

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amoxicillin Sandoz 750 mg dispergerbare tabletter
Amoxicillin Sandoz 1000 mg dispergerbare tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dispergerbare tablett inneholder 750 mg amoksicillin (som trihydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver dispergerbare tablett inneholder 3,9 mg aspartam (E 951), opptil 0,45 mg benzylalkohol, opptil 0,22 mg benzylbenzoat, 0,048 mg sorbitol (E 420) og 36 nanog svoveldioksid (E 220).

Hver dispergerbare tablett inneholder 1000 mg amoksicillin (som trihydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver dispergerbare tablett inneholder 5,2 mg aspartam (E 951), opptil 0,60 mg benzylalkohol, opptil 0,29 mg benzylbenzoat, 0,064 mg sorbitol (E 420) og 48 nanog svoveldioksid (E 220).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Dispergerbar tablett.

750 mg dispergerbare tabletter:

Avlang, bikonveks, hvit til gulhvitt tablett, størrelse ca. 9 x 20 mm, med delestrek.

1000 mg dispergerbare tabletter:

Avlang, bikonveks, hvit til gulhvitt tablett, størrelse ca. 10 x 22 mm, med delestrek.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

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
- Samfunnservet pneumoni
- Akutt cystitt
- Asymptomatisk bakteriuri under svangerskap
- Akutt pyelonefritt
- Tyfoid- og paratyfoidfeber
- Dental abscess med spredning av cellulitt

- Proteseinfeksjoner
- Helicobacter pylori-eradikering
- Lymes sykdom

Amoxicillin Sandoz er også indisert som profylakse mot endokarditt.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Ved valg av dose med Amoxicillin Sandoz for å behandle en individuell infeksjon, bør følgende tas i betraktning:

- De forventede patogener og deres sannsynlige følsomhet overfor antibakterielle midler (se pkt. 4.4)
- Infeksjonens alvorlighet og infeksjonssted
- Pasientens alder, vekt og nyrefunksjon; som vist nedenfor

Behandlingens varighet bør bestemmes på bakgrunn av infeksjonstype og pasientens respons, og den bør generelt være så kort som mulig. Noen infeksjoner krever en lengre behandlingsperiode (se pkt. 4.4 vedrørende langvarig behandling).

Voksne og barn ≥ 40 kg

Indikasjon*	Dose*
Akutt bakteriell sinusitt Asymptomatisk bakteriuri under svangerskap Akutt pyelonefritt Dental abscess med spredning av cellulitt Akutt cystitt	250 mg til 500 mg hver 8. time eller 750 mg til 1 g hver 12. time For alvorlige infeksjoner 750 mg til 1 g hver 8. time Akutt cystitt kan behandles med 3 g to ganger daglig i én dag
Akutt otitis media Akutt streptokokkisk tonsillitt og faryngitt Akutte eksaserbasjoner ved kronisk bronkitt	500 mg hver 8. time, 750 mg til 1 g hver 12. time For alvorlige infeksjoner 750 mg til 1 g hver 8. time i 10 dager
Samfunnservervet pneumoni	500 mg til 1 g hver 8. time
Tyfoid- og paratyfoidfeber	500 mg til 2 g hver 8. time
Proteseinfeksjoner	500 mg til 1 g hver 8. time
Profylakse for 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 et annet antibiotikum (f.eks. klaritromycin, metronidazol) i 7 dager
Lymes sykdom (se pkt. 4.4)	Tidlig stadium: 500 mg til 1 g hver 8. time opptil maksimalt 4 g/dag fordelt på flere doser, i 14 dager (10 til 21 dager) Sent stadium (systemisk involvering): 500 mg til 2 g hver 8. time opptil maksimalt 6 g/dag fordelt på flere doser, i 10 til 30 dager
*Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for behandling av hver indikasjon	

Barn < 40 kg

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

Anbefalte doser:

Indikasjon⁺	Dose⁺
Akutt bakteriell sinusitt Akutt otitis media Samfunnservet pneumoni Akutt cystitt Akutt pyelonefritt Dental abscess med spredning av cellulitt	20 til 90 mg/kg/dag fordelt på flere doser*
Akutt streptokokkisk tonsillitt og faryngitt	40 til 90 mg/kg/dag fordelt på flere doser*
Tyfoide- og paratyfoidefeber	100 mg/kg/dag fordelt på tre doser
Profylakse for endokarditt	50 mg/kg peroralt, enkeltdose 30 til 60 minutter før prosedyren
Lymes sykdom (se pkt. 4.4)	Tidlig stadium: 25 til 50 mg/kg/dag fordelt på tre doser, i 10 til 21 dager Sent stadium (systemisk involvering): 50 mg/kg/dag fordelt på tre doser, i 10 til 30 dager
+ Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for behandling av hver indikasjon. *Regimer med dosering to ganger daglig bør bare vurderes 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 gitt to ganger daglig (maksimalt 500 mg to ganger daglig)
under 10	maksimalt 500 mg/dag.	15 mg/kg gitt som én enkelt 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 over 40 kg	500 mg hver 24. time. Før hemodialyse bør det administreres en ekstra dose på 500 mg. For å gjenopprette sirkulerende legemiddelkonsentrasjon bør en ekstra dose på 500 mg administreres etter hemodialyse.
Barn under 40 kg	15 mg/kg/dag gitt som én enkelt daglig dose (maksimalt 500 mg). Før hemodialyse bør det administreres en ekstra dose på 15 mg/kg. For å gjenopprette sirkulerende legemiddelkonsentrasjon bør en ekstra dose på 15 mg/kg administreres etter hemodialyse.

Hos pasienter som får peritoneal dialyse

Amoksisillin maksimalt 500 mg/dag.

Nedsatt leverfunksjon

Utvis forsiktighet ved dosering og monitorer leverfunksjon regelmessig (se pkt. 4.4 og 4.8).

Administrasjonsmåte

Amoxicillin Sandoz er for peroral bruk.

Absorpsjonen av Amoxicillin Sandoz påvirkes ikke av mat.

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

Tablettene kan brukes på to måter. De kan først dispergeres i vann og drikkes, eller tas direkte med vann. Tablettene kan brytes opp så de blir enklere å svelge.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Tidligere tilfeller av alvorlig umiddelbar overfølsomhetsreaksjon (f.eks. anafylaksi) mot et annet

betalaktam-antibiotika (f.eks. cefalosporin, karbapenem eller monobaktam).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Før behandling med amoksisillin igangsettes, bør pasienten utredes nøye med hensyn til tidligere overfølsomhetsreaksjoner på penicilliner, cefalosporiner eller andre betalaktam-antibiotika (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 tidligere tilfeller av overfølsomhet for penicillin og hos atopikere. Dersom en allergisk reaksjon oppstår, må amoksisillinbehandlingen 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 enkelte 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 tilpasses 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 eksantematisk pustulose (AGEP, se pkt. 4.8). En slik reaksjon krever at amoksisillin seponeres, og kontraindiserer eventuell senere bruk.

Amoksisillin bør unngås dersom det er mistanke om infeksøs mononukleose, 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 variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende (se pkt. 4.8). Det er derfor viktig å vurdere 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 leverenzymer og endringer i blodverdier er rapportert (se pkt. 4.8).

Antikoagulantia

Sjeldne tilfeller av forlenget protrombintid er rapportert hos pasienter som får amoksisillin. Egnert monitorering bør foretas når antikoagulantia er forskrevet samtidig. Det kan være nødvendig å justere dosen av perorale antikoagulantia for å opprettholde ønsket grad av antikoagulasjon (se pkt. 4.5 og 4.8).

Krystalluri

Hos pasienter med nedsatt urinproduksjon, 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 urinproduksjon for å redusere risikoen for amoksisillin-krystalluri. Hos pasienter med blærekateter bør det sjekkes regelmessig at kateteret er åpent (se pkt. 4.8 og 4.9).

Interferens med diagnostiske prøver

Forhøyet nivå av amoksisillin i serum og urin kan sannsynligvis påvirke enkelte 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 analyseresultater for østriol hos gravide kvinner.

Amoxicillin Sandoz inneholder aspartam, benzylalkohol, benzylbenzoat, natrium, sorbitol, svoveldioksid.

750 mg dispergerbar tablett:

Dette legemidlet inneholder 3,9 mg aspartam i hver dispergerbare tablett. Aspartam er en fenylalaninkilde. Dette legemidlet skal brukes med forsiktighet hos pasienter med fenylketonuri. Hverken prekliniske eller kliniske data er tilgjengelige for vurdering av bruk av aspartam hos spedbarn under 12 uker.

Dette legemidlet inneholder 0,45 mg benzylalkohol i hver dispergerbare tablett. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

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 opphoping og toksisitet (metabolsk acidose).

Benzylalkohol har vært forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger, inkludert pusteproblemer (såkalt "gispesyndrom") hos små barn.

Dette legemidlet inneholder opptil 0,22 mg benzylbenzoat i hver dispergerbare tablett. Benzylbenzoat kan føre til økt hyppighet av gulsott hos nyfødte babyer.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dispergerbare tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Dette legemidlet inneholder 0,048 mg sorbitol i hver dispergerbare tablett.

Dette legemidlet inneholder 36 nanog svoveldioksid. Dette kan i sjeldne tilfeller forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bronkospasme.

1000 mg dispergerbar tablett:

Dette legemidlet inneholder 5,2 mg aspartam i hver dispergerbare tablett. Aspartam er en fenyylalaninkilde. Dette legemidlet skal brukes med forsiktighet hos pasienter med fenyylketonuri. Hverken prekliniske eller kliniske data er tilgjengelige for vurdering av bruk av aspartam hos spedbarn under 12 uker.

Dette legemidlet inneholder 0,60 mg benzylalkohol i hver dispergerbare tablett. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

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). Benzylalkohol har vært forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger, inkludert pusteproblemer (såkalt "gispesyndrom") hos små barn.

Dette legemidlet inneholder opptil 0,29 mg benzylbenzoat i hver dispergerbare tablett. Benzylbenzoat kan føre til økt hyppighet av gulsott hos nyfødte babyer.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dispergerbare tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Dette legemidlet inneholder 0,064 mg sorbitol i hver dispergerbare tablett.

Dette legemidlet inneholder 48 nanog svoveldioksid. Dette kan i sjeldne tilfeller forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bronkospasme.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Probenecid

Samtidig bruk av probenecid anbefales ikke. Probenecid reduserer den renale tubulære sekresjonen av amoksisillin. Samtidig bruk av probenecid kan føre til økte og forlengede blodverdier av amoksisillin.

Allopurinol

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

Tetrasykliner

Tetrasykliner og andre bakteriestatiske legemidler kan interferere med den baktericide effekten til amoksisillin.

Perorale antikoagulantia

Perorale antikoagulantia og penicillin-antibiotika er omfattende brukt uten rapporterte interaksjoner. 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 overvåkes nøye ved tillegg av eller seponering av amoksisillin. Videre kan justering av dosen av perorale antikoagulantia være nødvendig (se pkt. 4.4 og 4.8).

Metotreksat

Penicilliner kan redusere utskillelsen av metotreksat, og kan forårsake en potensiell økning i toksisitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

Amoksisillin skilles ut i morsmelk i små mengder, med mulig risiko for sensibilisering. Diaré og soppinfeksjon i slimhinner kan derfor forekomme hos diende spedbarn, og det kan derfor hende at ammingen må avsluttes. Før amoksisillin brukes under amming, skal behandlende lege ha foretatt en nytte/risiko-vurdering.

Fertilitet

Det finnes ingen data vedrørende effektene av amoksisillin på fertilitet hos mennesker. Reproduksjonsstudier av dyr har ikke vist noen påvirkning på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det har ikke blitt gjort noen studier av 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 hyppigst rapporterte bivirkningene er diaré, kvalme og hudutslett.

Bivirkninger observert i kliniske studier og ved 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>Sykdommer i hjertet</u>	
Ikke kjent	Kounis syndrom
<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
<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	Hudutslett
*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 nyrer 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 tannpuss.	

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 tanke på væske-/elektrolyttbalansen. Amoksisillin kan fjernes fra sirkulasjonen ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Amoksisicillin er et semisyntetisk penicillin (betalaktam-antibiotikum) som hemmer ett eller flere enzymer (som ofte kalles penicillinbindende proteiner, PBP) i biosynteseveien til bakterielt peptidoglykan, som er en integrert strukturell komponent i den bakterielle cellevegg. Hemming av peptidoglykansyntesen fører til svekket cellevegg, som vanligvis medfører at cellen lyses og dør.

Amoksisicillin er følsom for degradering av betalaktamaser som produseres av resistente bakterier, og amoksisicillin alene er ikke effektiv mot organismer som produserer disse enzymerne.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

Resistensmekanismer

De to hovedmekanismene bak amoksisicillinresistens er:

- Inaktivering på grunn av bakteriers betalaktamaser.
- Endring av PBP, som reduserer det antibakterielle midlets affinitet for målet.

Impermeable bakterier eller effluxpumpe-mekanismer kan forårsake eller bidra til bakteriell resistens, spesielt hos Gram-negative bakterier.

Brytningspunkter

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

Organisme	MIC brytningspunkt (mg/L)	
	Sensitiv $\leq$	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
Viridans streptococci-gruppen	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 klassifisert som følsom for aminopenicilliner. Noen land foretrekker å kategorisere villtype-isolater av *E. coli* og *P. mirabilis* som intermediært følsomme. Når dette er tilfellet, brukes MIC brytningspunkt $S \leq 0,5$ mg/L
- ²De fleste stafylokokker produserer penicillinase og er resistente mot amoksisillin. Meticillinresistente isolater er, med få unntak, resistente mot alle betalaktam-antibiotika.
- ³Sensitivitet for amoksisillin kan utledes fra ampicillin
- ⁴Sensitiviteten til streptococcus gruppe A, B, C og G overfor penicilliner er utledet fra sensitiviteten overfor benzylpenicillin.
- ⁵Brytningspunkter gjelder bare non-meningitt-isolater. For isolater som er kategorisert som middels følsomme overfor ampicillin, skal peroral behandling med amoksisillin unngås. Sensitivitet er utledet fra MIC for ampicillin.
- ⁶Brytningspunkter er basert på intravenøs administrering. Betalaktamase-positive isolater bør rapporteres som resistente.
- ⁷Betalaktamase-produserende bakterier bør rapporteres som resistente
- ⁸Sensitivitet for amoksisillin kan utledes fra benzylpenicillin.
- ⁹Brytningspunktene er basert på epidemiologiske cut off-verdier (ECOFFs), 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. Eksperttråd bør søkes når den lokale prevalens av resistens er slik at nytten av midlet, i det minste ved noen infeksjonstyper, er diskutabel.

Mikroorganismers følsomhet for amoksisillin <i>in vitro</i>
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> Viridans streptococci-gruppen

<u>Gram-positive anaerober:</u> <i>Clostridium</i> spp.
<u>Gram-negative anaerober:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Andre:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Naturlig resistente organismer†
<u>Gram-positive aerobes:</u> <i>Enterococcus faecium</i> †
<u>Gram-negative aerobes:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
<u>Gram-negative anaerober:</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 intermediær sensitivitet når det ikke foreligger ervervet resistensmekanisme £ Nesten alle <i>S.aureus</i> er resistente mot amoksisillin grunnet produksjon av penicillinase. I tillegg er alle meticillinresistente stammer resistente mot 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}^*	$AUC_{(0-24\text{ t})}$	$T_{1/2}$
(mikrog/ml)	(t)	(mikrog.t/ml)	(t)
3,3 ± 1,12	1,5 (1,0-2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
*Median (område)			

I området mellom 250-3000 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 eliminere 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 legemiddelavlede rester. I likhet med de fleste penicilliner, kan amoksisillin påvises i morsmelk (se pkt. 4.6).

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

Biotransformasjon

Amoksisillin utskilles delvis gjennom urinen som inaktiv penicillinsyre 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 halveringstid for eliminasjon på ca. 1 time og en gjennomsnittlig total clearance på ca. 25 l/time. Ca. 60 til 70 % av amoksisillindosen utskilles uforandret 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 forsinker utskillelsen av amoksisillin (se pkt. 4.5).

Alder

Halveringstiden til amoksisillin er tilsvarende hos barn i alderen omtrent 3 måneder til 2 år som hos eldre barn og voksne. For svært små barn (inkludert premature spedbarn) bør administreringshyppigheten i første leveuke ikke overskride to ganger daglig på grunn av umodenhet i den renale eliminasjonsveien. Siden eldre pasienter har større sannsynlighet for nedsatt nyrefunksjon bør det utvises forsiktighet i valg av dosering, 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

Den totale clearance av amoksisillin i serum avtar 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 overvåkes regelmessig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med amoksisillin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Fersken/aprikos smakstilsetning, pulver (inneholder benzylbenzoat, sorbitol (E 420), svoveldioksid (E 220)).

Appelsin smakstilsetning, pulver (inneholder benzylalkohol)

Magnesiumstearat (E 470b)

Aspartam (E 951)

Krysskarmellosenatrium

Mannitol (E 421)

Talkum (E 553b)

Silika, kolloidal vannfri (E 551)

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)

Maltodekstrin

Hydroksypropylertestivelse, pregelatinisert

Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

De dispergerbare tablettene er pakket i blisterpakninger av PVC/PVDC/aluminium og lagt i en eske.

750 mg dispergerbare tabletter:

Pakningsstørrelser: 4, 10, 12, 14, 20, 24, 30 og 1000 dispergerbare tabletter

1000 mg dispergerbare tabletter:

Pakningsstørrelser: 2, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 100 og 1000 dispergerbare tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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)

750 mg: 03-2053

1000 mg: 03-2054

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.05.2004

Dato for siste fornyelse: 22.12.2008

10. OPPDATERINGSDATO

23.08.2023