

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amoxicillin-ratiopharm 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Amoxicillin-ratiopharm TS, 50 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Amoxicillin-ratiopharm 500 mg

Üks tablett sisaldab 574 mg amoksiitsilliintriühüdraati (vastab 500 mg amoksiitsilliinile).

Amoxicillin-ratiopharm TS

1 ml valmissuspensiooni sisaldab 57,4 mg amoksiitsilliintriühüdraati (vastab 50 mg amoksiitsilliinile).

5 ml (=1 mõõtlusikatäis) valmissuspensiooni sisaldab 287 mg amoksiitsilliintriühüdraati (vastab 250 mg amoksiitsilliinile, 50 mg/ml).

INN: *Amoxicillinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Amoxicillin-ratiopharm TS

Üks mõõtelusikatäis (5 ml) valmissuspensiooni sisaldab 8,5 mg aspartaami ja 7,1 mg naatriumbensoaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Amoxicillin-ratiopharm 500 mg

Õhukese polümeerikattega tablett.

Amoxicillin-ratiopharm 500 mg on valge kuni peaaegu valge värvusega, ovaalne kaksikkumer keskelt poolitusjoonega õhukese polümeerikattega tablett.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Amoxicillin-ratiopharm TS

Suukaudse suspensiooni pulber.

Amoxicillin-ratiopharm TS on valge kuni õrnkollase värvusega pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Amoksiitsilliin on näidustatud järgnevate infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1):

äge bakteriaalne sinusiit;

äge keskkõrvapõletik;

äge streptokokiline tonsilliit ja farüngiit;

kroonilise bronhiidi ägenemised;

keskkonnatekkene pneumoonia;

äge tsüstiit;
 rasedusaegne asümptomaatiline bakteriuria;
 äge püelonefriit;
 kõhutüüfus ja paratüüfus;
 hambaabstsess koos leviva tselluliidiga;
 liigesproteesidega seotud infektsioonid;
Helicobacter pylori eradikatsioon;
 puukborrelioos.
 Amoksisilliin on näidustatud ka endokardiidi profülaktikaks.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Amoxicillin-ratiopharm'i individuaalse annuse valimisel peab arvesse võtma järgmist:

- Arvatavad patogeenid ja nende tõenäoline tundlikkus antibakteriaalsete ravimite suhtes (vt lõik 4.4).
- Infektsiooni raskus ja lokalisatsioon.
- Patsiendi vanus, kehakaal ja neerufunktsioon, nagu on toodud allpool.

Ravi kestuse määrab infektsiooni tüüp ja patsiendi ravivastus ning see peab üldjuhul olema nii lühike kui võimalik. Mõned infektsioonid vajavad pikemaajalist ravi (pikaajalise ravi kohta vt lõik 4.4).

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga > 40 kg

Näidustus*	Annus*
Äge bakteriaalne sinusiit	250...500 mg iga 8 tunni järel või 750 mg...1 g iga 12 tunni järel
Asümptomaatiline bakteriuria raseduse korral	
Äge püelonefriit	Rasketel infektsioonidel puhul 750 mg...1 g iga 8 tunni järel
Hambaabstsess koos laieneva tselluliidiga	
Äge tsüstiit	Ägeda tsüstiidi raviks võib manustada 3 g kaks korda ööpäevas ühe päeva jooksul
Äge keskkõrvapõletik	500 mg iga 8 tunni järel, 750 mg...1 g iga 12 tunni järel
Äge streptokokiline tonsilliit ja farüngiit	Rasketel infektsioonidel puhul 750 mg...1 g iga 8 tunni järel 10 päeva jooksul
Kroonilise bronhiidi ägenemine	
Olmetekkene pneumoonia	500 mg...1 g iga 8 tunni järel
Tüüfus ja paratüüfus	500 mg...2 g iga 8 tunni järel
Liigesproteesi infektsioonid	500 mg...1 g iga 8 tunni järel
Endokardiidi profülaktika	2 g suu kaudu, ühekordne annus 30...60 minutit enne protseduuri
<i>Helicobacter pylori</i> eradikatsioon	750 mg...1 g kaks korda ööpäevas kombinatsioonis prootonpumba inhibiitori (nt omeprasool, lansoprasool) ja teise antibiootikumiga (nt klaritromütsiin, metronidasool) 7 päeva jooksul
Puukborrelioos (vt lõik 4.4)	Varajane staadium: 500 mg...1 g iga 8 tunni järel kuni maksimaalselt 4 g ööpäevas väiksemateks annusteks jaotatuna 14 päeva (10...21 päeva) jooksul Hilisstaadium (süsteemne haaratus): 500 mg...2 g iga

	8 tunni järel kuni maksimaalselt 6 g ööpäevas väiksemateks annusteks jaotatuna 10...30 päeva jooksul
*Iga näidustuse puhul tuleb järgida ametlikke ravijuhiseid.	

Lapsed kehakaaluga < 40 kg

Laste ravimisel võib kasutada amoksitsilliini suspensiooni.

Amoksitsilliini laste suspensioon on soovitatav ravimvorm alla 6 kuu vanustele lastele.

Lastele kehakaaluga 40 kg või rohkem tuleb määrata täiskasvanu annus.

Soovitavad annused:

Näidustus*	Annus*
Äge bakteriaalne sinusiit	20...90 mg/kg ööpäevas kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna*
Äge keskkõrvapõletik	
Olmetekkene pneumoonia	
Äge tsüstiit	
Äge püelonefriit	
Hambaabstsess koos leviva tselluliidiga	
Äge streptokokiline tonsilliit ja farüingiit	40...90 mg/kg ööpäevas kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna*
Tüüfus ja paratüüfus	100 mg/kg ööpäevas kolmeks väiksemaks annuseks jaotatuna
Endokardiidi profülaktika	50 mg/kg suu kaudu, ühekordne annus 30...60 minutit enne protseduuri
Puukborrelioos (vt lõik 4.4)	Varajane staadium: 25...50 mg/kg ööpäevas kolmeks väiksemaks annuseks jaotatuna 10...21 päeva jooksul Hilisstaadium (süsteemne haaratus): 100 mg/kg ööpäevas kolmeks väiksemaks annuseks jaotatuna 10...30 päeva jooksul
+ Iga näidustuse puhul tuleb järgida kohalikke ravijuhiseid.	
*Kaks korda ööpäevas annustamist tuleks kaaluda ainult juhul, kui annus jääb ülempiiri lähedusse.	

Üldised soovitused annustamiseks:

Suukaudset ravimit võib manustada söögikordadest sõltumatult. Täiskasvanutel ja üle 6-aastastel lastel manustada 0,75...1,5 g amoksitsilliini päevas jagatuna 3 üksikannuseks, maksimaalselt kuni 6 g amoksitsilliini ööpäevas.

Alla 6-aastastele lastele manustada 40...60 mg/kg amoksitsilliini ööpäevas, jagatuna 3 üksikannuseks.

Amoxicillin-ratiopharm TS:

Annuste määramisel on abiks järgmine tabel (amoksitsilliiniannuste puhul 50 mg/kg):

Kuni 3-kuused imikud:

150...300 mg amoksitsilliini ööpäevas kolmeks annuseks jagatuna*

3- kuni 6-kuused imikud:

300...400 mg amoksitsilliini ööpäevas kolmeks annuseks jagatuna*

Poole- kuni 1-aastased lapsed:

400...600 mg amoksitsilliini ööpäevas kolmeks annuseks jagatuna*

1- kuni 3-aastased lapsed:

600...800 mg amoksitsilliini ööpäevas kolmeks annuseks jagatuna*

3- kuni 6-aastased lapsed:

900...1200 mg amoksitsilliini ööpäevas kolmeks annuseks jagatuna*

6- kuni 12-aastased lapsed:

900...2000 mg amoksitsilliini ööpäevas kolmeks annuseks jagatuna*

* *Vastava mürgistusega mõõtlusikas on pakendis kaasas*

5 ml (vastab 1 mõõtlusikale) valmissuspensiooni sisaldab 250 mg amoksitsilliini

Endokardiidi profülaktikaks manustatakse 1 tund enne operatsiooni täiskasvanutele 3 g amoksitsilliini ja seejärel 6 tunni pärast 1500 mg. Lastele 50 mg/kg (lähtuda eespool olevast tabelist) ja seejärel 6 tunni pärast 25 mg/kg, kuid täiskasvanu annust ei tohi ületada.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neerukahjustus

Glomerulaarfiltratsiooni kiirus (ml/min)	Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg	Lapsed kehakaaluga < 40 kg[#]
üle 30	annuse kohandamine ei ole vajalik	annuse kohandamine ei ole vajalik
10...30	maksimaalselt 500 mg kaks korda ööpäevas	15 mg/kg, manustatuna kaks korda ööpäevas (maksimaalselt 500 mg kaks korda ööpäevas)
alla 10	maksimaalselt 500 mg ööpäevas	15 mg/kg, manustatuna ühekordse ööpäevase annusena (maksimaalselt 500 mg)

[#] Enamikel juhtudel on eelistatud parenteraalne ravi.

Hemodialüüsi saavad patsiendid

Amoksitsilliin on vereringest hemodialüüsi teel eemaldatav.

	Hemodialüüs
Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg	15 mg/kg ööpäevas, manustatuna ühekordse ööpäevase annusena. Enne hemodialüüsi tuleb manustada lisaannus 15 mg/kg. Et taastada ravimi sisaldus vereringes, tuleb pärast hemodialüüsi manustada veel üks 15 mg/kg annus.

Peritoneaaldialüüsi saavad patsiendid

Amoksitsilliini maksimaalne annus on 500 mg ööpäevas.

Maksakahjustus

Annustada ettevaatlikult ja kontrollida regulaarselt maksafunktsiooni (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Manustamisviis

Amoxicillin-ratiopharm on ette nähtud suukaudseks manustamiseks.

Toit ei mõjuta Amoxicillin-ratiopharm'i imendumist.

Ravi võib alustada parenteraalselt, järgides intravenoosse ravimvormi annustamissoovitusi, ning jätkata suukaudse preparaadiga.

Amoxicillin-ratiopharm 500 mg: tabletid tuleb alla neelata piisava koguse vedelikuga (näiteks ühe klaasi veega).

Amoxicillin-ratiopharm TS: Ravipreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Amoksitsilliinil on toimeainele iseloomulik lõhn, mis võib avalduda erineva tugevusega ega mõjuta ravimi omadusi.

Ravi kestus

Juhul, kui amoksitsilliini manustatakse beetahemolüütilise streptokoki tekitatud infektsioonide raviks, peate piisava ravitulemuse saavutamiseks manustama ravimit vähemalt 10 päeva. Vastasel juhul on oht hilistüsistuste (reumaatiline palavik või glomerulonefriit) tekkeks.

Oksendamise ja kõhulahtisusega kulgevate raskete mao- ja sooletrakti häirete korral tuleks ravimi kasutamist vältida, kuna ravimi imendumine vereringesse ei ole piisav.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, penitsilliinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Anamneesis raske kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioon (nt anafülaksia) teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes (nt tsefalosporiin, karbapeneem või monobaktaam).

Amoksitsilliini ei tohi manustada teadaoleva penitsilliiniallergiaga patsientidele, kuna on oht anafülaktilise šoki tekkeks. Võimalik on ristuva allergia teke teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes.

Kui patsiendil on varem teadaolevalt allergilisi reaktsioone või kalduvust astmahoo tekkeks, tuleb ravimit kasutada ettevaatusega.

Viirushaigustega (eelkõige infektsioosse mononukleoosi) või lümfoleukeemiaga patsientidel tekkinud bakteriaalseid infektsioone ei tohi ravida amoksitsilliiniga, sest on soodumus erütematoosete nahareaktsioonide tekkeks.

Oksendamise ja kõhulahtisusega kulgevate raskete mao- ja sooletrakti häirete korral tuleks amoksitsilliini suukaudset kasutamist vältida, kuna ravimi resorptsioon ei ole piisav (soovitav on ravimi parenteraalne manustamine).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravimi pikaajalisel kasutamisel on oht resistentsete haigustekitajate või pärmseente ülekasvuks.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Enne amoksitsilliiniga ravi alustamist tuleb läbi viia põhjalik küsitlus eelnevate ülitundlikkusreaktsioonide kohta penitsilliinide, tsefalosporiinide või teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Penitsilliinravi saavatel patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone (sh anafülaktoidsed ja rasked nahareaktsioonid). Need reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega isikutel, kellel on anamneesis ülitundlikkus penitsilliini suhtes või atoopilistel isikutel. Allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravi amoksitsilliiniga lõpetada ja alustada sobivat alternatiivset ravi.

Mittetundlikud mikroorganismid

Amoksitsilliin ei sobi teatud tüüpi infektsioonide raviks, välja arvatud juhul, kui on juba kindlaks tehtud patogeeni tundlikkus või esineb väga suur tõenäosus, et patogeen on tundlik amoksitsilliinile (vt lõik 5.1). See kehtib eriti juhul, kui kaalutakse kuseteede infektsioonide ning raskete kõrva-, nina- ja kurguinfektsioonide ravi.

Krambid

Neerufunktsiooni häiretega või suuri annuseid saavatel või soodustavate teguritega (nt anamneesis krambid, ravitud epilepsia või meningeaalsed häired) patsientidel võivad tekkida

krambid (vt lõik 4.8).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel tuleb annust kohandada vastavalt kahjustuse raskusastmele (vt lõik 4.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Annust tuleb kohandada vastavalt neerupuudulikkusele (vt lõik 4.2).

Infektsioone mononukleosis, krooniline lümfotsüütiline leukeemia

Viirusinfektsioonide, eriti mononukleosisi ning kroonilise lümfotsüütilise leukeemia korral on amoksitsilliini kasutamist seostatud erütematoosse nahalööbe tekkimisega.

Nahareaktsioonid

Ravi alustamisel esinev palavikuga kulgev generaliseerunud erütem koos mädavillidega võib olla ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi sümptomiks (vt lõik 4.8). Selle reaktsiooni korral tuleb amoksitsilliini kasutamine lõpetada ning amoksitsilliini igasugune edasine manustamine on vastunäidustatud.

Amoksitsilliini kasutamisest tuleb hoiduda infektsioosse mononukleosisi kahtluse korral, sest selle haiguse puhul on amoksitsilliini kasutamise järgselt tekkinud morbilliformne lööve.

Jarisch-Herxheimeri reaktsioon

Jarisch-Herxheimeri reaktsiooni on täheldatud pärast puukborrelioosi ravi amoksitsilliiniga (vt lõik 4.8). See on otseselt tingitud amoksitsilliini bakteritsiidsest toimest puukborrelioosi tekitajale, milleks on spiroheet *Borrelia burgdorferi*. Patsiente tuleb rahustada, et see on puukborrelioosi antibiootikumravi sage ja tavaliselt iselimeeruv tagajärg.

Hammaste emaili värvuse muutus

Hammaste emaili vävi muutust saab ennetada hammaste regulaarse suuhügieeni hoidmisega (hammaste regulaarne harjamine).

Mittetundlike mikroorganismide vohamine

Pikaajaline ravi võib mõnikord viia mittetundlike mikroorganismide vohamiseni. Antibiootikumidega seotud koliiti on kirjeldatud peaaegu kõikide antibakteriaalsete ravimite puhul ning selle raskus võib ulatuda kergest kuni eluohtlikuni (vt lõik 4.8). Seetõttu on tähtis seda diagnoosi kaaluda patsientide puhul, kellel tekib antibiootikumide manustamise ajal või pärast seda kõhulahtisus. Antibiootikumidega seotud koliidi tekkimisel tuleb ravi amoksitsilliiniga otsekohe lõpetada, konsulteerida arstiga ja alustada sobivat ravi. Sellisel puhul on peristaltikat pärssivad ravimid vastunäidustatud.

Pikaajaline ravi

Pikaajalise ravi korral soovitatakse regulaarselt hinnata neeru-, maksa- ja vereloome funktsiooni. Kirjeldatud on maksaensüümide aktiivsuse suurenemist ja vererakkude arvu muutusi (vt lõik 4.8).

Antikoagulandid

Amoksitsilliini saavatel patsientidel on harva kirjeldatud protrombiiniaja pikenemist. Seda tuleb jälgida juhul, kui samaaegselt kasutatakse antikoagulante. Soovitud verehübimist takistava toime säilitamiseks võib olla vaja muuta suukaudsete antikoagulantide annust (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Kristalluuria

Vähenenud uriinieritusega patsientidel on väga harva täheldatud kristalluuriat, peamiselt parenteraalse ravi korral. Amoksitsilliini suurte annuste manustamise ajal on soovitatav tarbida piisavalt vedelikku ja tagada piisav uriinieritus, et vähendada amoksitsilliiniga seotud kristalluuria tekkevõimalust. Põiekateetriga patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida kateetri

läbitavust (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

Mõju diagnostilistele testidele

Amoksitsilliini kõrgenenud sisaldus seerumis ja uriinis mõjutab tõenäoliselt teatud laboratoorseid analüüse. Amoksitsilliini suure sisalduse tõttu uriinis saadakse keemiliste meetodite kasutamisel sageli valepositiivsed tulemused.

Amoksitsilliinravi ajal tuleb uriini glükoosisisalduse määramiseks kasutada ensümaatilisi glükoosoksüdaasi meetodeid.

Amoksitsilliin võib muuta östriooli sisalduse määramise tulemusi rasedatel naistel.

Samuti võib häiritud olla urobilinogeeni määramine.

Abiained

Amoxicillin-ratiopharm 500 mg

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

Amoxicillin-ratiopharm TS

Ravim sisaldab aspartaami. See võib olla kahjulik patsientidele, kellel on fenüülketonuuria, Prekliinilised ja kliinilised andmed puuduvad, et hinnata aspartaami kasutamist alla 12 nädala vanustel imikutel.

Bensoaat võib suurendada vastsündinutel (kuni 4 nädala vanustel) kollasuse riski (naha ja silmavalgete kollasus).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antibiootikumid ja kemoterapeutikumid

Amoksitsilliini ei tohi kombineerida teiste bakteriostaatiliste ravimitega (nt klooramfenikool, erütromütsiin, sulfoonamiidid või tetratsükliinid), kuna võib esineda antagonistlik toime.

Probenetsiid

Probenetsiidi samaaegset kasutamist ei soovitata. Probenetsiid vähendab amoksitsilliini tubulaarsekretsiooni neerudes. Probenetsiidi samaaegne kasutamine võib viia amoksitsilliini sisalduse pikaajalise suurenemiseni veres.

Allopurinool

Allopurinooli kasutamisel koos amoksitsilliiniga võib suurenedada allergiliste nahareaktsioonide tekke tõenäosus.

Tetratsükliinid

Tetratsükliinid ja teised bakteriostaatilised ravimid võivad mõjutada amoksitsilliini bakteritsiidset toimet.

Suukaudsed antikoagulandid

Suukaudseid antikoagulante ja penitsilliinantibiootikume on praktikas laialdaselt kasutatud ilma koostoimete tekketa. Kuid kirjanduses on teateid rahvusvahelise normaliseeritud suhte suurenemisest patsientidel, kes kasutasid atsenokumarooli või varfariini koos amoksitsilliiniga. Kui koosmanustamine on vajalik, tuleb amoksitsilliini lisamise või ärajätmise järgselt hoolikalt jälgida protrombiiniaega või rahvusvahelist normaliseeritud suhet. Lisaks võib olla vaja muuta suukaudsete antikoagulantide annust (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Metotreksaat

Penitsilliinid võivad vähendada metotreksaadi eritumist, mille tagajärjel võib suurenda toksilisus.

Diureetikumid

Diureetikumid kiirendavad amoksitsilliini eritumist organismist, mis vähendab ravimi kontsentratsiooni veres.

Digoksiin

Amoksitsilliini ja digoksiini samaaegsel manustamisel võib digoksiini imendumine suurenda.

Hormonaalsed rasestumisvastased preparaadid

Harvadel juhtudel võib amoksitsilliinraviga samaaegsel hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide kasutamisel nende toime osutada väheseks. Seetõttu on soovitatav samaaegselt lisaks kasutada mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Antatsiidid

Samaaegsel antatsiidide kasutamisel väheneb amoksitsilliini imendumine.

Amoksitsilliini mõju laboriuuringutesse

Mitteensümaatilisel meetodil uriinist glükoosi määramisel võib saada valepositiivseid tulemusi.

Samuti võivad muutuda urobilinogeeni määramisel saadud tulemused.

Märkus

Kõhulahtisuse tekkimisel võib väheneda teiste ravimite imendumine ja toime.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Piiratud andmed, mis on saadud amoksitsilliini kasutamisel raseduse ajal inimestel, ei näita suurenenud riski kaasasündinud väärarengute tekkeks. Amoksitsilliini võib raseduse ajal kasutada juhul, kui ravist oodatav kasu ületab sellega seotud võimalikke riske.

Imetamine

Amoksitsilliin eritub väikestes kogustes rinnapiima, millega kaasneb võimalik sensibiliseerumise oht. Seega on võimalik kõhulahtisuse ja limaskestade seennakkuse teke rinnapiima saaval lapsel, mistõttu võib olla vaja rinnaga toitmine lõpetada. Amoksitsilliini tohib rinnaga toitmise ajal kasutada ainult pärast riski ja kasu suhte hindamist arsti poolt.

Fertiilsus

Puuduvad andmed amoksitsilliini toime kohta inimeste viljakusele. Reproduktsooniuringud loomadel ei ole näidanud mõju viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski võivad tekkida kõrvaltoimed (nt allergilised reaktsioonid, pearinglus, krambid), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on kõhulahtisus, iiveldus ja nahalööve.

Järgnevalt on loetletud amoksitsilliini kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt kirjeldatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klasside järgi.

Kõrvaltoimete klassifitseerimiseks on kasutatud järgmisi termineid:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Infektsioonid ja infestatsioonid

Väga harv: Mukokutaanne kandidiaas

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: Pöörduv leukopeenia (sh raske neutropeenia või agranulotsütoos), pöörduv trombotsütopeenia ja hemolüütiline aneemia; veritsusaja ja protrombiiniaja pikenemine (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: Rasked allergilised reaktsioonid, sh angioneurotiline turse, anafülaksia, seerumtõbi ja ülitundlikkusest põhjustatud vaskuliit (vt lõik 4.4).

Teadmata: Jarisch-Herxheimeri reaktsioon (vt lõik 4.4).

Närvisüsteemi häired

Väga harv: Hüperkineesia, pearinglus ja krambid (vt lõik 4.4).

Teadmata: Aseptiline meningiit.

Seedetrakti häired

Kliiniliste uuringute andmed

*Sage: Kõhulahtisus ja iiveldus

*Aeg-ajalt: Oksendamine

Turuletulekujärgsed andmed

Väga harv: Antibiootikumidega seotud koliit (sh pseudomembranoosne koliit ja hemorraagiline koliit, vt lõik 4.4).
Karuskeel

Amoxicillin-ratiopharm TS: Pindmine hammaste värvuse muutus[#]

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: Hepatiit ja kolestaatiline ikterus; ASAT-i ja ALAT-i aktiivsuse mõõdukas suurenemine.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Kliiniliste uuringute andmed

*Sage: Nahalööve

*Aeg-ajalt: Urtikaaria ja sügelus

Turuletulekujärgsed andmed

Väga harv: Nahareaktsioonid nagu multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, bulloosne ja eksfoliatiivne dermatiit, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) (vt lõik 4.4).

Teadmata: Sügelus.

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv: Interstitsiaalne nefriit, kristalluuria (vt lõigud 4.4 ja 4.9)

* Nende kõrvaltoimete esinemissagedus on saadud kliinilistest uuringutest, kus osales kokku ligikaudu 6000 täiskasvanut ja last, kes võtsid amoksitsilliini.

Amoxicillin-ratiopharm TS: pindmist hammaste värvuse muutust on kirjeldatud lastel. Hea suuõhne hügieen võib aidata hammaste värvuse muutust vältida, sest see on tavaliselt eemaldatav hammaste puhastamisel.

Mao-seedetrakti kõrvaltoimed

Võib esineda ka survetunnet ülakõhus, isutust, kõhupuhitust või pehmet väljaheidet. Need kõrvaltoimed on tavaliselt kerge kuluga ning enamasti mööduvad ravimi kasutamise jätkamisel või ravi katkestamisel.

Raske ja püsiv kõhulahtisus ravi ajal või pärast ravi lõppemist võib viidata pseudomembranoossele enterokoliidile, mille puhul on koheselt vajalik vastav ravi.

Peristaltikat pärssivaid ravimeid ei tohi manustada.

Nahk ja naha derivaadid (vt ka Ülitundlikkusnähud)

Aeg-ajalt võib eriti suupiirkonnas esineda eksanteemi ja limaskesta põletikke. Väga harva võib keel värvuda mustaks. Suukaudse manustamise puhul võib kaasneda mööduv suukuivus ja maitsetundlikkuse häireid.

Ülitundlikkusnähud

Kohene nahareaktsioon nõgeslööbe näol viitab tavaliselt tõelisele penitsilliiniallergiale ning ravi tuleb koheselt katkestada. Harva võivad 6-aminopenitsillaanhappe suhtes sensibiliseerumise tagajärjel tekkida raskekujulised allergilised reaktsioonid, nt ravimipalavik, eosinofiilia, angioneurootiline kõriturse, seerumtõbi, hemolüütiline aneemia, allergiline vaskuliit või nefriit.

Nahaseentel ja penitsilliinidel võib esineda sarnaseid allergeene ning seetõttu ei saa nahaseenhaigusega patsientidel ka penitsilliini esmakordsel manustamisel välistada ülitundlikkusreaktsioonide teket. Tavaliselt tekib selline reaktsioon ravimi teistkordsel kasutamisel. Harva on seoses amoksitsilliinraviga kirjeldatud tõsiseid nahanähtusid koos eluohtlike üldreaktsioonidega (nt eksfoliatiivne dermatiit, Lyelli sündroom). Põhjuslikku seost ravimi kasutamisega ei ole senini kindlaks tehtud. Erinevate raskusastmetega ülitundlikkusreaktsioonide (kuni allergilise/anafülaktilise šokini) teket on kirjeldatud ka penitsilliini suukaudsel manustamisel, kuid süstena manustamisel (veeni- või lihasesisene manustamine) esineb neid oluliselt sagedamini. Ülitundlikkusreaktsioonide tekkimisel tuleb kasutusele võtta vastavad ravimeetmed.

Anafülaktilise šoki ravi: lisaks teistele vajalikele esmaabivõtetele tuleb hoida hingamisteed vabad!

Erakorraline ravi:

- Koheselt: süstida *i.v* adrenaliini. Lahjendada 1 ml adrenaliinilahust (1:1000) 10 ml-ni ning pulsi- ja vererõhu kontrolli all manustada sellest kogusest aeglaselt kõigepealt 1 ml (= 0,1 mg adrenaliini). **NB! Südamerütmihäirete tekkeoht!** Adrenaliini manustamist võib korrata.

- Seejärel: antihistamiinid ja *i.v* vedelikuasendajad, näiteks plasmaasendajad, albumiinilahus, elektrolüütide täislahus.

- Lõpuks: *i.v* glükokortikoidide manustamine. Näiteks 250...1000 mg prednisolooni (või vastavas koguses mõnda derivaati). Glükokortikoidide manustamist võib korrata.

- Edasiste ravimeetmetena võib kasutada näiteks kunstlikku hingamist, hapnikravi, kaltsiumi manustamist.

Laste puhul tuleb adrenaliini ja glükokortikoidide annuseid vähendada, arvestades kehakaalu ja vanust. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida!

Pikaajaline või korduv amoksitsilliinravi võib põhjustada infektsiooni taasteket (superinfektsiooni) ning amoksitsilliinile resistentsete haigustekitajate või pärmseente vohamist.

Amoxicillin-ratiopharm TS: Kuna ravim sisaldab säilitusainena naatriumbensoaati, võivad vastava eelsoodumusega patsientidel tekkida allergilised reaktsioonid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid

Tekkida võivad seedetrakti sümptomid (nt iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus) ning vee ja elektrolüütide tasakaalu häired. Täheldatud on amoksitsilliiniga seotud kristalluuriat, mis mõningatel juhtudel viib neerupuudulikkuse tekkimiseni. Neerufunktsiooni häirega või suuri annuseid saavatel patsientidel võivad tekkida krampid (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Mürgistuse ravi

Seedetrakti sümptomeid võib ravida sümptomaatiliselt, pöörates tähelepanu vee/elektrolüütide tasakaalule.

Amoksitsilliin on vereringest eemaldatav hemodialüüsi teel.

Krampide korral on soovitatav manustada diasepaami. Anafülaktiliste reaktsioonide tekkimisel tuleb rakendada vastavat erakorralist ravi ning seda võimaluse korral juba esimeste šokinähtude tekkimisel (vt lõik 4.8).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: laia toimespektriga penitsilliinid, ATC-kood: J01CA04

Toimemehhanism

Amoksitsilliin on poolsünteetiline penitsilliin (beetalaktaamantibiootikum), mis inhibeerib ühte või enamat ensüümi (sageli nimetatakse penitsilliini siduvateks valkudeks) bakteriaalse peptidoglükaani biosünteesi rajal, mis on bakteri rakuseina lahutamatu strukturealne komponent. Peptidoglükaani sünteesi inhibeerimine viib rakuseina nõrgenemiseni, millele tavaliselt järgneb raku lüüs ja surm.

Amoksitsilliin on tundlik resistentsete bakterite poolt toodetavate beetalaktamaaside lagundava toime suhtes ja seetõttu ei hõlma ainult amoksitsilliini toimespekter mikroorganisme, mis toodavad neid ensüüme.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Amoksitsilliini efektiivsust põhiliselt määravaks teguriks loetakse aega, mis on üle minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (T>MIK).

Resistentsusmehhanismid

Kaks põhilist resistentsusmehhanismi amoksitsilliini suhtes on:

- inaktiveerimine bakteriaalsete beetalaktamaaside poolt;

- penitsilliini siduvate valkude muutus, mis vähendavad antibakteriaalse aine afiinsust sihtmärgi suhtes.

Bakterite või väljavoolupumba mehhanismide küllastamatus võib põhjustada või soodustada bakterite, eriti gramnegatiivsete bakterite resistentsust.

Murdepunktid

Amoksitsilliini MIK murdepunktid, mis on määratud Euroopa Komisjoni poolt antibakteriaalse tundlikkuse testimise kohta (EUCAST).

Mikroorganism	MIK murdepunkt (mg/l)	
	Tundlik \leq	Resistentne $>$
Enterobacteriaceae	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Viide ²	Viide ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	4	8
A-, B-, C- ja G-grupi streptokokid	Viide ⁴	Viide ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Viide ⁵	Viide ⁵
Viridans grupi streptokokid	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Viide ⁷	Viide ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Grampositiivsed anaeroobid, välja arvatud <i>Clostridium difficile</i> ⁸	4	8
Gramnegatiivsed anaeroobid ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Liigiga mitte seotud murdepunktid ¹⁰	2	8

¹ Metsikut tüüpi enterobakterid liigitatakse aminopenitsilliinide suhtes tundlikeks. Mõned riigid eelistavad liigitada *E. coli* ja *P. mirabilis*'e metsikut tüüpi isolaadid vahepealse tundlikkusega isolaatideks. Sellisel juhul kasutada MIK murdepunkti $S \leq 0,5$ mg/l.

² Enamik stafülokokke produtseerivad penitsillinaasi ja on resistentsed amoksitsilliini suhtes. Metitsilliiniresistentsed isolaadid on üksikute eranditega resistentsed kõikide beetalaktaamantibiootikumide suhtes.

³ Tundlikkuse amoksitsilliini suhtes saab tuletada tundlikkuse põhjal ampitsilliini suhtes.

⁴ A-, B-, C- ja G-grupi streptokokkide tundlikkuse penitsilliinide suhtes saab tuletada tundlikkuse põhjal bensüülpenitsilliini suhtes.

⁵ Murdepunktid on seotud ainult meningiiti mittepõhjustavate isolaatidega. Isolaatide puhul, mille tundlikkus ampitsilliini suhtes on vahepealne, vältida suukaudset ravi amoksitsilliiniga. Tundlikkus on tuletatud ampitsilliini MIK väärtuste põhjal.

⁶ Murdepunktid põhinevad veenisisel manustamisel. Beetalaktamaas-positiivsed isolaadid on resistentsed.

⁷ Beetalaktamaasi produtseerivad tüved on resistentsed.

⁸ Tundlikkuse amoksitsilliini suhtes saab tuletada tundlikkuse põhjal bensüülpenitsilliini suhtes.

⁹ Murdepunktid põhinevad epidemioloogilistel piirväärtustel (*epidemiological cut-off values*, ECOFF), mis eristavad metsiktüüpi isolaate vähenenud tundlikkusega isolaatidest.

¹⁰ Liigiga mitte seotud murdepunktid põhinevad annustel vähemalt 0,5 g x 3 või 4 annust ööpäevas (1,5...2 g ööpäevas).

Resistentsuse levimus võib varieeruda geograafiliselt ja aja jooksul valitud liikude suhtes ja eriti raskete infektsioonide ravimisel on soovitatav järgida kohalikku informatsiooni resistentsuse kohta. Vajadusel tuleb küsida spetsialisti arvamust, kui kohalik resistentsuse levimus on selline, et ravimi kasutamine vähemalt mõnda tüüpi infektsiooni korral on küsitav.

Mikroorganismide <i>in vitro</i> tundlikkus amoksitsilliini suhtes
<u>Sageli tundlikud liigid</u>
<u>Grampositiivsed aeroobid:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Beetahemolüütilised streptokokid (grupid A, B, C ja G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Liigid, mille puhul võib probleemiks olla omandatud resistentsus</u>
<u>Gramnegatiivsed aeroobid:</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>Grampositiivsed aeroobid:</u> Koagulaasnegatiivsed stafülokokid <i>Staphylococcus aureus</i> [‡] <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans grupi streptokokid
<u>Grampositiivsed anaeroobid:</u> <i>Clostridium</i> spp.
<u>Gramnegatiivsed anaeroobid:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Muu:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<u>Algselt resistentsed mikroorganismid[†]</u>
<u>Grampositiivsed aeroobid:</u> <i>Enterococcus faecium</i> [†]
<u>Gramnegatiivsed aeroobid:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
<u>Gramnegatiivsed anaeroobid:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (paljud <i>Bacteroides fragilis</i> 'e tüved on resistentsed).
<u>Muud:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
[†] Loomulik vahepealne tundlikkus omandatud resistentsusmehhanismi puudumisel. [‡] Peaaegu kõik <i>S. aureus</i> 'e tüved on resistentsed amoksitsilliini suhtes, sest produtseerivad penitsilliinaasi. Lisaks on kõik metitsilliinresistentsed tüved resistentsed amoksitsilliini suhtes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Amoksitsilliin dissotsieerub täielikult vesilahuses füsioloogilise pH juures ning imendub suukaudsel manustamisel kiiresti ja hästi. Suukaudse manustamise järgselt on amoksitsilliini bioaadavus ligikaudu 70%. Aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumiseni (T_{max}) on ligikaudu üks tund.

Järgnevalt on esitatud farmakokineetilised tulemused uuringust, kus amoksitsilliini annuses 250 mg kolm korda ööpäevas manustati tühja kõhuga tervetele vabatahtlikele.

C_{max}	T_{max}^*	$AUC_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
($\mu\text{g/ml}$)	(h)	($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	(h)
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1,0...2,0)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
*Mediaan (vahemik)			

Vahemikus 250...3000 mg on bioaadavus lineaarne annusega (mõõdetuna C_{max} ja AUC järgi). Toit ei mõjuta ravimi imendumist.

Amoksitsilliini organismist eemaldamiseks võib kasutada hemodialüüsi.

Jaotumine

Ligikaudu 18% kogu plasmas leiduvast amoksitsilliinist on seotud valkudega ning ilmne jaotusruumala on ligikaudu 0,3...0,4 l/kg.

Pärast veenisest manustamist on amoksitsilliini leitud sapipõies, kõhukudedes, nahas, rasv- ja lihaskoes, sünoviaal- ja peritoneaalvedelikus, sapis ja mädas. Amoksitsilliin ei jaotu piisavalt tserebrospinaalvedelikku.

Loomkatsetest ei ole saadud tõendeid ravimiga seotud materjali olulisest peetumisest kudedes. Nagu enamik penitsilliine, eritub ka amoksitsilliin rinnapiima (vt lõik 4.6).

Amoksitsilliin läbib platsentaarbarjääri (vt lõik 4.6).

Biotransformatsioon

Amoksitsilliin eritub osaliselt uriiniga inaktiivse penitsilliinhappena kogustes, mis vastavad kuni 10...25%-le algannusest.

Eritumine

Amoksitsilliin eritub peamiselt neerude kaudu.

Amoksitsilliini keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel isikutel on ligikaudu üks tund ja keskmine kogukliirens ligikaudu 25 l/tunnis. Ligikaudu 60...70% amoksitsilliinist eritub muutumatul kujul uriiniga esimese 6 tunni jooksul pärast amoksitsilliini ühekordse 250 mg või 500 mg annuse manustamist. Erinevates uuringutes on leitud, et 24-tunnise perioodi jooksul eritub uriiniga 50...85% amoksitsilliinist.

Probenetsiidi samaaegsel manustamisel aeglustub amoksitsilliini eritumine (vt lõik 4.5).

Vanus

Amoksitsilliini eliminatsiooni poolväärtusaeg on sarnane 3 kuu kuni 2 aasta vanustel lastel ning suurematel lastel ja täiskasvanutel. Väga väikestel lastel (kaasa arvatud enneaegsetel vastündinutel) ei tohi esimesel elunädalal manustamisintervall ületada kaks korda ööpäevas manustamist renaalset eliminatsioonitee ebaküpsuse tõttu. Kuna eakatel patsientidel esineb suurema tõenäosusega neerufunktsiooni langus, peab annuse valimisel olema ettevaatlik ning kasulik võib olla neerufunktsiooni jälgimine.

Sugu

Pärast amoksitsilliini suukaudset manustamist tervetele meestele ja naistele ei olnud soolulist mõju amoksitsilliini farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Amoksitsilliini kogukliirens seerumis väheneb proportsionaalselt neerufunktsiooni langusega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide puhul tuleb ravimit annustada ettevaatlikult ning jälgida regulaarselt maksafunktsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Amoksitsilliiniga ei ole kartsinogeensuuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Amoxicillin-ratiopharm 500 mg

Magneesiumstearaat

Talk

Naatriumtärklisglükolaat

Polüvidoon

Mikrokristalliline tselluloos

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Amoxicillin-ratiopharm TS

Pulbriline sidruni maitse- ja lõhnaaine

Pulbriline virsiku-aprikoosi maitse- ja lõhnaaine

Veevaba sidrunihape (E330)

Naatriumbensoaat (E211)

Aspartaam (E951)

Talk (E553b)

Veevaba naatriumtsitraat (E331)

Pulbriline apelsini maitse- ja lõhnaaine

Guargalaktomannaan (E412)

Sadestatud ränidioksiid (E551)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

Amoxicillin-ratiopharm 500 mg

4 aastat.

Amoxicillin-ratiopharm TS

Suukaudse suspensiooni pulber: 3 aastat

Valmissuspensioon: 14 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Amoxicillin-ratiopharm 500 mg

Hoida temperatuuril kuni 25°C, originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Amoxicillin-ratiopharm TS

Suukaudse suspensiooni pulber: hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Valmissuspensioon: Hoida külmkapis (2°C...8°C).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Amoxicillin-ratiopharm 500 mg

Amoxicillin-ratiopharm 500 mg on pakendatud PVC/PVDC blistrisse.

PVC/PVDC blister mis sisaldab 10 õhukese polümeerikattega tabletti.

PVC/PVDC blister, mis sisaldab 20 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Amoxicillin-ratiopharm TS

Merevaikollasest klaasist 100 ml pudel, millel on polüpropüleenist/polüetüleenist keeratav kork (suruda alla ja keerata).

Originaalpakend sisaldab 11 g pulbrit 100 ml suspensiooni valmistamiseks.

Pakendis on mõõtelusikas.

6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Suspensiooni valmistamine

Pulbri suspendeerimiseks tuleb kasutada destilleeritud või eelnevalt keedetud ja jahutatud vett. Raputada pudelit, et pulber tuleks pudeli põhja ja seinte küljest lahti. Täita pudel veega kuni märgistatud kohani (sissepressitud joon). Pudel pöörata tagurpidi ja loksutada, kuni suspensioon on ühtlase koostisega. Pärast vahu kadumist lisada uuesti vett kuni märgistatud kohani ning taas loksutada. Enne kasutamist oodata taas vahu kadumiseni.

Pärast 92 ml vee lisamist 11 g pulbrile saadakse 100 ml kasutusvalmis suspensiooni.

Valmissuspensioon on valge kuni õrnalt kollaka värvusega, puuviljamaitsega suspensioon. Täpsemad juhised suspensiooni valmistamise kohta on kirjas pakendi infolehes.

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ratiopharm GmbH,
Graf-Acro-Str. 3,
89079 Ulm,
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Amoxicillin-ratiopharm 500 mg: 192398

Amoxicillin-ratiopharm TS: 192298

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE
KUUPÄEV**

Amoxicillin-ratiopharm 500 mg: 9.04.1992/28.02.2014

Amoxicillin-ratiopharm TS: 9.04.1992/28.02.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2021