

1 LEGEMIDLETS NAVN

Amoxicillin Sandoz 100 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml rekonstituert suspensjon inneholder 114,8 mg amoksicillin-trihydrat, tilsvarende 100 mg/ml amoksicillin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

1 ml rekonstituert suspensjon inneholder 8,5 mg aspartam (E951), opptil 3 mg benzylalkohol, opptil 0,44 mg benzylbenzoat, 0,14 mg sorbitol (E 420), 0,1 mikrogram svoveldioksid (E 220), 0,68 mg glukose og 7,1 mg natriumbenzoat (E 211).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3 LEGEMIDDELFORM

Pulver til oral mikstur, suspensjon.

Hvitt til svakt gulaktig pulver med karakteristisk fruktaktig lukt.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Amoxicillin Sandoz er indisert for behandling av følgende infeksjoner hos voksne og barn (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1):

- akutt bakteriell sinusitt
- akutt otitis media
- akutt streptokokkisk tonsillitt og faryngitt
- akutte eksaserbasjoner ved kronisk bronkitt
- samfunnservrevet pneumoni
- akutt cystitt
- asymptomatisk bakteriuri under svangerskap
- akutt pyelonefritt
- tyfoid- og paratyfoidfeber
- dental abscess med spredning av cellulitt
- infeksjoner i kunstige ledd
- *Helicobacter pylori*-eradikering
- lymes sykdom.

Amoxicillin Sandoz er også indisert for forebygging av endokarditt.

Offentlige retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler skal tas i betraktning.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Ved valg av dose Amoxicillin Sandoz for behandling av en bestemt infeksjon, bør følgende tas i betraktning:

- de forventede patogener og deres følsomhet overfor antibakterielle midler (se pkt. 4.4)
- alvorlighetsgrad og infeksjonssted
- pasientens alder, vekt og nyrefunksjon; som vist nedenfor.

Behandlingsvarigheten bør bestemmes på bakgrunn av infeksjonstype og pasientens respons, og bør vanligvis være så kort som mulig. Noen infeksjoner krever lenger behandling (se pkt. 4.4 når det gjelder langvarig behandling).

Voksne og barn ≥ 40 kg

Indikasjon*	Dose*
Akutt bakteriell sinusitt	250 mg til 500 mg hver 8. time eller 750 mg til 1 g hver 12. time
Asymptomatisk bakteriuri under svangerskap	
Akutt pyelonefritt	Ved alvorlige infeksjoner 750 mg til 1 g hver 8. time
Dental abscess med spredning av cellulitt	
Akutt cystitt	Akutt cystitt kan behandles med 3 g to ganger daglig i 1 dag
Akutt otitis media	500 mg hver 8. time, 750 mg til 1 g hver 12. time Ved alvorlige infeksjoner 750 mg til 1 g hver 8. time i 10 dager
Akutt streptokokkisk tonsillitt og faryngitt	
Akutte eksaserbasjoner ved kronisk bronkitt	
Samfunnservet pneumoni	500 mg til 1 g hver 8. time
Tyfoide- og paratyfoidefeber	500 mg til 2 g hver 8. time
Infeksjoner i kunstige ledd	500 mg til 1 g hver 8. time
Forebygging av endokarditt	2 g peroralt, enkeltdose 30 til 60 minutter før prosedyren
<i>Helicobacter pylori</i> -eradikering	750 mg til 1 g to ganger daglig i kombinasjon med en protonpumpehemmer (f.eks. omeprazol, lansoprazol) og annet antibiotikum (f.eks. klaritromycin, metronidazol) i 7 dager
Lymes sykdom (se pkt. 4.4)	Tidlig fase: 500 mg til 1 g hver 8. time opptil maksimalt 4 g/dag fordelt på flere doser, i 14 dager (10 til 21 dager) Sen fase (systemisk involvering): 500 mg til 2 g hver 8. time opptil maksimalt 6 g/dag fordelt på flere doser, i 10 til 30 dager
*Offisielle retningslinjer for behandling skal tas i betraktning for hver indikasjon	

Barn < 40 kg

Barn kan behandles med amoksisillin kapsler, dispergerbare tabletter, mikstur eller doseposer. Amoksisillin mikstur for barn anbefales for barn yngre enn seks måneder. Barn som veier 40 kg eller mer bør få forskrevet voksen dose.

Anbefalte doser:

Indikasjon⁺	Dose⁺
Akutt bakteriell sinusitt	20 til 90 mg/kg/dag fordelt på flere doser*
Akutt otitis media	
Samfunnservet pneumoni	
Akutt cystitt	

Akutt pyelonefritt	
Dental abscess med spredning av cellulitt	
Akutt streptokokkisk tonsillitt og faryngitt	40 til 90 mg/kg/dag fordelt på flere doser*
Tyfoid- og paratyfoidfeber	100 mg/kg/dag fordelt på tre doser
Forebygging av endokarditt	50 mg/kg peroralt, enkeltdose 30 til 60 minutter før prosedyren
Lymes sykdom (se pkt. 4.4)	Tidlig fase: 25 til 50 mg/kg/dag fordelt på tre doser, i 10 til 21 dager Sen fase (systemisk involvering): 100 mg/kg/dag fordelt på tre doser, i 10 til 30 dager
* Offisielle retningslinjer for behandling skal tas i betraktning for hver indikasjon. *Regimer med dosering to ganger daglig skal benyttes bare når dosen er i øvre doseringsområde.	

Eldre

Dosejustering anses ikke å være nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

GFR (ml/min)	Voksne og barn ≥ 40 kg	Barn < 40 kg [#]
over 30	ingen justering er nødvendig	ingen justering er nødvendig
10 til 30	maksimalt 500 mg to ganger daglig	15 mg/kg to ganger daglig (maksimalt 500 mg to ganger daglig)
under 10	maksimalt 500 mg/dag.	15 mg/kg som én daglig dose (maksimalt 500 mg)
[#] I de fleste tilfellene er parenteral behandling foretrukket.		

Hos pasienter som får hemodialyse

Amoksisillin kan fjernes fra sirkulasjonen ved hemodialyse.

	Hemodialyse
Voksne og barn ≥ 40 kg	15 mg/kg som én daglig dose. Før hemodialyse bør det administreres en ekstra dose på 15 mg/kg. For å gjenopprette sirkulerende legemiddelnivå bør en ekstra dose på 15 mg/kg administreres etter hemodialyse.

Hos pasienter som får peritoneal dialyse

Amoksisillin maksimalt 500 mg/dag.

Nedsatt leverfunksjon

Brukes med forsiktighet, og leverfunksjonen bør undersøkes regelmessig (se pkt. 4.4 og 4.8).

Administrasjonsmåte

Amoxicillin Sandoz er til peroral bruk.

Absorpsjonen av Amoxicillin Sandoz svekkes ikke av mat.

Behandlingen kan startes parenteralt i henhold til doseringsanbefalingene for den intravenøse formuleringen og fortsette med et peroralt preparat.

Se pkt. 6.6 for instruksjoner om rekonstituering av legemidlet før administrering.

4.2 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller penicilliner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Historikk med alvorlig umiddelbar overfølsomhetsreaksjon (f.eks. anafylakse) på et annet beta-laktam-middel (f.eks. cefalosporin, karbapenem eller monobaktam).

4.3 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Før behandling med amoksisillin igangsettes, bør pasienten spørres tydelig om evt. tidligere overfølsomhetsreaksjoner på penicilliner, cefalosporiner eller andre beta-laktam-midler (se pkt. 4.3 og 4.8).

Alvorlige og i enkelte tilfeller fatale overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaktoide reaksjoner og alvorlige kutane bivirkninger) er rapportert hos pasienter på penicillinbehandling. Overfølsomhetsreaksjoner kan også utvikle seg til Kounis syndrom, en alvorlig allergisk reaksjon som kan føre til hjerteinfarkt (se pkt. 4.8). Det er større sannsynlighet for at slike reaksjoner forekommer hos personer med en historie med penicillinoverfølsomhet og hos atopikere. Dersom en allergisk reaksjon oppstår, må amoksisillinbehandling seponeres og hensiktsmessig alternativ behandling igangsettes.

Legemiddelindusert enterokolittsyndrom (DIES) er rapportert hovedsakelig hos barn som får amoksisillin (se pkt. 4.8). DIES er en allergisk reaksjon der det fremste symptomet er langvarig oppkast (1-4 timer etter administrering av legemidlet), uten allergiske hud- eller luftveissymptomer. Andre symptomer kan være magesmerter, diaré, hypotensjon eller leukocytose med nøytrofili. Det har vært alvorlige tilfeller, inkludert progresjon til sjokk.

Ikke-følsomme mikroorganismer

Amoksisillin er ikke egnet for behandling av noen typer infeksjoner såfremt ikke patogenet allerede er identifisert og kjent for å være følsomt, eller det er svært høy sannsynlighet for at patogenet er egnet for behandling med amoksisillin (se pkt. 5.1). Dette gjelder spesielt når man vurderer behandling av pasienter med urinveisinfeksjon og alvorlige infeksjoner i øre, nese og hals.

Kramper

Kramper kan forekomme hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter som får høye doser eller har predisponerende faktorer (f.eks. tidligere krampeanfall, behandlet epilepsi eller meningeal sykdom (se pkt. 4.8).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør dosen justeres i henhold til graden av svekket funksjon (se pkt. 4.2).

Hudreaksjoner

Dersom det ved oppstart av behandlingen oppstår febrilt generalisert erytem med pustler, kan det være et symptom på akutt generalisert eksantemøs pustulose (AEGP, se pkt. 4.8). En slik reaksjon krever at amoksisillin seponeres, og flere administreringer er kontraindisert.

Amoksisillin bør unngås dersom infeksjøs mononukleose er mistenkt, siden forekomsten av et morbilliformt utslett har vært forbundet med denne tilstanden etter bruk av amoksisillin.

Jarisch-Herxheimers reaksjon

Jarisch-Herxheimers reaksjon er sett etter amoksisillinbehandling av Lymes sykdom (se pkt. 4.8). Det er et direkte resultat av amoksisillins baktericide virkning på bakterien som forårsaker Lymes sykdom, spirocheten *Borrelia burgdorferi*. Pasientene bør informeres om at dette er en vanlig og vanligvis selvbegrensende konsekvens av antibiotikabehandling av Lymes sykdom.

Overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer

Langvarig bruk kan av og til føre til overvekst av ikke-følsomme organismer.

Antibiotika-relatert kolitt er rapportert i forbindelse med nesten alle antibakterielle midler og kan være alt fra lett til livstruende (se pkt. 4.8). Det er derfor viktig å ta i betraktning denne diagnosen hos pasienter som får diaré under eller etter administrering av enhver type antibiotikum. Dersom antibiotika-relatert kolitt skulle oppstå, skal amoksisillin seponeres umiddelbart, lege konsulteres og hensiktsmessig behandling igangsettes. Anti-peristaltiske legemidler er kontraindisert i denne situasjonen.

Langvarig behandling

Regelmessig vurdering av organfunksjon; inkludert nyre- og leverfunksjon og hematopoietisk funksjon, anbefales under langvarig behandling. Forhøyede leverenzymmer og endringer i blodtelling er rapportert (se pkt. 4.8).

Antikoagulanter

Sjeldne tilfeller av forlenget protrombintid er rapportert hos pasienter som får amoksisillin. Hensiktsmessig overvåking bør skje når det samtidig forskrives antikoagulanter. Det kan være nødvendig å justere dosen av perorale antikoagulanter for å opprettholde det ønskede nivå av antikoagulering (se pkt. 4.5 og 4.8).

Krystalluri

Hos pasienter med redusert urinmengde, er krystalluri (inkludert akutt nyreskade) observert i svært sjeldne tilfeller, hovedsakelig ved parenteral behandling. Ved administrering av høye doser amoksisillin anbefales det å opprettholde adekvat væskeinntak og urinmengde for å redusere risikoen for amoksisillin-krystalluri. Hos pasienter med blærekateter bør det sjekkes regelmessig at urinveiene er åpne (se pkt. 4.8 og 4.9).

Interferens med diagnostiske prøver

Forhøyet nivå av amoksisillin i serum og urin kan sannsynligvis påvirke visse laboratorieprøver. På grunn av den høye konsentrasjonen av amoksisillin i urin, er falskt positive prøvesvar vanlig ved bruk av kjemiske metoder.

Ved testing av glukose i urin under amoksisillinbehandling, anbefales det å bruke metoder med enzymatisk glukoseoksidase.

Amoksisillin kan forstyrre resultater på østriolanalyse hos gravide kvinner.

Viktig informasjon om hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 8,5 mg aspartam i hver dose. Aspartam er en kilde til fenylalanin. Dette legemidlet skal brukes med forsiktighet hos pasienter med fenylketonuri. Det foreligger verken prekliniske eller kliniske data for å gjøre en vurdering på bruk av aspartam hos spedbarn under 12 uker.

Dette legemidlet inneholder 7,1 mg natriumbenzoat, som kan irritere øyne, hud og slimhinner. Dette legemidlet inneholder opptil 0,44 mg benzylbenzoat i hver dose. Benzylbenzoat og natriumbenzoat kan føre til økt hyppighet av gulsott (gulfarging av hud og øyne) hos nyfødte babyer (opptil 4 ukers alder).

Dette legemidlet inneholder opptil 3 mg benzylalkohol i hver dose. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner. Benzylalkohol har vært forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger som inkluderer pusteproblemer («gasping syndrom») hos yngre barn. Større mengder må kun gis dersom strengt nødvendig. Det må utvises forsiktighet ved bruk av større volum, spesielt hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon på grunn av risikoen for opphopning og toksisitet (metabolsk acidose).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som “natriumfritt”.

Dette legemidlet inneholder 0,14 mg sorbitol i hver dose.

Dette legemidlet inneholder 0,1 mikrogram svoveldioksid i hver dose. Kan i sjeldne tilfeller forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bronkospasmer.

Dette legemidlet inneholder 0,68 mg glukose i hver dose. Pasienter med sjelden glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Probenecid

Samtidig bruk av probenecid anbefales ikke. Probenecid reduserer den tubulære nyreutskillelsen av amoksisillin. Samtidig bruk av probenecid kan føre til forhøyet og forlenget blodnivå av amoksisillin.

Allopurinol

Samtidig administrering av allopurinol under behandling med amoksisillin kan øke risikoen for allergiske hudreaksjoner.

Tetracykliner

Tetracykliner og andre bakteriostatisk legemidler kan forstyrre de baktericide virkninger av amoksisillin.

Perorale antikoagulanter

Perorale antikoagulanter og penicillin-antibiotika er omfattende brukt uten rapportert interaksjon. I litteraturen er det imidlertid omtalt tilfeller av forhøyet internasjonal normalisert ratio hos pasienter som bruker acenokumarol eller warfarin mens de går på en amoksicillinkur. Dersom samtidig administrering er nødvendig, bør protrombintiden eller internasjonal normalisert ratio følges nøye når behandling med amoksisillin igangsettes eller avsluttes. Videre kan justering av dosen av perorale antikoagulanter være nødvendig (se pkt. 4.4 og 4.8).

Metotreksat

Penicilliner kan redusere utskillelsen av metotreksat og forårsake en potensielt forhøyet toksisitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksitet. Begrensede data på bruk av amoksisillin under svangerskap hos mennesker indikerer ikke en økt risiko for medfødte misdannelser. Amoksisillin kan brukes under svangerskap når den potensielle nytte oppveier den potensielle risiko med behandlingen.

Amming

Amoksisillin utskilles i brystmelk i små mengder, med mulig risiko for sensitisering. Diaré og soppinfeksjon i slimhinner kan derfor forekomme hos diende spedbarn, så det kan hende at

ammingen må avsluttes. Før amoksisillin brukes under amming, skal behandlende lege ha foretatt en nytte/risiko-vurdering.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effektene av amoksisillin på menneskers fertilitet. Reproduksjonsstudier med dyr har ikke vist effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det kan imidlertid forekomme bivirkninger (f.eks. allergiske reaksjoner, svimmelhet, kramper) som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene av legemidlet er diaré, kvalme og utslett.

Bivirkninger fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring av amoksisillin, er oppgitt nedenfor i henhold til MedDRA organklassesystem.

Følgende terminologi er brukt for å klassifisere forekomsten av bivirkninger.

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>	
Svært sjeldne	Mukokutan candidiasis
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>	
Svært sjeldne	Reversibel leukopeni (inkludert alvorlig nøytropeni eller agranulocytose), reversibel trombocytopeni og hemolytisk anemi. Forlenget blødningstid og protrombintid (se pkt. 4.4).
<u>Hjertesykdommer</u>	
Ikke kjent	Kounis syndrom (se pkt. 4.4).
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>	
Svært sjeldne	Alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert angionevrotisk ødem, anafylakse, serumsykdom og overfølsomhetsvaskulitt (se pkt. 4.4).
Ikke kjent	Jarisch-Herxheimers reaksjon (se pkt. 4.4).
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	
Svært sjeldne	Hyperkinesi, svimmelhet og kramper (se pkt. 4.4).
Ikke kjent	Aseptisk meningitt
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>	
<i>Data fra kliniske studier</i>	
*Vanlige	Diaré og kvalme
*Mindre vanlige	Oppkast
<i>Data etter markedsføring</i>	
Svært sjeldne	Antibiotika-relatert kolitt (inkludert pseudomembranøs kolitt og hemoragisk kolitt, se pkt. 4.4). Svart, hårete tunge

	Overfladisk misfarging av tenner [#]
Ikke kjent	Legemiddelindusert enterokolittsyndrom (se pkt-4.4).
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>	
Svært sjeldne	Hepatitt og kolestatisk ikterus. Moderat forhøyet ASAT og/eller ALAT.
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>	
<i>Data fra kliniske studier</i>	
*Vanlige	Utslett
*Mindre vanlige	Urtikaria og pruritt
<i>Data etter markedsføring</i>	
Svært sjeldne	Hudreaksjoner slik som erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, bulløs og eksfoliativ dermatitt, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.4) og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).
Ikke kjent	Lineær IgA-sykdom.
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>	
Svært sjeldne	Interstitiell nefritt
Ikke kjent	Krystalluri (inkludert akutt nyreskade) (se pkt. 4.4 og 4.9 Overdosering)
* Forekomsten av disse bivirkningene er utledet fra kliniske studier der det deltok ca. 6000 voksne og pediatriske pasienter som tok amoksisillin.	
[#] Overfladisk misfarging av tenner er rapportert hos barn. God munnhygiene kan bidra til å forebygge misfarging av tenner, siden det vanligvis kan fjernes ved børsting.	

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn på overdose

Gastrointestinale symptomer (som kvalme, oppkast og diaré) og forstyrret væske- og elektrolyttbalanse kan oppstå. Det er observert amoksisillin-krystalluri, som i noen tilfeller har ført til nyresvikt (se pkt. 4.4). Kramper kan forekomme hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter som får høye doser (se pkt. 4.4 og 4.8).

Behandling av forgiftning

Gastrointestinale symptomer kan behandles symptomatisk, med oppmerksomhet på væske-/elektrolyttbalansen. Amoksisillin kan fjernes fra sirkulasjonen ved hemodialyse.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: penicilliner med utvidet spekter; ATC-kode: J01CA04.

Virkningsmekanisme

Amoksicillin er et semisyntetisk penicillin (beta-laktam-antibiotikum) som hemmer ett eller flere enzymer (som ofte kalles penicillinbindende proteiner, PBP) i biosyntesen av bakteriers peptidoglykan, som er en integrert strukturell komponent av bakteriers cellevegg. Hemming av peptidoglykansyntesen fører til svekket cellevegg, som vanligvis medfører at cellen lyseres og dør.

Amoksicillin er følsom overfor nedbrytning av beta-laktamaser som produseres av resistente bakterier, og amoksicillin alene er ikke effektiv mot organismer som produserer disse enzymene.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Tiden over minste hemmende konsentrasjon ($T > MIC$) betraktes som den viktigste faktor for effekten av amoksicillin.

Resistensmekanismer

Hovedmekanismene bak amoksicillinresistens er:

- inaktivering på grunn av bakteriers beta-laktamaser.
- endring av PBP, som reduserer det antibakterielle midlets affinitet for målet.

Impermeable bakterier eller efflukspumpe-mekanismer kan forårsake eller bidra til bakterieresistens, spesielt hos Gram-negative bakterier.

Brytningspunkter

MIC brytningspunkter for amoksicillin er i henhold til The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) versjon 5.0.

Organisme	MIC brytningspunkt (mg/l)	
	Følsom $\leq$	Resistent $>$
Enterobacteriaceae	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Merknad ²	Merknad ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	4	8
Streptococcus-gruppe A, B, C og G	Merknad ⁴	Merknad ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Merknad ⁵	Merknad ⁵
Streptococcus-gruppe <i>viridans</i>	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Merknad ⁷	Merknad ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Gram-positive anaerober, unntatt <i>Clostridium difficile</i> ⁸	4	8
Gram-negative anaerober ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Ikke artsrelaterte brytningspunkter ¹⁰	2	8

- ¹Villtype Enterobacteriaceae er kategorisert som følsomme overfor aminopenicilliner. Noen land foretrekker å kategorisere villtype-isolater av *E. coli* og *P. mirabilis* som middels følsomme. Når dette er tilfellet, skal man bruke MIC brytningspunkt $S \leq 0,5$ mg/l
- ²De fleste stafylokokker produserer penicillinase og er resistente overfor amoksisicillin. Methicillin-resistente isolater er, med få unntak, resistente overfor alle beta-laktam-midler.
- ³Følsomheten overfor amoksisicillin kan utledes fra ampicillin
- ⁴Følsomheten til streptococcus-gruppe A, B, C og G overfor penicilliner er utledet fra følsomheten overfor benzylpenicillin.
- ⁵Brytningspunkter gjelder bare ikke-meningitt-isolater. For isolater som er kategorisert som middels følsomme overfor ampicillin, skal peroral behandling med amoksisicillin unngås. Følsomhet utledet fra MIC for ampicillin.
- ⁶Brytningspunkter er basert på intravenøs administrering. Beta-laktamase-positive isolater bør rapporteres som resistente.
- ⁷Beta-laktamase-produserende bakterier bør rapporteres som resistente
- ⁸Følsomheten overfor amoksisicillin kan utledes fra benzylpenicillin.
- ⁹Brytningspunktene er basert på epidemiologiske cut off-verdier (ECOFF), som skiller villtype-isolater fra dem som har redusert følsomhet.
- ¹⁰Ikke artsrelaterte brytningspunkter er basert på doser på minst 0,5 g tre eller fire ganger daglig (1,5 til 2 g/dag).

Prevalensen av resistens kan variere geografisk og med tiden for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ekspertråd bør søkes når den lokale prevalens av resistens er slik at nytten av midlet, i det minste ved noen infeksjonstyper, er diskutabel.

Mikroorganismers følsomhet overfor amoksisicillin in vitro
Vanligvis følsomme arter
<u>Gram-positive aerob:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Beta-hemolytiske streptokokker (gruppe A, B, C og G) <i>Listeria monocytogenes</i>
Arter der ervervet resistens kan være et problem
<u>Gram-negative aerob:</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>Gram-positive aerob:</u> Koagulase-negative stafylokokker <i>Staphylococcus aureus</i> ‡ <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus gruppe viridans</i>
<u>Gram-positive anaerob:</u> <i>Clostridium</i> spp.
<u>Gram-negative anaerob:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Andre:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Naturlig resistente organismer†

<u>Gram-positive aerobier:</u> <i>Enterococcus faecium</i> †
<u>Gram-negative aerobier:</u> <i>Acinetobacter</i> spp <i>Enterobacter</i> spp <i>Klebsiella</i> spp <i>Pseudomonas</i> spp
<u>Gram-negative anaerobier:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (mange stammer av <i>Bacteroides fragilis</i> er resistente)
<u>Andre:</u> <i>Chlamydia</i> spp <i>Mycoplasma</i> spp <i>Legionella</i> spp.
† Naturlig middels følsomhet når det ikke foreligger ervervet resistensmekanisme £ Nesten alle <i>S. aureus</i> er resistente overfor amoksisillin på grunn produksjon av penicillinase. Dessuten er alle methicillin-resistente stammer resistente overfor amoksisillin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Amoksisillin dissosieres fullstendig i vandig oppløsning med fysiologisk pH. Det har god og rask absorpsjon etter peroral administrering. Etter peroral administrering er biotilgjengeligheten til amoksisillin ca. 70 %. Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) er ca. 1 time.

Farmakokinetiske resultater fra en studie der amoksisillindoser på 250 mg tre ganger daglig ble administrert til grupper av friske frivillige i fastende tilstand, er oppgitt nedenfor.

C_{max}	T_{max}^*	$AUC_{(0-24\text{ t})}$	$T_{1/2}$
(µg/ml)	(t)	(µg.t/ml)	(t)
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1,0-2,0)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
*Median (område)			

I doseområdet 250 til 3000 mg er biotilgjengeligheten lineær i forhold til dosen (målt som C_{max} og AUC). Absorpsjonen blir ikke påvirket av samtidig matinntak. Hemodialyse kan benyttes for å fjerne amoksisillin.

Distribusjon

Ca. 18 % av totalmengden amoksisillin i plasma er bundet til proteiner, og tilsynelatende distribusjonsvolum er ca. 0,3 til 0,4 l/kg.

Etter intravenøs administrering er amoksisillin funnet i galleblære, abdominalt vev, hud, fett, muskelvev, synovial- og peritonealvæske, galle og puss. Amoksisillin distribueres ikke adekvat i cerebrospinalvæsken.

Dyrestudier gir ingen evidens for signifikant vevsretensjon av legemiddelrelaterte forbindelser. I likhet med de fleste penicilliner, kan amoksisillin påvises i brystmelk (se pkt. 4.6).

Det er vist at amoksisillin krysser placentabarrieren (se pkt. 4.6).

Biotransformasjon

Amoksisillin blir til dels utskilt i urinen som inaktiv penicilloinsyre i mengder som tilsvarer opptil 10 til 25 % av den opprinnelige dosen.

Eliminasjon

Den viktigste eliminasjonsveien til amoksisillin er via nyrene.

Hos friske personer har amoksisillin en gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid på ca. 1 time og en gjennomsnittlig totalclearance på ca. 25 l/time. Ca. 60 til 70 % av amoksisillindosen utskilles uendret i urinen i løpet av de første 6 timene etter administrering av en enkeltdose på 250 mg eller 500 mg amoksisillin. I flere studier er det funnet at urinutskillelsen av amoksisillin er 50-85 % over en 24-timers periode.

Samtidig bruk av probenecid forsinket utskillelsen av amoksisillin (se pkt. 4.5).

Alder

Eliminasjonshalveringstiden til amoksisillin er tilsvarende hos barn i alderen omtrent 3 måneder til 2 år som hos eldre barn og voksne. For svært unge barn (også for tidlig fødte spedbarn) bør administreringshyppigheten i første leveuke ikke overskride to ganger daglig på grunn umoden eliminasjonsvei via nyrene. Siden eldre pasienter har større sannsynlighet for nedsatt nyrefunksjon, bør dosen velges med omhu og det kan være nyttig å overvåke nyrefunksjonen.

Kjønn

Peroral administrering av amoksisillin til friske menn og kvinner viser at kjønn ikke har signifikant innvirkning på farmakokinetikken til amoksisillin.

Nedsatt nyrefunksjon

Total serumclearance av amoksisillin blir redusert proporsjonalt med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med nedsatt leverfunksjon, og leverfunksjonen bør undersøkes regelmessig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med amoksisillin.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sitronsyre, vannfri (E 330)

Natriumbenzoat (E 211)

Aspartam (E 951)

Talkum (E 553b)

Trinatriumsitrat, vannfri (E 331)

Guar (E 412)

Silika, kolloidal, utfelt (E 551)

Sitronessens, pulver (inneholder blant annet: sorbitol, svoveldioksid, glukose)

Fersken/aprikosessens, pulver (inneholder blant annet: sorbitol, svoveldioksid, benzylbenzoat)

Appelsinessens, pulver (inneholder blant annet: benzylalkohol)

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

Pulver til mikstur, suspensjon: 3 år.
Holdbarhet for bruk etter rekonstituering: 14 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Pulver til mikstur, suspensjon: Oppbevares ved høyst 25 °C.
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevaringsbetingelser for bruk etter rekonstituering: Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Brun glassflaske som inneholder 12 g pulver til 60 ml mikstur eller 20 g pulver til 100 ml mikstur.
Barnesikret skrukork av polypropylen (press + vri) og forseglingsmembran.
Medfølgende måleskje av polypropylen har markeringer for 1,25 ml, 2,5 ml og 5,0 ml.

Individuelle pakninger: 60 ml og 100 ml flasker i pappeske.
Sykehuspakninger: 10x60 ml, 20x60 ml og 40x60 ml, 10x100 ml og 40x100 ml flasker i pappeske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Suspensjonen tillages av farmasøyt eller sykepleier.
Etter åpning av skrukorken, forsikre deg om at forseglingsmembranen er intakt og tett festet til den øverste kanten på flasken. Må ikke brukes hvis forseglingen ikke er intakt. Rist flasken for å løse opp pulveret.

Ved tillaging av suspensjonen fylles flasken med friskt vann fra springen til ca. 1 cm nedenfor markeringen, den lukkes og ristes godt umiddelbart.

Etter at skummet har lagt seg i flasken, etterfylles med friskt vann fra springen sakte og nøyaktig opp til markeringen (51 ml vann for 60 ml; 85 ml vann for 100 ml suspensjon).

Rist kraftig igjen.

Den hvite til svakt gulaktige miksturen med fruktaktig lukt er nå klar til bruk.

Flasken ristes godt på nytt før hver dose tas.

Dette legemidlet skal ikke brukes dersom klumper av pulver er synlig i flasken før rekonstituering.
Etter rekonstituering må legemidlet ikke brukes hvis fargen på det rekonstituerte produktet er forskjellig fra det som er beskrevet over.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Østerrike

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

03-1909

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.03.2004

Dato for siste fornyelse: 14.09.2010

10 OPPDATERINGSDATO

14.04.2023