillin är ett semisyntetiskt antibiotikum som tillhör gruppen aminopenicilliner och som till sin struktur är ett p-hydroxiderivat av ampicillin. Det mikrobiologiska spektret täcker de flesta grampositiva patogener och många gramnegativa, såsom streptokocker, stafylokocker som inte producerar penicillinasa, pneumokocker, enterokocker, meningokocker, gonokocker, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* och *Shigella*.

Uppkomsten av resistens

Penicillinresistenta pneumokocker är resistenta mot amoxicillin. Dessa stammar är sällsynta i Finland, men allmänna inom vissa områden i Europa.

Resistensen varierar geografiskt och över tid, och därför är information om lokal resistenssituation nödvändig. Nedanstående tabell är endast vägledande.

Mikrob/Mikrogrupp	Resistens (%)
Känsliga	
Streptokocker	< 10
Pneumokocker	< 10
Gonokocker	< 10
Enterokocker	
Meningokocker	
Borrelia	
<i>Helicobacter pylori</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	< 10
Delvis känsliga	
<i>E. coli</i>	25
<i>Acinetobacter</i>	
<i>Enterococcus faecium</i>	> 10
<i>Haemophilus influenzae</i>	20
<i>Shigellas</i>	≥ 30
Gramnegativa tarmbakterier	> 10
Resistenta	
Stafylokocker	
<i>Staphylococcus aureus</i>	> 90
<i>Moraxella catarrhalis</i>	> 90
Betalaktamasproducerande gonokocker	
<i>Bacteroides fragilis</i>	
Klebsiellas	
Enterobakterier	
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Providencia</i>	
<i>Legionella</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	
Mykoplasma	
Indolpositiva proteusbakterier	
<i>Serratia</i>	
<i>Citrobacter</i>	
<i>Pseudomonas</i>	
<i>Klamydia</i>	

Resistensmekanismer

Resistens kan uppkomma till följd av en produktion av penicillinnedbrytande betalaktamaser, en försämrad permeabilitet i bakteriernas cellmembran och en förändring i det enzym som är föremål för läkemedlets verkningsmekanism. Då klavulansyra ges samtidigt med amoxicillin hindrar detta betalaktamaserna från att bryta ned amoxicillinet.

Korsresistens förekommer inom betalaktamgruppen (penicilliner och cefalosporiner).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Amoxicillin absorberas snabbt och så gott som fullständigt. 72–93 % av en peroral dos absorberas, och den maximala halt i plasma som uppnås inom 1–2 timmar är ca 9–12 mikrog/ml efter en engångsdos på 750 mg. Föda inverkar inte på upptaget av amoxicillin. Halveringstiden uppgår i medeltal till 60 minuter. I samband med njurinsufficiens ska dosen och/eller doseringsintervallet justeras individuellt eftersom halveringstiden då är betydligt längre. Plasmaproteinbindningsgraden för amoxicillin är ca 20 %. Den låga proteinbindningsgraden gör att amoxicillin snabbt distribueras till vävnaderna. Terapeutiska halter har uppmätts i bl.a. lungor, levervävnad, gallblåsans vägg, purulenta och slemmiga upphostningar, saliv, benmärg och interstitialvätska efter en vanlig oral dos.

Amoxicillin elimineras huvudsakligen i oförändrad form via glomerulär filtration och tubulär sekretion. Inom sex timmar utsöndras ca 60 % av en oral dos i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut och kronisk toxicitet har i undersökningar med flera djurarter visat sig vara mycket låg (LD_{50} p.o. > 5 000 - > 20 000 mg/kg). Inga tecken på möjlig karcinogenicitet eller mutagenicitet har konstaterats i långtidstoxicitetsstudier med amoxicillin. Teratogena effekter har inte heller konstaterats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

mikrokristallin cellulosa
povidon (K25)
natriumstärkelseglykolat (typ A)
magnesiumstearat

Filmdragering:

hypromellos
talk
titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blistерförpackningar av PVC/PVDC-aluminium: 14, 20, 30 och 100 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

375 mg: 11516

500 mg: 11517

750 mg: 11518

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.6.1994

Datum för den senaste förnyelsen: 23.9.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.3.2021