

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amoxicillin-MIP 500 mg, tabletid
Amoxicillin-MIP 1000 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

500 mg: Üks tablett sisaldab amoksiitsilliintriühüdraati, mis vastab 500 mg amoksiitsilliinile.
1000 mg: Üks tablett sisaldab amoksiitsilliintriühüdraati, mis vastab 1000 mg amoksiitsilliinile.
INN. *Amoxicillinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

500 mg: piklik, ligikaudu 19,0 x 7,6 mm.

1000 mg: piklik, ligikaudu 24,0 x 12,0 mm.

Tabletid on valged või peaaegu valged poolitusjoonega ühel küljel. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

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 ägenemine
- olmetekkene pneumoonia
- äge tsüstiit
- rasedusaegne asümptomaatiline bakteriuuria
- äge püelonefriit
- kõhutüüfus ja paratüüfus
- hambaabstsess koos leviva tselluliidiga
- liigeseproteesidega seotud infektsioonid
- *Helicobacter pylori* eradikatsioon
- puukborrelioos

Amoksiitsilliin on näidustatud ka endokardiidi profülaktikaks.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Amoxicillin-MIP'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
Rasedusaegne asümptomaatiline bakteriuuria	
Äge püelonefriit	Raskete infektsioonide 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	
Kroonilise bronhiidi ägenemine	Raskete infektsioonide puhul 750 mg...1 g iga 8 tunni järel 10 päeva jooksul
Olmetekkene pneumoonia	500 mg...1 g iga 8 tunni järel
Kõhutüüfus ja paratüüfus	500 mg...2 g iga 8 tunni järel
Liigeseproteesidega seotud 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 jaotatuna väiksemateks annusteks 14 päeva (10...21 päeva) jooksul Hiline staadium (süsteemne haaratus): 500 mg...2 g iga 8 tunni järel kuni maksimaalselt 6 g ööpäevas jaotatuna väiksemateks annusteks 10...30 päeva jooksul
*Iga näidustuse puhul tuleb järgida ametlikke ravijuhendeid.	

Lapsed kehakaaluga < 40 kg

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 farüngiit	40...90 mg/kg ööpäevas kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna*
Kõhutüüfus 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 ravijuhendeid.	
* Kaks korda ööpäevas annustamist tuleks kaaluda ainult juhul, kui annus jääb ülempiiri lähedusse.	

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neerukahjustus

Glomerulaarfiltratsiooni kiirus (ml/min)	Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg	Lapsed kehakaaluga < 40 kg [#]
suurem kui 30	annuse kohandamine ei ole vajalik	annuse kohandamine ei ole vajalik
10...30	maksimaalselt 500 mg kaks korda ööpäevas	15 mg/kg kaks korda ööpäevas (maksimaalselt 500 mg kaks korda ööpäevas)
väiksem kui 10	maksimaalselt 500 mg ööpäevas	15 mg/kg, manustatuna ühekordse ööpäevase annusena (maksimaalselt 500 mg)
[#] Enamikel juhtudel on eelistatud parenteraalne ravi.		

Hemodialüüsi saavad patsiendid

Amokitsilliin 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

Amokitsilliini maksimaalne annus on 500 mg ööpäevas.

Maksakahjustus

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

Manustamisviis

Amoxicillin-MIP on ette nähtud suukaudseks manustamiseks.

Tablette võib lahustada vees või neelata alla tervelt koos piisava koguse veega. Tablette võib poolitada annuse korrigeerimiseks või neelamise kergendamiseks.

Toit ei mõjuta Amoxicillin-MIP'i imendumist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, penitsilliinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Anamneesis raske kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioon (nt anafülaksia) teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes (nt tsefalosporiin, karbapeneem või monobaktaam).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Enne ravi alustamist amoksitsilliiniga tuleb patsienti põhjalikult küsitleda 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 (anafülaktoidsed reaktsioonid). Need reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega isikutel, kellel on anamneesis ülitundlikkus penitsilliini suhtes või atoopilise haigusega 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 patogeen on kindlaks tehtud ja on teadaolevalt tundlik amoksitsilliinile või on väga suur tõenäosus, et amoksitsilliin sobib selle patogeeni põhjustatud infektsiooni raviks (vt lõik 5.1). See kehtib eriti juhul, kui kaalutakse kuseteede infektsioonide ning raskete kõrva-, nina- ja kurguinfektsioonidega patsientide ravi.

Krambid

Neerufunktsiooni häiretega või suurte annustega ravitavatel patsientidel või patsientidel, kellel on eelsoodumus krampide tekkeks (nt anamneesis krambid, ravitud epilepsiaavastane ravi või ajukelme häired) võivad tekkida krambid (vt lõik 4.8).

Neerukahjustus

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

Nahareaktsioonid

Ravi alguses tekkiv 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 kasutamist tuleb vältida infektsioosse mononukleosi kahtluse korral, sest selle haiguse puhul on amoksitsilliini kasutamise järgselt tekkinud morbilliformset löövet.

Jarisch-Herxheimeri reaktsioon

Jarisch-Herxheimeri reaktsiooni on täheldatud pärast amoksitsilliini kasutamist puukborrelioosi (Lyme'i tõbi) raviks (vt lõik 4.8). See on otseselt tingitud amoksitsilliini bakteritsiidsest toimest Lyme'i tõbe tekitavale bakterile, spiroheet *Borrelia burgdorferi*'le. Patsientidele tuleb selgitada, et see on Lyme'i tõve puhul tavaline ja harilikult iseenesest mööduv antibiootikumravi tagajärg.

Mittetundlike mikroorganismide vohamine

Pikaajaline ravi võib mõnikord põhjustada mittetundlike mikroorganismide vohamist.

Antibiootikumidega seotud koliiti on kirjeldatud peaaegu kõikide antibakteriaalsete ravimite puhul ning mille raskusaste võib varieeruda 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 organsüsteemide, sh neeru-, maksa- ja vereloomefunktsiooni. Kirjeldatud on maksaensüümide aktiivsuse suurenemist ja muutusi vererakkude arvus (vt lõik 4.8).

Antikoagulandid

Amoksitsilliini saavatel patsientidel on harva kirjeldatud protrombiiniaja pikenemist. Seda tuleb jälgida juhul, kui samaaegselt kasutatakse antikoagulante. Soovitud verehüübimist takistava toime säilitamiseks võib olla vajalik suukaudsete antikoagulantide annuse kohandamine (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 suurenenud 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 mõjutada östriooli analüüsi tulemusi rasedatel naistel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Probenetsiid

Probenetsiidi samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Probenetsiid vähendab amoksitsilliini tubulaarsekretsiooni neerudes. Probenetsiidi samaaegne kasutamine võib põhjustada amoksitsilliini sisalduse suurenemist ja pikemaajalist püsimist 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 ning teateid koostoimetest ei ole. Kirjanduses on siiski kirjeldatud rahvusvahelise normaliseeritud suhte suurenemise juhtudest 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 vajalik suukaudsete antikoagulantide annuse kohandamine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Metotreksaat

Penitsilliinid võivad vähendada metotreksaadi eritumist, mille tagajärjel võib selle toksilisus suurenedada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Piiratud andmed amoksitsilliini kasutamise kohta rasedatel, ei näita suurenenud riski kaasasündinud väärarengute tekkeks. Amoksitsilliini võib raseduse ajal kasutada juhul, kui ravist oodatav kasu ületab sellega seotud võimalikud riskid.

Imetamine

Amoksitsilliin eritub väikestes kogustes rinnapiima, millega kaasneb võimalik sensibiliseerumise oht. Seetõttu võib rinnaga toidetaval lapsel tekkida kõhulahtisus ja limaskestade seeninfektsioon, mistõttu võib olla vajalik rinnaga toitmine ravi ajaks katkestada. Amoksitsilliini tohib rinnaga toitmise ajal kasutada ainult juhul, kui raviarst on hinnanud riski ja kasu suhet.

Fertiilsus

Puuduvad andmed amoksitsilliini toime kohta inimese viljakusele. Reproduktiiviuuringud loomadel ei ole näidanud toimeid 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, krampid), 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 esinemissageduse 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)

<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u>	
Väga harv	Mukokutaanne kandidiaas
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>	
Väga harv	Pöörduv leukopeenia (sh raske neutropeenia või agranulotsütoos), pöörduv trombotsütopeenia ja hemolüütiline aneemia. Veritsusaja ja protrombiiniaja pikenemine (vt lõik 4.4).
<u>Immuunsüsteemi häired</u>	
Väga harv	Rasked allergilised reaktsioonid, sh angioneurootiline turse, anafülaksia, seerumtõbi ja ülilitundlikkusest põhjustatud vaskuliit (vt lõik 4.4).
Teadmata	Jarisch-Herxheimeri reaktsioon (vt lõik 4.4).
<u>Närvisüsteemi häired</u>	

Väga harv	Hüperkineesia, pearinglus ja krambid (vt lõik 4.4).
Seedetrakti häired	
<i>Kliiniliste uuringute andmed</i>	
*Sage	Kõhulahtisus ja iiveldus
*Aeg-ajalt	Oksendamine
<i>Turuletulekujärgsed andmed</i>	
Väga harv	Antibiootikumidega seotud koliit (sh pseudomembranoosne koliit ja hemorraagiline koliit, vt lõik 4.4). Karuskeel 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	
<i>Kliiniliste uuringute andmed</i>	
*Sage	Nahalööve
*Aeg-ajalt	Urtikaaria ja sügelus
<i>Turuletulekujärgsed andmed</i>	
Väga harv	Nahareaktsioonid nagu multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, bulloosne ja eksfoliativne dermatiit ning äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (vt lõik 4.4).
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 amoksitsilliini kasutanud täiskasvanut ja last. [#] Pindmist hammaste värvuse muutust on kirjeldatud lastel. Hea suuõhne hügieen võib aidata hammaste värvuse muutust vältida, sest see on tavaliselt eemaldatav hammaste puhastamisel.	

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 nähud ja sümptomid

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Amoksitsilliin on poolsünteesiline penitsilliin (beetalaktaamantibiootikum), mis inhibeerib ühte või enamat ensüümi (sageli nimetatakse penitsilliini siduvateks valkudeks) bakteriaalse peptidoglükaani (bakteri rakuseina peamine strukturealne komponent) biosünteesi rajast. Peptidoglükaani sünteesi inhibeerimine viib rakuseina nõrgenemiseni, millele tavaliselt järgneb raku lüüsi 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 efektiivsuse põhiliselt määravaks teguriks loetakse aega üle minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni ($T > \text{MIK}$).

Resistentsusmehhanismid

Amoksitsilliiniresistentsuse peamised mehhanismid 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 Euroopa antimikroobse tundlikkuse analüüsikomitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*) 5. versiooni järgi.

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-rühma 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 mitteseotud murdepunktid ¹⁰	2	8

¹Metsikut 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.

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

³Tundlikkus amoksitsilliini suhtes on tuletatav tundlikkusest ampitsilliini suhtes.

⁴A-, B-, C- ja G-rühma streptokokkide tundlikkuse penitsilliinide suhtes on tuletatud tundlikkusest bensüülpenitsilliini suhtes.

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

⁶Murdepunktid põhinevad intravenoosel manustamisel. Beetalaktamaaspositiivsed isolaadid tuleb lugeda resistentseteks.

⁷Beetalaktamaasi tootvad tüved tuleb lugeda resistentseteks.

⁸Tundlikkuse amoksitsilliini suhtes on tuletatud tundlikkusest bensüülpenitsilliini suhtes.

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

¹⁰Liigiga mitteseotud murdepunktid põhinevad annustel vähemalt 0,5 g 3 või 4 korda ööpäevas (1,5...2 g ööpäevas).

Valitude liikide resistentsuse levimus võib geograafiliselt ja aja jooksul varieeruda, seega on soovitatav lähtuda kohalikust teabest resistentsuse kohta, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Kui resistentsuse kohalik levimus on selline, et ravimi kasutamine vähemalt mõnede infektsioonitüüpide korral on küsitav, tuleb küsida spetsialistide arvamust.

Mikroorganismide <i>in vitro</i> tundlikkus amoksitsilliini suhtes
<u>Tavaliselt tundlikud liigid</u>
<u>Grampositiivsed aeroobsed bakterid:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Beetahemolüütilised streptokokid (rühmad A, B, C ja G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Liigid, mille puhul võib probleemiks olla omandatud resistentsus</u>
<u>Gramnegatiivsed aeroobsed bakterid:</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 aeroobsed bakterid:</u> Koagulaasnegatiivsed stafülokokid <i>Staphylococcus aureus</i> [‡] <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans rühma streptokokid
<u>Grampositiivsed anaeroobsed bakterid:</u> <i>Clostridium</i> spp.
<u>Gramnegatiivsed anaeroobsed bakterid:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Muud:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<u>Loomupäraselt resistentsed organismid[†]</u>
<u>Grampositiivsed aeroobsed bakterid:</u> <i>Enterococcus faecium</i> [†]
<u>Gramnegatiivsed aeroobsed bakterid:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
<u>Gramnegatiivsed anaeroobsed bakterid:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (paljud <i>Bacteroides fragilis</i> 'e tüved on resistentsed).

Muud:*Chlamydia* spp.*Mycoplasma* spp.*Legionella* spp.

† Loomulik vahepealne tundlikkus omandatud resistentsusmehhanismi puudumisel.

‡ Peaaegu kõik *S. aureus*'e tüved on resistentsed amoksitsilliini suhtes, sest toodavad penitsillinaasi. Lisaks on kõik metitsilliiniresistentsed tüved resistentsed amoksitsilliini suhtes.**5.2 Farmakokineetilised omadused****Imendumine**

Amoksitsilliin dissotsieerub vesilahuses füsioloogilise pH juures täielikult. Suukaudsel manustamisel imendub kiiresti ja hästi. Pärast suukaudset manustamist on amoksitsilliini biosaadavus ligikaudu 70%. Aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumiseni (T_{max}) on ligikaudu üks tund.

Järgnevalt on esitatud farmakokineetilised tulemused uuringust, kus manustati amoksitsilliini annuses 250 mg kolm korda ööpäevas 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 biosaadavus lineaarne annusega (mõõdetuna C_{max} ja AUC järgi). Koos toiduga manustamine ei mõjuta imendumist.

Amoksitsilliini organismist eemaldamiseks võib kasutada hemodialüüsi.

Jaotumine

Ligikaudu 18% amoksitsilliini koguhulgast plasmas on seotud valkudega ning näiv jaotusruumala on ligikaudu 0,3...0,4 l/kg.

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

Loomakatsetest ei ole saadud tõendeid ravimist pärinevate ainete 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

Amoktsilliini eliminatsiooni poolväärtusaeg on sarnane ligikaudu 3 kuu kuni 2 aasta vanustel lastel ning suurematel lastel ja täiskasvanutel. Väga väikestel lastel (kaasa arvatud enneaegsetel vastündinutel) ei tohi esimesel elunädalal renaalse eliminatsioonitee ebaküpsuse tõttu amoktsilliini manustada sagedamini kui kaks korda ööpäevas. Kuna eakatel patsientidel esineb suurema tõenäosusega neerufunktsiooni langus, tuleb annuse valikul olla ettevaatlik ning vajalik võib olla neerufunktsiooni jälgimine.

Sugu

Pärast amoktsilliini suukaudset manustamist tervetele meestele ja naistele ei leitud, et sugu mõjutaks oluliselt amoktsilliini farmakokineetikat.

Neerukahjustus

Amoktsilliini 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.

Amoktsilliiniga ei ole kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos

Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos

Sahhariin

Aprikoosi lõna- ja maitseaine (lõhna- ja maitseained, maisi maltodekstriin, triatsetiin, trietüültsitraat)

Magneesiumstearaat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Vanilliin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium PVC blister. Blistrid on pakendatud pappkarpi.

500 mg: 8 ja 24 tabletti pakendis.
1000 mg: 8 ja 16 tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

MIP Pharma GmbH
Kirkeler Straße 41
66440 Blieskastel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Amoxicillin-MIP 500 mg: 777712
Amoxicillin-MIP 1000 mg: 777612

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.03.2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.05.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2019