

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amoxicillin-ratiopharm 1000 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Amoxicillin-ratiopharm 750 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

*Amoxicillin-ratiopharm 1000 mg*

Üks tablett sisaldab 1148 mg amoksitsilliintriühüdraati, mis vastab 1000 mg amoksitsilliinile.

*Amoxicillin-ratiopharm 750 mg*

Üks tablett sisaldab 861 mg amoksitsilliintriühüdraati, mis vastab 750 mg amoksitsilliinile.

INN. *Amoxicillinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Amoxicillin-ratiopharm 750 mg on valge kuni peaaegu valge värvusega ovaalsed kaksikkumerad keskel poolitusjoonega õhukese polümeerikattega tabletid.

Amoxicillin-ratiopharm 1000 mg on valge kuni peaaegu valge värvusega ovaalsed kaksikkumerad keskel poolitusjoonega õhukese polümeerikattega tabletid.

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

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Amoksitsilliin 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 põelonefriit;  
kõhutüüfus ja paratüüfus;  
hambaabstsess koos leviva tselluliidiga;  
liigeseproteesidega seotud infektsioonid;  
*Helicobacter pylori* eradikatsioon;  
puukborrelioos.

Amoksiitsilliin 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 lokaliseerimine.
- 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 $\geq 40$ 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	Ägeda tsüstiidi raviks võib manustada 3 g kaks korda ööpäevas ühe päeva jooksul
Äge tsüstiit	
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
Kroonilise bronhiidi ägenemine	10 päeva jooksul
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 amoksiitsilliini suspensiooni.

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

Lastele kehakaaluga 40 kg või rohkem tuleb määrata täiskasvanu annus.

*Soovitavad annused:*

<b>Näidustus*</b>	<b>Annus*</b>
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
Puukborreliosis (vt lõik 4.4)	Varajane staadium: 25...50 mg/kg ööpäevas kolmeks väiksemaks annuseks jaotatuna 10...21 päeva jooksul  Hilistaadium (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.	

*Helicobacter pylori infektsiooniga seotud peptilise haavandi kombineeritud ravi:*

1000 mg 2 korda ööpäevas 7 päeva koos omeprasooli ja klaritromütsiiniga või ranitidiinvismuttsitraadi ja klaritromütsiiniga.

*Endokardiidi (südame sisekestapõletiku) vältimine hammaste väljatõmbamise korral südameklapi proteesiga patsiendil:*

Täiskasvanutele 3000 mg amoksitsilliini üks tund enne hamba eemaldamist. Seejärel 6 tunni pärast 1500 mg. Lastele 50 mg/kg, seejärel 6 tunni pärast 25 mg/kg, kuid täiskasvanu annust ei tohi ületada. Arvestades laste kehakaalu, on sobivamad väiksema toimeaine sisaldusega amoksitsilliini preparaadid.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neerukahjustus

<b>Glomerulaarfiltratsiooni kiirus (ml/min)</b>	<b>Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga <math>\geq 40</math> kg</b>	<b>Lapsed kehakaaluga <math>&lt; 40</math> kg<sup>#</sup></b>
<b>üle 30</b>	annuse kohandamine ei ole vajalik	annuse kohandamine ei ole vajalik
<b>10...30</b>	maksimaalselt 500 mg kaks korda ööpäevas	15 mg/kg, manustatuna kaks korda ööpäevas (maksimaalselt 500 mg kaks korda ööpäevas)
<b>alla 10</b>	maksimaalselt 500 mg ööpäevas	15 mg/kg, manustatuna ühekordse ööpäevase annusena (maksimaalselt 500 mg)
<sup>#</sup> Enamikel juhtudel on eelistatud parenteraalne ravi.		

*Hemodialüüsi saavad patsiendid*

Amoksitsilliin on vereringest hemodialüüsi teel eemaldatav.

	<b>Hemodialüüs</b>
<b>Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga <math>\geq 40</math> kg</b>	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*

Amoksisilliini 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.

**NB!** Tablette tuleb manustada koos vedelikuga (nt 1 klaasitäis vett).

Amoksisilliinil on toimeainele omane spetsiifiline lõhn, mis võib olla erineva tugevusega ning millel puudub mõju ravimi toimele.

Raskete mao- ja soolehäirete korral amoksisilliini suu kaudu ei imendu ja manustada tuleb parenteraalselt.

#### **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).

Anafülaktilise šoki ohu tõttu ei tohi amoksisilliini manustada patsientidele, kellel on tuvastatud penitsilliiniallergia. Võib tekkida ristuv allergia teiste beeta-laktaamantibiootikumidega. Eriti ettevaatlik tuleb olla amoksisilliini kasutamisel allergia- ja astmahaigetel.

Viirusinfektsioone, eriti infektsiooset mononukleoosi põdevad patsiendid, samuti lümfoleukeemiaga patsientidel ei tohi ravida samaaegseid bakteriaalseid infektsioone amoksisilliiniga, kuna on oht erütematoossete nahareaktsioonide tekkeks.

Raskete seedehäirete korral, kui esineb ka oksendamist ja kõhulahtisust, ei tohiks amoksisilliini kasutada, kuna ei ole garanteeritud piisav imendumine (sel juhul on soovitatav parenteraalne ravi).

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Ravimi pikaajalisel kasutamisel on oht resistentsete haigustekitajate või pärmseente ülekasvuks. Raske ja püsiva kõhulahtisuse esinemisel tuleb arvestada antibiootikumi kasutamisest tingitud pseudomembranoosse koliidi võimalusega (sümptomid: verekiududega limane vesivedel väljaheide, tuim difuusne kuni koolikutaoline kõhuvalu, palavik ja harva tenesmid). See seisund võib olla eluohtlik. Pseudomembranoosse koliidi tekkimisel tuleb Amoxicillin-ratiopharm 1000 mg tablettide kasutamine viivitamatult lõpetada ning määrata tekitaja-spetsiifiline ravi. Vastunäidustatud on ravimid, mis inhibeerivad soole peristaltikat.

#### Ülitundlikkusreaktsioonid

Enne amoksisilliiniga 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 anafülaktoidid ja rasked nahareaktsioonid). Need reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega isikutel, kellel on anamneesis ülitundlikkus penitsilliini suhtes või atoopilistel isikutel. Allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravi amoksisilliiniga 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).

Suurte annuste pikaajalisel manustamisel on soovitatav jälgida maksafunktsiooni.

### Nahareaktsioonid

Ravi alustamisel esinev palavikuga kulgev generaliseerunud erüteem 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 mononukleoosi 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 iselimitaeruv tagajärg.

### 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 soovitakse 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 kõrgeenenud 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

##### *Naatrium*

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

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### *Teised antibiootikumid või kemoterapeutikumid*

Amoksitsilliini ei tohi kombineerida teiste bakteriostaatilise toimega antibiootikumide või kemoterapeutikumidega – nagu tetratsükliin, erütromütsiin, sulfoonamiidid või klooramfenikool, – kuna on võimalik 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 suurenedagi 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 suurenedagi toksilisus.

##### Diureetikumid

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

### Digoksiin

Amoksitsilliiniravi ajal manustatava digoksiini imendumine võib suurenedä.

#### *Amoksitsilliin/hormonaalsed kontratseptiivid*

Amoksitsilliinravi korral võib harvadel juhtudel küsitavaks muutuda hormonaalsete kontratseptiivide (“pillid”) toime. Seetõttu soovitatakse täiendavalt kasutada mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid.

### Antatsiidid

Samaaegsel antatsiidide kasutamisel väheneb amoksitsilliini imendumine.

### Mõju laboratoorsetele uuringutele

Mitte-ensümaatiline meetod uriini suhkruisalduse määramiseks võib anda vale-positiivse tulemuse. Samuti võib häiritud olla urobilinogeeni määramine.

### Märkus

Kõhulahtisus võib vähendada teiste ravimite imendumist ning seega ka nende toimet.

## **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

Amoksitsilliini 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 toitmise 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 käsitlemise 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 neutropeenid või agranulotsütoos), pöörduv trombotsütopeenid ja hemolüütiline aneemia; veritsusaja ja protrombiinaja pikenemine (vt lõik 4.4).

### *Immuunsüsteemi häired*

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

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

### *Närvisüsteemi häired*

Väga harv: Hüperkineesia, peeringlus 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

### *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 erütem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, bulloosne ja eksfoliativne 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.

Pikaajaline ja/või korduv kasutamine võib viia superinfektsioonide või resistentsete seente/bakterite ülekasvuni.

### *Seedetrakti häired*

Seedetrakti häired on väga sagedased ja annusest sõltuvad: kõhuvalu, iiveldus, oksendamine,



kõhukinnisus, pehme väljaheide, kõhulahtisus. Esineda võib maitsetundlikkuse muutust ja suu limaskestade põletikku, pseudomembranooset koliiti, hemorraagilist koliiti. Urtikaaria kohene teke viitab allergiale penitsilliini suhtes ning ravi tuleb seetõttu katkestada.

#### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Üleannustamise sümptomid

Tekkida võivad seedetrakti sümptomid (nt iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus) ning vee ja elektrolüütide tasakaalu häired. Tähelestatud 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 esinemisel on soovitatav kasutada diasepaami. Anafülaktiliste reaktsioonide puhul rakendada tavalisi esmaabivõtteid, võimalikult šoki esimeste tunnuste ilmnemisel (vt allpool).

### Esmaabivõtted anafülaktiliste reaktsioonide (šokk) puhul:

Esimeste tunnuste (higistamine, iiveldus, tsüanoos) ilmnemisel tagada juurdepääs veenidele.

Lisaks tavaliselt kasutatavatele esmaabimeetmetele:

- Asetada jalad kõrgemale kui pea ja ülakeha;
- Vabastada hingamisteed.

Medikamentoossed esmaabimeetmed:

- Adrenaliini intravenoosne manustamine: 1 ml adrenaliinilahus lahjendada (1:1000) 10 ml või kasutada adrenaliini valmis süstelahust (1:10 000). Sellest süstitakse aeglaselt esmalt 1 ml (= 0,1 mg adrenaliini), kontrollides pulssi ja vererõhku (ettevaatust: südame rütmihäired!). Adrenaliini manustamist võib korrata.
- Antihistamiinikumid
- Veremahu asendamine intravenoosselt (nt plasmaasendaja, inimalbumiin, täiselektrolüütilahus);
- Järgnevalt glükokortikosteroidide intravenoosne manustamine (nt 250...1000 mg prednisolooni (või ekvivalentne annus mõnda derivaati). Glükokortikosteroidi manustamist võib korrata.

Kaaluda järgmiste meetmete rakendamist: kunstlik hingamine, hapniku inhalatsioon, kaltsiumi manustamine.

Adrenaliini ja glükokortikosteroidi annuseid tuleb laste puhul vähendada vastavalt vanusele ja kehakaalule. Jälgida patsiente hoolikalt!

## **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 rajas, 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 ( $T > \text{MIK}$ ).

### 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 <sup>1</sup>	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Viide <sup>2</sup>	Viide <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>3</sup>	4	8
A-, B-, C- ja G-grupi streptokokid	Viide <sup>4</sup>	Viide <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Viide <sup>5</sup>	Viide <sup>5</sup>
Viridans grupi streptokokid	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>6</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Viide <sup>7</sup>	Viide <sup>7</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Grampositiivsed anaeroobid, välja arvatud <i>Clostridium difficile</i> <sup>8</sup>	4	8
Gramnegatiivsed anaeroobid <sup>8</sup>	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 <sup>9</sup>	0,125 <sup>9</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Liigiga mitte seotud murdepunktid <sup>10</sup>	2	8

<sup>1</sup> 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.

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

<sup>3</sup> Tundlikkuse amoksitsilliini suhtes saab tuletada tundlikkuse põhjal ampitsilliini suhtes.

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

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Murdepunktid põhinevad veenisisesel manustamisel. Beetalaktamaas-positiivsed isolaadid on resistentsed.

<sup>7</sup> Beetalaktamaasi produtseerivad tüved on resistentsed.

<sup>8</sup> Tundlikkuse amoksitsilliini suhtes saab tuletada tundlikkuse põhjal bensüülpenitsilliini suhtes.

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

<sup>10</sup> 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 *in vitro* tundlikkus amoksitsilliini suhtes**

#### **Sageli tundlikud liigid**

##### Grampositiivsed aeroobid:

*Enterococcus faecalis*

Beetahemolüütilised streptokokid (grupid A, B, C ja G)

*Listeria monocytogenes*

#### **Liigid, mille puhul võib probleemiks olla omandatud resistentsus**

##### Gramnegatiivsed aeroobid:

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Helicobacter pylori*

*Proteus mirabilis*

*Salmonella typhi*

*Salmonella paratyphi*

*Pasteurella multocida*

##### Grampositiivsed aeroobid:

Koagulaasnegatiivsed stafülokokid

*Staphylococcus aureus*<sup>†</sup>

*Streptococcus pneumoniae*

Viridans grupi streptokokid

##### Grampositiivsed anaeroobid:

*Clostridium* spp.

##### Gramnegatiivsed anaeroobid:

*Fusobacterium* spp.

##### Muu:

<i>Borrelia burgdorferi</i>
<b>Algselt resistentsed mikroorganismid†</b>
<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. £ Pääaeu kõik <i>S. aureus</i> 'e tüved on resistentsed amoksitsilliini suhtes, sest produtseerivad penitsillinaasi. 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 biosaadavus 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.

$C_{max}$ (µg/ml)	$T_{max}^*$ (h)	$AUC_{(0-24h)}$ (µg.h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
3,3 ± 1,12	1,5 (1,0...2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
*Mediaan (vahemik)			

Vahemikus 250...3000 mg on biosaadavus 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 veenisisest 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 vastsündinutel) 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 sool olulist 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 kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Amoxicillin-ratiopharm 1000 mg:*

Titaandioksiid (E171)

Magneesiumstearaat

Talk

Naatriumtärklisglükollaad

Tüüp A

Povidoon

Mikrokristalliline tselluloos

Metüülhüdrosüpropüülselluloos

*Amoxicillin-ratiopharm 750 mg:*  
Titaandioksiid (E171)  
Magneesiumstearaat  
Talk  
Naatriumtärklisglükollaad  
Povidoon  
Mikrokristalliline tselluloos  
Hüpromelloos

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

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

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

*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.

## **6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

Amoxicillin-ratiopharm 1000 mg: 057494

Amoxicillin-ratiopharm 750 mg: 000792

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

Amoxicillin-ratiopharm 1000 mg: 17.12.1999/24.02.2011

Amoxicillin-ratiopharm 750 mg: 09.04.2004/28.02.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Jaanuar 2021