

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imaxi 50 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon
Imaxi 100 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Imaxi 50 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon

1 ml mikstur, suspensjon inneholder amoksisillintrihydrat tilsvarende 50 mg amoksisillin (amoxicillin.).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Imaxi 100 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon

1 ml mikstur, suspensjon inneholder amoksisillintrihydrat tilsvarende 100 mg amoksisillin (amoxicillin.).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: maltodekstrin (glukose), benzylalkohol.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon.

Hvitt til gulhvitt pulver til tilberedning av en homogen suspensjon med jordbærsmak.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Imaxi er indisert til voksne og barn for peroral behandling av følgende infeksjoner (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1):

- Akutt bakteriell sinusitt
- Akutt mellomørebetennelse
- Akutt streptokokkinfeksjon i mandler og hals
- Akutte eksaserbasjoner av kronisk bronkitt
- Samfunnservervet pneumoni
- Akutt cystitt
- Asymptomatisk bakteriuri i svangerskapet
- Akutt pyelonefritt
- Tyfoid- og paratyfoidfeber
- Dental abscess med lokal spredning
- Proteseinfeksjoner
- Bekjempelse av *Helicobacter pylori*
- Lyme borreliose

Imaxi 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 Imaxi for å behandle en individuell infeksjon, bør det tas i betraktning:

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

Behandlingens varighet bør bestemmes ut ifra type infeksjon 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	250 mg til 500 mg hver 8. time, eller 750 mg til 1 g hver 12. time
Asymptomatisk bakteriuri i svangerskapet	
Akutt pyelonefritt	
Dental abscess med lokal spredning	Ved alvorlige infeksjoner, 750 mg til 1 g hver 8. time
Akutt cystitt	
	Akutt cystitt kan behandles med 3 g to ganger daglig i én dag
Akutt mellomørebetennelse	500 mg hver 8. time, 750 mg til 1 g hver 12. time
Akutt streptokokkinfeksjon i mandler og hals	
Akutte eksaserbasjoner av kronisk bronkitt	
	Ved alvorlige infeksjoner, 750 mg til 1 g hver 8. time i 10 dager
Samfunnsservivet 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 peroral, enkeltdose 30 til 60 minutter før prosedyren
Bekjempelse av <i>Helicobacter pylori</i>	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
Lyme borreliose (se pkt. 4.4)	Tidlig stadium: 500 mg til 1 g hver 8. time opptil maksimalt 4 g/dag fordelt på dosene, 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 dosene, 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, suspensjon eller doseposser.

Barn som veier 40 kg eller mer bør forskrives dosering for voksne.

Anbefalt dosering:

Indikasjon ⁺	Dose ⁺
Akutt bakteriell sinusitt	20 til 90 mg/kg/dag i oppdelte doser*
Akutt mellomørebetennelse	
Samfunnservervet pneumoni	
Akutt cystitt	
Akutt pyelonefritt	
Dental abscess med lokal spredning	40 til 90 mg/kg/dag i oppdelte doser*
Akutt streptokokkinfeksjon i mandler og hals	
Tyfoid- og paratyfoidfeber	100 mg/kg/dag fordelt på tre doser
Profylakse for endokarditt	50 mg/kg peroral, enkeltdose 30 til 60 minutter før prosedyren
Lyme borreliose (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): 100 mg/kg/dag fordelt på tre doser i 10 til 30 dager
⁺ Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for behandling av hver indikasjon. [*] To ganger daglig doseringsregime bør bare vurderes når dosen er i det øvre sjiktet.	

Eldre

Ingen dosejustering anses nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

GFR (ml/minutt)	Voksne og barn ≥ 40 kg	Barn < 40 kg [#]
Større enn 30	Ingen justering nødvendig	Ingen justering nødvendig
10 til 30	Maksimalt 500 mg to ganger daglig	15 mg/kg gitt to ganger daglig (maksimalt 500 mg to ganger daglig)
Mindre enn 10	Maksimalt 500 mg/dag	15 mg/kg gitt som én enkelt daglig dose (maksimalt 500 mg)
[#] Blant majoriteten av tilfellene er parenteral behandling å foretrekke.		

Hos pasienter som får hemodialyse

Imaxi kan fjernes fra sirkulasjonen ved hemodialyse.

	Hemodialyse
Voksne og barn ≥ 40 kg	15 mg/kg/dag gitt som én enkelt daglig dose. I forkant av hemodialyse skal en ekstra dose på 15 mg/kg administreres. For å gjenopprette sirkulerende legemiddelkonsentrasjon, skal en ny dose på 15 mg/kg administreres etter hemodialyse.

Hos pasienter som får peritoneal dialyse

Maksimalt 500 mg amoksisicillin per dag.

Nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

Imaxi er til peroral bruk.

Absorpsjon av Imaxi påvirkes ikke av mat.

Behandlingen kan startes parenteralt i henhold til doseringsanbefalingene for den intravenøse formuleringen, og fortsettes med en peroral formulering.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

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 betalaktamantibiotika (f.eks. et cefalosporin, karbapenem eller monobaktam).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Før oppstart av behandling med amoksisillin skal pasienten utredes nøye med hensyn til tidligere overfølsomhetsreaksjoner mot penicilliner, cefalosporiner eller andre betalaktamantibiotika (se pkt. 4.3 og 4.8). Alvorlige, og i noen tilfeller fatale overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaktoide og alvorlige kutane bivirkninger) har vært rapportert hos pasienter på penicillinbehandling. Overfølsomhetsreaksjoner kan også utvikle seg til Kounis syndrom, en alvorlig allergisk reaksjon som kan resultere i hjerteinfarkt (se pkt. 4.8). Sannsynligheten for slike reaksjoner er større hos individer med tidligere tilfeller av overfølsomhet for penicillin eller hos atopiske individer. Hvis en allergisk reaksjon oppstår, skal amoksisillin seponeres og egnet alternativ behandling igangsettes.

Legemiddelindusert enterokolittsyndrom (DIES)

DIES er blitt rapportert hovedsakelig hos barn som får amoksisillin (se pkt. 4.8). DIES er en allergisk reaksjon med langvarig oppkast (1-4 timer etter legemiddelinntak) som hovedsymptom i fravær av allergiske hud- eller luftveissymptomer. Ytterligere symptomer kan omfatte magesmerter, diaré, hypotensjon eller leukocytose med neutrofili. Alvorlige tilfeller er rapportert, inkludert progresjon til sjokk.

Ikke-følsomme mikroorganismer

Amoksisillin er ikke egnet for behandling av enkelte typer infeksjoner dersom ikke patogenet allerede er dokumentert og kjent for å være følsomt, eller det er en svært høy sannsynlighet for at patogenet er egnet for behandling med amoksisillin (se pkt. 5.1). Dette gjelder spesielt ved behandling hos pasienter med urinveisinfeksjoner og alvorlige infeksjoner i øre, nese og hals.

Kramper

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

Redusert nyrefunksjon

For pasienter med redusert nyrefunksjon bør dosen tilpasses graden av redusert funksjon (se pkt. 4.2).

Hudreaksjoner

Forekomsten av et febrilt generalisert erytem forbundet med pustler ved oppstart av behandlingen, kan være et symptom på akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.8). Denne reaksjonen krever seponering av amoksisillin, og kontraindiserer eventuell senere bruk. Amoksisillin bør unngås dersom det er mistanke om infeksøs mononukleose, siden forekomsten av et morbilliformt utslett har vært assosiert med denne tilstanden som følge av bruken av amoksisillin.

Jarisch-Herxheimers reaksjon

Etter amoksisillinbehandling av Lyme borreliose, har Jarisch-Herxheimers reaksjon blitt sett (se pkt. 4.8). Dette er et direkte resultat av amoksisillins baktericide effekt på bakterien som forårsaker Lyme borreliose, spiroketen *Borrelia burgdorferi*. Pasienter bør forsikres om at dette er en vanlig og vanligvis selvbegrensende konsekvens av antibiotikabehandling av Lyme borreliose.

Overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer

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

Antibiotikaassosiert kolitt er rapportert 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 ethvert antibiotikum. Dersom antibiotikaassosiert kolitt oppstår, må amoksisillin seponeres umiddelbart, en lege må konsulteres og egnet behandling igangsettes. Antiperistaltiske legemidler er kontraindisert i denne situasjonen.

Langvarig behandling

Periodisk vurdering av organsystemenes funksjon, inkludert nyre-, lever- og bloddannende funksjon er tilrådelig ved langvarig behandling. Forhøyede leverenzymmer og endringer i blodverdier er rapportert (se pkt. 4.8).

Antikoagulantia

Forlengelse av protrombintid har vært rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter som får amoksisillin. Egnet monitorering bør foretas når antikoagulantia er forskrevet samtidig. Justeringer i dosen av perorale antikoagulantia kan bli nødvendig for å opprettholde ønsket grad av antikoagulasjon (se pkt. 4.5 og 4.8).

Krystalluri

Hos pasienter med nedsatt urinproduksjon, har krystalluri (inkludert akutt nyreskade) blitt observert i svært sjeldne tilfeller, hovedsakelig ved parenteral behandling. Under administrering av høye doser med amoksisillin er det tilrådelig å opprettholde tilstrekkelig væskeinntak og urinproduksjon for å redusere sjansen 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 tester

Forhøyede amoksisillinnivåer i serum og urin kan påvirke enkelte laboratorieprøver. Grunnet høy konsentrasjon av amoksisillin i urin, er falske positive resultater vanlig når man bruker kjemiske metoder.

Det anbefales å bruke enzymatiske glukoseoksidasetoder når det testes for tilstedeværelse av glukose i urin under amoksisillinbehandling.

Tilstedeværelse av amoksisillin kan endre analyseresultater for østriol hos gravide.

Imaxi inneholder glukose, natrium og benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder maltodekstrin (glukose). Pasienter med sjelden glukosegalaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 5 ml rekonstituert suspensjon, og er så godt som "natriumfritt".

Benzylalkohol

Imaxi 50 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon inneholder 0,00072 mg benzylalkohol i hver 5 ml av den rekonstituerte suspensjonen.

Imaxi 100 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon inneholder 0,0014 mg benzylalkohol i hver 5 ml av den rekonstituerte suspensjonen.

Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Intravenøs administrasjon av benzylalkohol er forbundet med alvorlige bivirkninger og død hos nyfødte ("gasping syndrom"). Det er ikke kjent ved hvilken mengde benzylalkohol blir toksisk. Økt risiko for opphopning av benzylalkohol 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).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Probenecid

Samtidig bruk av probenecid er ikke anbefalt. Probenecid reduserer den renale tubulære sekresjonen av amoksisillin. Samtidig bruk av probenecid kan resultere i økte og forlengede blodverdier av amoksisillin.

Allopurinol

Samtidig administrering av allopurinol ved behandling med amoksisillin kan gi økt sannsynlighet for allergiske hudreaksjoner.

Tetrasykliner

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

Perorale antikoagulantia

Perorale antikoagulantia og penicillinantibiotika har vært mye brukt, uten rapporter om interaksjoner. I litteraturen finnes det imidlertid tilfeller av økt internasjonalt normalisert ratio hos pasienter som bruker acenokumarol eller warfarin, og har fått forskrevet en kur med amoksisillin. Hvis koadministrering er nødvendig, må protrombintiden eller den internasjonale normaliserte ratio overvåkes nøye ved tillegg av eller seponering av amoksisillin. Videre kan endringer i dosen av perorale antikoagulantia være nødvendig (se pkt. 4.4 og 4.8).

Metotreksat

Penicilliner kan redusere utskillelse 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 potensielle fordeler oppveier potensiell risiko assosiert med behandling.

Amming

Amoksisillin skilles ut i morsmelk i små mengder med mulig risiko for sensibilisering. Diaré og soppinfeksjon i det diende spebarnets slimhinner er mulige konsekvenser, og det kan derfor hende at amming må avbrytes. Amoksisillin skal kun brukes under amming etter nytte/risikovurdering av den ansvarlige lege.

Fertilitet

Det finnes ingen data vedrørende effekter 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 påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Men bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (f.eks. allergiske reaksjoner, svimmelhet, kramper), kan forekomme (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 presentert ved MedDRA organklassesystem, er listet opp nedenfor.

Følgende frekvenser har blitt 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>Forstyrrelser i immunsystemet</u>	
Svært sjeldne	Alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert angionevrotisk ødem, anafylaksi, serumsyke og vaskulitt pga. hypersensitivitet (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>Hjertesykdommer</u>	
Ikke kjent	Kounis syndrom
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>	
<i>Data fra kliniske studier</i>	
*Vanlige	Diaré og kvalme
*Mindre vanlige	Oppkast
<i>Data etter markedsføring</i>	
Svært sjeldne	Antibiotikaassosiert kolitt (inkludert pseudomembranøs kolitt og hemoragisk kolitt, se pkt. 4.4). Sort hårete tunge Overflatisk tannmisfarging [#]
Ikke kjent	Legemiddelindusert enterokolittsyndrom
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>	
Svært sjeldne	Hepatisk og kolestatisk gulsott. En moderat forhøyet ASAT og/eller ALAT.
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>	
<i>Data fra kliniske studier</i>	
*Vanlige	Hudutslett
*Mindre vanlige	Urtikaria og kløe
<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 Krystalluri (inkludert akutt nyreskade) (se pkt. 4.4 og 4.9 Overdosering)
* Forekomsten av disse bivirkningene er hentet fra kliniske studier med til sammen ca. 6000 voksne og pediatriske pasienter som tok amoksisillin. [#] Overflatisk tannmisfarging er rapportert hos barn. God munnhygiene kan bidra til å forebygge tannmisfarging da 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn på overdosering

Gastrointestinale symptomer (slik som kvalme, oppkast og diaré) og forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen kan forekomme. Det har blitt observert at amoksisillin krystalluri i noen tilfeller har ført til nyresvikt (se pkt. 4.4). Kramper kan forekomme hos pasienter med redusert nyrefunksjon eller hos de 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 urinen med hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: penicilliner med utvidet spekter, ATC-kode: J01C A04

Virkningsmekanisme

Amoksisillin er et semisyntetisk penicillin (betalaktamantibiotika) som hemmer et eller flere enzymer (ofte referert til som penicillinbindende proteiner, PBP) i biosynteseveien til bakterielt peptidoglykan, som er en integrert strukturkomponent i den bakterielle celleveggen. Hemming av peptidoglykansyntesen fører til svekkelse av celleveggen som vanligvis etterfølges av celledisseksjon og død.

Amoksisillin er følsom for degradering av betalaktamaser som produseres av resistente bakterier. Derfor inkluderer ikke amoksisillin sitt aktivitetsspektrum organismer som produserer slike enzymer.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Tiden over minimum inhiberende konsentrasjon ($T > MIC$) anses som den viktigste faktor for effekten til amoksisillin.

Resistensmekanismer

De to hovedmekanismene for resistens mot amoksisillin er:

- Inaktivering av betalaktamaser.
- Påvirkning av PBP som reduserer det antibakterielle midlets affinitet.

Impermeabilitet av bakterien eller eflukspumpemekanismer kan forårsake eller bidra til bakteriell resistens, spesielt hos gram-negative bakterier.

Brytningspunkter

MIC brytningspunkter for amoksisillin er de som er satt av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) versjon 5.0.

Organisme	MIC brytningspunkt (mg/liter)	
	Sensitiv $\leq$	Resistent $>$
<i>Enterobacteriaceae</i> ²	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Fotnote ²	Fotnote ²
<i>Enterococcus</i> spp.	4	8
Streptococcus gruppe A, B, C og G	Fotnote ⁴	Fotnote ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Fotnote ⁵	Fotnote ⁵
<i>Haemophilus influenza</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Fotnote ⁷	Fotnote ⁷

<i>Streptococcus viridans</i>	≤ 0,5	> 2
<i>Neisseria meningitides</i>	0,125	1
Grampositive anaerober unntatt <i>Clostridium difficile</i> ⁸	4	8
Gramnegative anaerober ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter Pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Ikke-artsspesifikkrelaterte brytningspunkter ¹⁰	2	8

¹Villtype Enterobacteriaceae er klassifisert som følsom for aminopenicilliner. Noen land foretrekker å kategorisere villtypeisolater av *E. coli* og *P. Mirabilis* som intermediært følsomme. Når dette er tilfellet, brukes MIC-brytningspunkt $S \leq 0,5$ mg/liter.

²De fleste stafylokokker produserer penicillinase, og er resistente mot amoksisillin. Meticillinresistente isolater er, med få unntak, resistente mot alle betalaktamantibiotika.

³Sensitivitet for amoksisillin kan utledes fra ampicillin.

⁴Sensitivitet til streptokokkgruppe A, B, C og G mot penicilliner er basert på sensitiviteten overfor benzylpenicillin.

⁵Brytningspunkter relaterer kun til non-meningittisolater. Unngå peroral behandling med amoksisillin for isolater kategorisert som middels følsomme for ampicillin. Sensitivitet er basert på MIC av ampicillin.

⁶Brytningspunkter er basert på intravenøs administrering. Betalaktamasepositive isolater bør rapporteres som resistente.

⁷De som produserer betalaktamase bør rapporteres som resistente.

⁸Sensitivitet for amoksisillin kan utledes fra benzylpenicillin.

⁹Brytningspunktene er basert på epidemiologiske cut-off-verdier (ECOFFs), som skiller villtypeisolater fra de med redusert følsomhet.

¹⁰Brytningspunktene som ikke er artsspesifikke er basert på doser på minst 0,5 g x 3 eller 4 doser daglig (1,5 til 2 g/dag).

Prevalens av resistens kan variere geografisk og med tid for utvalgte arter. Lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Hvis nødvendig skal ekspertråd søkes når lokal prevalens av resistens er slik at en kan stille spørsmål ved nytten av legemidlet, i det minste for noen typer av infeksjon.

Mikroorganismers følsomhet for amoksisillin <i>in vitro</i>
<u>Vanligvis følsomme arter</u>
Grampositive aerobes: <i>Enterococcus faecalis</i> Betahemolytiske streptokokker (Gruppe A, B, C og G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Arter hvor ervervet resistens kan være et problem</u>
Gramnegative aerobes: <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>
Grampositive aerobes: Koagulase-negative stafylokokker <i>Staphylococcus aureus</i> ^E <i>Streptococcus pneumoniae</i>

Viridans streptococci-gruppen
<u>Grampositive anaerober:</u> <i>Clostridium spp.</i>
<u>Gramnegative anaerober:</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
<u>Andre:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<u>Naturlig resistente organismer</u>[†]
<u>Grampositive aerobes:</u> <i>Enterococcus faecium</i> [‡]
<u>Gramnegative aerobes:</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i>
<u>Gramnegative anaerober:</u> <i>Bacteroides spp.</i> (mange stammer av <i>Bacteroides fragilis</i> er resistente).
<u>Andre:</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>
[†] Naturlig intermediær sensitivitet i fravær av ervervet resistensmekanisme. [‡] Nesten alle <i>S. aureus</i> er resistente mot amoksisillin grunnet produksjon av penicillinase. I tillegg er alle meticillinresistente stammer resistente for <u>amoksisillin</u> .

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Amoksisillin blir fullstendig oppløst i vann ved fysiologisk pH. Det blir hurtig og godt absorbert ved peroral administrasjonsvei. Etter peroral administrering er biotilgjengeligheten til amoksisillin omtrent 70 %. Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) er omtrent én time.

Farmakokinetikkresultatene av en studie hvor 250 mg amoksisillin ble administrert tre ganger daglig på fastende mage til grupper med friske frivillige, er presentert nedenfor.

C_{max}	T_{max}^*	AUC (0-24t)	$T_{1/2}$
(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 dose (målt som C_{max} og AUC). Absorpsjonen påvirkes ikke av samtidig matinntak.

Hemodialyse kan brukes for å eliminere amoksisillin.

Distribusjon

Omtrent 18 % av total amoksisillin i plasma er proteinbundet. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet er rundt 0,3 til 0,4 liter/kg.

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

Det foreligger ikke bevis fra dyrestudier på signifikant vevsretensjon av legemiddelavledelede rester. Amoksisillin kan i likhet med de fleste penicilliner 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 opprinnelig dose.

Eliminasjon

Den viktigste eliminasjonsveien for amoksisillin er via nyrene.

Amoksisillin har en gjennomsnittlig halveringstid for eliminasjon på omtrent én time og en gjennomsnittlig total clearance på omtrent 25 liter/time hos friske personer. Omtrent 60 til 70 % av amoksisillin utskilles uforandret i urinen i løpet av de første 6 timene etter administrering av en enkeltdose med amoksisillin 250 mg eller 500 mg. Ulike studier har funnet at 50-85 % amoksisillin skilles ut gjennom urinen i løpet av en 24-timers periode.

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

Alder

Halveringstiden for amoksisillin er den samme hos barn i alderen rundt 3 måneder til 2 år som hos eldre barn og voksne. For svært små barn (inkludert premature spedbarn) i den første leveuken, bør administreringsintervallet ikke overskride to ganger daglig på grunn av umodenhet i den renale eliminasjonsveien. Fordi eldre pasienter har større sannsynlighet for redusert nyrefunksjon bør det utvises forsiktighet i valg av dosering, og det kan være nyttig å overvåke nyrefunksjonen.

Kjønn

Peroral administrering av amoksisillin til friske kvinner og menn har vist at kjønn ikke har noen vesentlig innvirkning på farmakokinetikken til amoksisillin.

Nedsatt nyrefunksjon

Den totale clearance av amoksisillin i serum avtar proporsjonalt med redusert nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør doseres med forsiktighet og leverfunksjonen bør overvåkes 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 utviklingstoksisitet.

Karsinogenitetsstudier er ikke utført med amoksicillin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Imaxi 50 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon

Krysspovidon type A

Silikondioksid

Xantangummi

Silika, kolloidal vannfri

Acesulfamkalium

Sakkarinnatrium

Jordbærsmak (maltodekstrin, trietylsitrat (E 1505), smakskomponenter, propylenglykol og benzyllalkohol)

Imaxi 100 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon

Krysspovidon type A

Silikondioksid

Xantangummi

Silika, kolloidal vannfri

Acesulfamkalium

Sakkarinnatrium

Jordbærsmak (maltodekstrin, trietylsitrat (E 1505), smakskomponenter, propylenglykol og benzyllalkohol)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Pulver til mikstur, suspensjon: 2 år

Rekonstituert suspensjon: 10 dager

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Før rekonstituering: Oppbevares ved høyst 25 °C.

Etter rekonstituering: Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Imaxi 50 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon:

Brune glassflasker med hvit skrukork av HDPE eller PP inneholdende:

4,6 g pulver til 60 ml mikstur, suspensjon

5,8 g pulver til 75 ml mikstur, suspensjon

6,2 g pulver til 80 ml mikstur, suspensjon

7,7 g pulver til 100 ml mikstur, suspensjon

9,3 g pulver til 120 ml mikstur, suspensjon

9,7 g pulver til 125 ml mikstur, suspensjon

Flaskene er pakket i en eske med en 6 ml PE-sprøyte til dosering. Sprøyten er gradert fra 0,5 ml til 6 ml.

Imaxi 100 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon:

Brune glassflasker med hvit skrukork av HDPE eller PP inneholdende:

9,2 g pulver til 60 ml mikstur, suspensjon

15,3 g pulver til 100 ml mikstur, suspensjon

19,2 g pulver til 125 ml mikstur, suspensjon

Flaskene er pakket i en eske med en 6 ml PE-sprøyte til dosering. Sprøyten er gradert fra 0,5 ml til 6 ml.

Enkeltpakninger med 60 ml, 75 ml, 80 ml, 100 ml, 120 ml og 125 ml flasker i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner vedrørende rekonstituering.

Sjekk at korkens forsegling er intakt før bruk.

Vend og rist flasken grundig for å løsne alt pulver.

Fyll flasken med vann i henhold til tabellen nedenfor.

Vend øyeblikkelig og rist godt til en hvit til gulaktig farget homogen suspensjon er dannet

Ristes godt før hver gangs bruk.

Ytterligere informasjon for tilberedning av mikstur, suspensjon i apotek

Styrke	Mengde vann som skal tilsettes (ml)	Endelig mengde rekonstituert mikstur, suspensjon (ml)
50 mg/ml	57	60
	71	75
	76	80
	94	100
	113	120
	118	125
100 mg/ml	54	60
	88	100
	109	125

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mg/ml: 17-11495

100 mg/ml: 17-11496

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. februar 2019

Dato for siste fornyelse: 26.05.2023

10. OPPDATERINGSDATO

05.03.2025