

19. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Imaxi, pulver til oral suspension**

**0. D.SP.NR.**

30628

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Imaxi

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml oral suspension indeholder amoxicillintrihydrat svarende til 50 mg amoxicillin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Maltodextrin (glucose).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til oral suspension.

Hvidt til gulligt pulver til klargøring af en homogen suspension med jordbæraroma.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Imaxi er indiceret til oral behandling af følgende infektioner hos voksne og børn (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1):

* Akut bakteriel sinuitis
* Akut otitis media
* Akut tonsillitis og pharyngitis forårsaget af streptokokker
* Akut eksacerbation af kronisk bronkitis
* Samfundserhvervet pneumoni
* Akut cystitis
* Asymptomatisk bakteriuri i graviditeten
* Akut pyelonephritis
* Tyfus og paratyfus
* Dental absces med flegmone
* Infektioner i kunstige led
* Eradikation af *Helicobacter pylori*
* Borreliose

Imaxi er også indiceret til profylakse af endocarditis.

Der skal tages højde for de officielle retningslinjer for korrekt brug af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

I forbindelse med valg af dosis af Imaxi til behandling af en individuel infektion bør følgende tages i betragtning:

* De forventede patogener og deres formodede følsomhed over for antibakterielle midler (se pkt. 4.4)
* Infektionens sværhedsgrad og infektionsstedet
* Patientens alder, vægt og nyrefunktion; som vist nedenfor

Behandlingsvarigheden bør fastlægges på baggrund af infektionstypen og patientens respons og bør generelt være så kort som mulig. Visse infektioner kræver længere behandlingsperioder (se pkt. 4.4 vedrørende længerevarende behandling).

Voksne og børn ≥ 40 kg

|  |  |
| --- | --- |
| **Indikation\*** | **Dosis\*** |
| Akut bakteriel sinuitis | 250 mg til 500 mg hver 8. time eller 750 mg til 1 g hver 12. time  Ved svære infektioner 750 mg til 1 g hver 8. time  Akut cystitis kan behandles med 3 g to gange daglig i en dag |
| Asymptomatisk bakteriuri i graviditeten |
| Akut pyelonephritis |
| Dental absces med flegmone |
| Akut cystitis |
| Akut otitis media | 500 mg hver 8. time, 750 mg til 1 g hver 12. time  Ved svære infektioner 750 mg til 1 g hver 8. time i 10 dage |
| Akut tonsillitis og pharyngitis forårsaget af streptokokker |
| Akut eksacerbation af kronisk bronkitis |
| Samfundserhvervet pneumoni | 500 mg til 1 g hver 8. time |
| Tyfus og paratyfus | 500 mg til 2 g hver 8. time |
| Infektioner i kunstige led | 500 mg til 1 g hver 8. time |
| Profylakse af endocarditis | 2 g oralt, enkeltdosis 30 til 60 minutter inden proceduren |
| Eradikation af *Helicobacter pylori* | 750 mg til 1 g to gange daglig i kombination med en protonpumpehæmmer (f.eks. omeprazol, lansoprazol) og et andet antibiotikum (f.eks. clarithromycin, metronidazol) i 7 dage |
| Borreliose (se pkt. 4.4) | Tidligt stadie: 500 mg til 1 g hver 8. time, dog højst 4 g/dag, fordelt på flere doser i 14 dage (10 til 21 dage)  Senstadie (systemisk involvering): 500 mg til 2 g hver 8. time, dog højst 6 g/dag, fordelt på flere doser i 10 til 30 dage |
| \*De officielle retningslinjer for behandling af den enkelte indikation skal tages i betragtning | |

Børn < 40 kg

Børn kan behandles med amoxicillin i form af kapsler, dispergible tabletter, suspension eller breve.

Hos børn, der vejer over 40 kg, bør der ordineres den samme dosis som til voksne.

*Anbefalede doser*

|  |  |
| --- | --- |
| **Indikation+** | **Dosis+** |
| Akut bakteriel sinuitis | 20 til 90 mg/kg/dag fordelt på flere doser\* |
| Akut otitis media |
| Samfundserhvervet pneumoni |
| Akut cystitis |
| Akut pyelonephritis |
| Dental absces med flegmone |
| Akut tonsillitis og pharyngitis forårsaget af streptokokker | 40 til 90 mg/kg/dag fordelt på flere doser\* |
| Tyfus og paratyfus | 100 mg/kg/dag fordelt på tre doser |
| Profylakse af endocarditis | 50 mg/kg oralt, enkeltdosis 30 til 60 minutter inden proceduren |
| Borreliose (se pkt. 4.4) | Tidligt stadie: 25 til 50 mg/kg/dag fordelt på tre doser i 10 til 21 dage  Senstadie (systemisk involvering): 100 mg/kg/dag fordelt på tre doser i 10 til 30 dage |
| + De officielle retningslinjer for behandling af den enkelte indikation skal tages i betragtning.  \*Regimer med dosering to gange daglig bør kun overvejes, hvis dosen ligger i det øvre område. | |

Ældre

Dosisjustering vurderes ikke at være nødvendig.

Nedsat nyrefunktion

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **GFR (ml/min)** | **Voksne og børn ≥ 40 kg** | **Børn < 40 kg#** |
| Over 30 | Dosisjustering er ikke nødvendig | Dosisjustering er ikke nødvendig |
| 10 til 30 | Højst 500 mg to gange daglig | 15 mg/kg to gange daglig (højst 500 mg to gange daglig) |
| Under 10 | Højst 500 mg/dag | 15 mg/kg som en enkelt daglig dosis (højst 500 mg) |
| #I de fleste tilfælde er parenteral behandling at foretrække. | | |

*Hos patienter i hæmodialyse*

Imaxi kan fjernes fra kredsløbet ved hæmodialyse.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Hæmodialyse** |
| **Voksne og børn  ≥** **40 kg** | 15 mg/kg/dag som en enkelt daglig dosis.  Inden hæmodialyse bør der administreres en ekstra dosis på 15 mg/kg. For at genoprette koncentrationen af cirkulerende lægemiddel, bør der administreres endnu en dosis på 15 mg/kg efter hæmodialyse. |

*Hos patienter i peritonealdialyse*

Højst 500 mg amoxicillin/dag.

Nedsat leverfunktion

Der skal doseres med forsigtighed, og leverfunktionen skal kontrolleres regelmæssigt (se pkt. 4.4 og 4.8).

**Administration**

Imaxi er til oral anvendelse.

Føde påvirker ikke absorptionen af Imaxi.

Behandlingen kan startes parenteralt i henhold til doseringsanbefalingerne for den intravenøse formulering og fortsættes med et oralt præparat.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre penicilliner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svær, akut overfølsomhedsreaktion (f.eks. anafylaksi) over for et andet betalactam-middel (f.eks. et cephalosporin, carbapanem eller monobactam) i anamnesen.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Overfølsomhedsreaktioner

Inden der iværksættes behandling med amoxicillin, skal patientens anamnese gennemgås grundigt for tidligere overfølsomhedsreaktioner over for penicilliner, cephalosporiner eller andre betalactam-midler (se pkt. 4.3 og 4.8).

Der er rapporteret om alvorlige og undertiden fatale overfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaktoide og svære kutane reaktioner) hos patienter i penicillinbehandling.

Overfølsomhedsreaktioner kan også udvikle sig til Kounis-syndrom, en alvorlig allergisk reaktion, der kan føre til myokardieinfarkt (se pkt. 4.8).

Der er størst risiko for sådanne reaktioner hos patienter med overfølsomhed over for penicillin i anamnesen og hos atopiske patienter. I tilfælde af en allergisk reaktion skal amoxicillinbehandlingen seponeres, og der skal iværksættes en anden passende behandling.

Lægemiddelfremkaldt enterokolitis-syndrom (DIES)

(DIES) er primært blevet rapporteret hos børn, der får amoxicillin (se pkt. 4.8). DIES er en allergisk reaktion med det førende symptom langvarig opkastning (1-4 timer efter lægemiddel indtagelse i fravær af allergiske hud- eller luftvejssymptomer. Yderligere symptomer kan omfatte mavesmerter, diarré, hypotension eller leukocytose med neutrofili. Der har været alvorlige tilfælde, herunder progression til shock.

Ikke-følsomme mikroorganismer

Amoxicillin er ikke velegnet til behandling af visse infektionstyper, medmindre der allerede er dokumentation for, at patogenet er følsomt, eller der er meget stor sandsynlighed for, at amoxicillin er velegnet til behandling af det pågældende patogen (se pkt. 5.1). Dette skal især tages i betragtning, hvis det overvejes at behandle patienter med urinvejsinfektioner og svære øre-, næse- og halsinfektioner.

Krampeanfald

Krampeanfald kan forekomme hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos patienter, der får høje doser, eller hos patienter med prædisponerende faktorer (f.eks. krampeanfald, behandlet epilepsi eller meningeal sygdom i anamnesen) (se pkt. 4.8).

Nedsat nyrefunktion

Dosen bør justeres i henhold til graden af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Hudreaktioner

Indtræden af febrilt, generaliseret erythem med pustler i starten af behandlingen kan være et symptom på akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP, se pkt. 4.8). Denne reaktion kræver seponering af amoxicillin og udgør en kontraindikation for efterfølgende administration.

Amoxicillin bør undgås ved mistanke om infektiøs mononukleose, idet brug af amoxicillin i forbindelse med denne tilstand har været forbundet med indtræden af et morbilliformt udslæt.

Jarisch-Herxheimers reaktion

Der er set Jarisch-Herxheimers reaktion efter amoxicillinbehandling for borreliose (se pkt. 4.8). Reaktionen er et direkte resultat af amoxicillins baktericide virkning på spirokæten *Borrelia burgdorferi*, som er den bakterie, der forårsager borreliose. Patienterne bør beroliges med, at dette er en almindelig og oftest selvbegrænsende konsekvens af antibiotikabehandlingen for borreliose.

Overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer

Længerevarende brug kan undertiden resultere i overvækst af ikke-følsomme organismer.

Der er rapporteret om antibiotika-associeret colitis med næsten alle antibakterielle midler. Sværhedsgraden kan variere fra mild til livstruende (se pkt. 4.8). Det er derfor vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der oplever diarré under eller efter administration af et hvilket som helst antibiotikum. I tilfælde af antibiotika-associeret colitis bør amoxicillin seponeres med det samme, patienten tilses af en læge, og passende behandling iværksættes. Peristaltikhæmmende lægemidler er kontraindicerede i denne situation.

Længerevarende behandling

Ved længerevarende behandling anbefales det at kontrollere organsystemfunktionerne regelmæssigt, herunder nyre- og leverfunktionen og den hæmatopoietiske funktion. Der er rapporteret om øgede leverenzymer og ændringer i blodtællinger (se pkt. 4.8).

Antikoagulantia

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om forlænget protrombintid hos patienter i amoxicillinbehandling. Der bør udføres passende monitorering ved samtidig ordination af antikoagulantia. Det kan være nødvendigt at justere dosen af orale antikoagulantia for at opretholde det ønskede antikoagulationsniveau (se pkt. 4.5 og 4.8).

Krystalluri

Der er i meget sjældne tilfælde set krystalluri (herunder akut nyreskade) hos patienter med nedsat diurese, primært i forbindelse med parenteral behandling. I forbindelse med administration af høje doser amoxicillin bør der opretholdes tilstrækkelig væskeindtagelse og diurese for at reducere risikoen for amoxicillin-krystalluri. Hos patienter med blærekateter skal kateteret jævnligt kontrolleres for tilstopninger (se pkt. 4.8 og 4.9)

Indvirkning på diagnostiske analyser

Høje amoxicillinkoncentrationer i serum og urin påvirker sandsynligvis visse laboratorieanalyser. Falsk-positive resultater er almindelige ved brug af kemiske metoder på grund af den høje koncentration af amoxicillin i urinen.

Hvis urinen skal kontrolleres for glucose under behandling med amoxicillin, bør der anvendes en enzymatisk glucoseoxidasemetode.

Amoxicillin kan interferere med resultaterne af østriolanalyser hos gravide kvinder.

**Imaxi indeholder glucose, natrium og bensylalkohol**

Dette lægemiddel indeholder maltodextrin (glucose).

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 5 ml rekonstitueret suspension, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Benzylalkohol

Imaxi 50 mg/ml pulver til oral suspension indeholder 0,72 mikrogram benzylalkohol i hver 5 ml rekonstitueret suspension.

Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Intravenøs indgift af benzylalkohol er blevet forbundet med alvorlige bivirkninger og død hos nyfødte ("gasping syndrome"). Den mindste mængde benzylalkohol, hvor der kan forekomme toksicitet, er ikke kendt. Øget risiko som følge af akkumulering hos små børn.

Store mængder bør anvendes med forsigtighed og kun hvis nødvendigt, især hos personer med nedsat lever eller nedsat nyrefunktion på grund af risikoen for ophobning og toksicitet (metabolisk acidose).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Probenecid

Samtidig brug af probenecid anbefales ikke. Probenecid reducerer den renale tubulære sekretion af amoxicillin. Samtidig brug af probenecid kan resultere i øgede og længerevarende blodkoncentrationer af amoxicillin.

Allopurinol

Samtidig administration af allopurinol under behandling med amoxicillin kan øge risikoen for allergiske hudreaktioner.

Tetracycliner

Tetracycliner og andre bakteriostatiske lægemidler kan interferere med amoxicillins baktericide virkninger.

Orale antikoagulantia

Orale antikoagulantia og penicillin-antibiotika er blevet bredt anvendt i praksis, og der er ikke rapporteret om interaktioner. I litteraturen findes der dog tilfælde af øget international normaliseret ratio hos patienter i vedligeholdelsesbehandling med acenocoumarol eller warfarin, som fik ordineret en amoxicillin-kur. Hvis samtidig administration er nødvendig, bør protrombintiden eller den internationale normaliserede ratio monitoreres nøje ved iværksættelse og seponering af amoxicillin. Det kan desuden være nødvendigt at justere dosen af orale antikoagulantia (se pkt. 4.4 og 4.8).

Methotrexat

Penicilliner kan reducere udskillelsen af methotrexat med potentielt øget toksicitet til følge.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet. Begrænsede data vedrørende brug af amoxicillin hos gravide kvinder viser ingen øget risiko for medfødte misdannelser. Amoxicillin kan anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele opvejer de potentielle risici i forbindelse med behandling.

Amning

Amoxicillin udskilles i modermælken i små mængder med mulig risiko for sensibilisering. Som følge heraf er der risiko for diarré og svampeinfektion i slimhinderne hos det ammede barn, som kan gøre det nødvendigt at stoppe amningen. Amoxicillin bør kun ordineres til ammende kvinder efter nøje afvejning af fordele/risici.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende amoxicillins indvirkning på fertiliteten hos mennesker. I reproduktionsstudier med dyr blev der ikke set nogen indvirkning på fertiliteten.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan imidlertid forekomme bivirkninger (f.eks. allergiske reaktioner, svimmelhed, krampeanfald), som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

De hyppigst indberettede bivirkninger er diarré, kvalme og hududslæt.

De bivirkninger, der er blevet indberettet med amoxicillin i de kliniske studier og efter markedsføringen, er angivet nedenfor efter systemorganklasser i henhold til MedDRA.

Der er anvendt følgende terminologi til klassificering af forekomsten af bivirkninger.

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (≤ 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | |
| Meget sjælden | Mukokutan candidiasis |
| **Blod og lymfesystem** | |
| Meget sjælden | Reversibel leukopeni (inklusive svær neutropeni eller agranulocytose), reversibel trombocytopeni og hæmolytisk anæmi.  Forlænget blødningstid og protrombintid (se pkt. 4.4). |
| **Immunsystemet** | |
| Meget sjælden | Svære allergiske reaktioner, herunder angioneurotisk ødem, anafylaksi, serum-sygdom og overfølsomhedsvasculitis (se pkt. 4.4). |
| Ikke kendt | Jarisch-Herxheimers reaktion (se pkt. 4.4) |
| **Nervesystemet** | |
| Meget sjælden | Hyperkinesi, svimmelhed og krampeanfald (se pkt. 4.4). |
| Ikke kendt | Aseptisk meningitis |
| **Hjerte** | |
| Ikke kendt | Kounis-syndrom |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| *Data fra kliniske forsøg* |  |
| \*Almindelig | Diarré og opkastning |
| \*Ikke almindelig | Opkastning |
| *Data indhentet efter markedsføring* |  |
| Meget sjælden | Antibiotika-associeret colitis (inklusive pseudomembranøs colitis og hæmoragisk colitis, se pkt. 4.4).  Håret tunge  Overfladisk misfarvning af tænder# |
| Ikke kendt | Lægemiddelfremkaldt enterokolitis-syndrom |
| **Lever og galdeveje** | |
| Meget sjælden | Hepatitis og kolestatisk ikterus. Moderat stigning i ASATog/eller ALAT |
| **Hud og subkutane væv** | |
| *Data fra kliniske forsøg* |  |
| \*Almindelig | Hududslæt |
| \*Ikke almindelig | Urticaria og pruritus |
| *Data indhentet efter markedsføring* |  |
| Meget sjælden | Hudreaktioner såsom erythema multiforme, Stevens-Johnson's syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, bulløs og eksfoliativ dermatitis og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.4) og lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). |
| Ikke kendt | Lineær IgA-sygdom |
| **Nyrer og urinveje** | |
| Meget sjælden | Interstitiel nefritis  Krystalluri (herunder akut nyreskade) (se pkt. 4.4 og 4.9 Overdosering) |
| \* Forekomsten af disse bivirkninger er udledt af kliniske studier, hvor i alt cirka 6.000 voksne og pædiatriske patienter fik amoxicillin.  # Overfladisk misfarvning af tænderne er indberettet hos børn. God mundhygiejne kan være med til at forebygge misfarvning af tænderne, da misfarvningen som regel kan fjernes med børstning. | |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Tegn og symptomer på overdosering

Der kan ses gastrointestinale symptomer (såsom kvalme, opkastning og diarré) og forstyrrelser i væske- og elektrolytbalancen. Der er set amoxicillin-krystalluri, som i nogle tilfælde har ført til nyresvigt (se pkt. 4.4). Krampeanfald kan forekomme hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, der får høje doser (se pkt. 4.4 og 4.8).

Behandling af forgiftning

Gastrointestinale symptomer kan behandles symptomatisk med opmærksom på væske-/elektrolytbalancen.

Amoxicillin kan fjernes fra kredsløbet ved hjælp af hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Penicilliner med udvidet spektrum.

ATC-kode: J 01 CA 04.

Virkningsmekanisme

Amoxicillin er et semisyntetisk penicillin (betalactam-antibiotikum), som hæmmer ét eller flere af de enzymer (ofte kaldet penicillinbindende proteiner, PBP’er), der er involveret i biosyntesen af bakterielt peptidoglykan, som er en væsentlig strukturel komponent i bakteriernes cellevæg. Hæmningen af peptidoglykansyntesen fører til svækkelse af cellevæggen, hvilket normalt efterfølges af cellelyse og celledød.

Amoxicillin kan blive nedbrudt af betalactamaser, der er dannet af resistente bakterier, og virkningsspektret af amoxicillin alene omfatter derfor ikke organismer, der danner sådanne enzymer.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold

Tidsperioden med en amoxicillinkoncentration over den mindste hæmmende koncentration (T>MIC) vurderes at være den vigtigste, bestemmende faktor for amoxicillins virkning.

Resistensmekanisme

Resistens over for amoxicillin skyldes oftest følgende mekanismer:

* Inaktivering forårsaget af bakterielle betalactamaser.
* Ændringer i PBP’er, der reducerer det antibakterielle middels affinitet til målet.

Uigennemtrængelige bakterier eller efflukspumpemekanismer kan forårsage eller bidrage til bakterieresistens, især hos Gram-negative bakterier.

Grænseværdier

MIC-grænseværdierne for amoxicillin er angivet i henhold til European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) version 5.0.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organisme** | **MIC-grænseværdi (mg/l)** | |
|  | **Følsom <** | **Resistent >** |
| *Enterobacteriaceae2* | 81 | 8 |
| *Staphylococcus* spp. | Note 2 | Note2 |
| *Enterococcus* spp. | 4 | 8 |
| Streptokokgruppe A, B, C og G | Note4 | Note4 |
| *Streptococcus pneumonia* | Note5 | Note5 |
| *Haemophilus influenza* | 26 | 26 |
| *Moraxella catarrhalis* | Note7 | Note7 |
| *Streptococcus viridans* | ≤ 0,5 | > 2 |
| *Neisseria meningitides* | 0,125 | 1 |
| Gram-positive anaerober undtagen  *Clostridium difficile8* | 4 | 8 |
| Gram-negative anaerober8 | 0,5 | 2 |
| *Helicobacter Pylori* | 0,1259 | 0,1259 |
| *Pasteurella multocida* | 1 | 1 |
| Ikke-artsrelaterede grænseværdier10 | 2 | 8 |
| 1Enterobacteriaceae af vildtypen er kategoriseret som følsomme over for aminopenicilliner. Visse lande foretrækker at kategorisere vildtype-isolater af *E.coli* og *P.mirabilis* som intermediært følsomme. I så tilfælde anvendes MIC-grænseværdien S ≤ 0,5 mg/l.  2De fleste stafylokokker er penicillinasedannende og resistente over for amoxicillin. Methicillinresistente isolater er, med nogle få undtagelser, resistente over for alle betalactam-midler.  3Følsomheden over for amoxicillin kan udledes af ampicillin.  4Følsomheden over for penicilliner hos streptokokgruppe A, B, C og G er udledt af følsomheden over for benzylpenicillin.  5Grænseværdier vedrører kun non-meningitis-isolater. Oral amoxicillinbehandling for isolater, der er kategoriseret som intermediært følsomme over for ampicillin, bør undgås. Følsomheden er udledt af MIC-værdien for ampicillin.  6Grænseværdierne er baseret på intravenøs administration. Betalactamase-positive isolater bør rapporteres som resistente.  7Betalactamase-dannende isolater bør rapporteres som resistente.  8Følsomheden over for amoxicillin kan udledes af benzylpenicillin.  9Grænseværdierne er baseret på epidemiologiske skæringsværdier (ECOFF), der skelner mellem vildtype-isolater og isolater med reduceret følsomhed.  10De ikke-artsrelaterede grænseværdier er baseret på doser på mindst 0,5 g x 3 eller 4 doser daglig (1,5 til 2 g/dag). | | |

Forekomsten af resistens kan variere geografisk og med tiden for udvalgte arter, og der bør indhentes lokal information om resistens, især ved behandling af svære infektioner. Hvis den lokale forekomst af resistens er af et sådant omfang, at det kan være tvivlsomt, om lægemidlet er nyttigt til behandling, i det mindste for visse infektionstyper, bør der om nødvendigt søges ekspertvejledning.

|  |
| --- |
| **Mikroorganismers følsomhed over for amoxicillin *in vitro*** |
| **Arter, der normalt er følsomme** |
| Grampositive aerober  *Enterococcus faecalis*  Betahæmolytiske streptokokker (gruppe A, B, C og G)  *Listeria monocytogenes* |
| **Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem** |
| Gramnegative aerober  *Escherichia coli*  *Haemophilus influenzae*  *Helicobacter pylori*  *Proteus mirabilis*  *Salmonella* typhi  *Salmonella* paratyphi  *Pasteurella multocida* |
| Grampositive aerober  Koagulasenegative stafylokokker  *Staphylococcus aureus£*  *Streptococcus pneumoniae*  Streptokokker i viridans-gruppen |
| Grampositive anaerober  *Clostridium spp.* |
| Gramnegative anaerober  *Fusobacterium spp.* |
| Andre  *Borrelia burgdorferi* |
| **Naturligt resistente organismer***†* |
| Grampositive aerober  *Enterococcus faecium†* |
| Gramnegative aerober  *Acinetobacter* spp.  *Enterobacter* spp.  *Klebsiella* spp.  *Pseudomonas* spp. |
| Gramnegative anaerober  *Bacteroides* spp. (mange Bacteroides fragilis-stammer er resistente). |
| Andre:  *Chlamydia* spp.  *Mycoplasma* spp.  *Legionella* spp. |
| † Naturlig intermediær følsomhed i fravær af erhvervet resistensmekanisme.  £ Næsten alle *S.aureus* er resistente over for amoxicillin på grund af penicillinasedannelse. Derudover er alle methicillin-resistente stammer resistente over for amoxicillin. |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Amoxicillin dissocieres fuldstændigt i vandig opløsning ved fysiologisk pH. Det absorberes hurtigt og godt ved oral administration. Biotilgængeligheden af amoxicillin efter oral administration er cirka 70 %. Tiden til opnåelse af maksimal plasmakoncentration (Tmax) er cirka en time.

De farmakokinetiske resultater fra et studie, hvor der blev administreret en amoxicillindosis på 250 mg tre gange dagligt til grupper af fastende raske frivillige, er angivet nedenfor.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Cmax | Tmax\* | AUC (0-24t) | T½ |
| (µg/ml) | (t) | (µg.t/ml) | (t) |
| 3,3  ± 1,12 | 1,5 (1,0-2,0) | 26,7  ± 4,56 | 1,36  ± 0,56 |
| \*Median (interval) | | | |

I intervallet 250 mg til 3.000 mg er biotilgængeligheden lineær i forhold til dosis (målt som Cmax og AUC). Fødeindtagelse påvirker ikke absorptionen.

Amoxicillin kan fjernes ved hæmodialyse.

Fordeling

Cirka 18 % af total plasmaamoxicillin bindes til proteiner, og det tilsyneladende distributionsvolumen er cirka 0,3 til 0,4 l/kg.

Efter intravenøs administration er der fundet amoxicillin i galdeblære, abdominalvæv, hud, fedt, muskelvæv, synovial- og peritonealvæske, galde og pus. Amoxicillin fordeles ikke tilstrækkeligt i cerebrospinalvæsken.

I dyreforsøg var der ingen evidens for signifikant vævsretention af lægemiddelderiveret materiale. Amoxicillin kan, som de fleste penicilliner, påvises i modermælken (se pkt. 4.6).

Amoxicillin krydser placentabarrieren (se pkt. 4.6).

Biotransformation

Amoxicillin udskilles delvist i urinen som den inaktive penicillinsyre i mængder svarende til op til 10 til 25 % af den oprindelige dosis.

Elimination

Amoxicillin elimineres primært via nyrerne.

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for amoxicillin er cirka en time, og den gennemsnitlige totale clearance er cirka 25 l/time hos raske personer. Cirka 60 til 70 % af amoxicillin udskilles uomdannet i urinen i løbet af de første 6 timer efter administration af en enkelt dosis amoxicillin på 250 mg eller 500 mg. Amoxicillins udskillelsesgrad i urin over 24 timer var 50-85 % i diverse studier.

Samtidig brug af probenecid forsinker udskillelsen af amoxicillin (se pkt. 4.5).

Alder

Eliminationshalveringstiden for amoxicillin er den samme hos børn i alderen omkring 3 måneder til 2 år som hos ældre børn og voksne. Hos meget unge børn (herunder præmature nyfødte) bør administrationsintervallet ikke overstige to daglige indgivelser i den første uge efter fødslen på grund af den ufuldstændige modning af nyrerne. Da ældre patienter med større sandsynlighed har nedsat nyrefunktion, skal dosis vælges med omhu, og det kan være nyttigt at monitorere nyrefunktionen.

Køn

Køn har ingen betydelig indvirkning på amoxicillins farmakokinetik ved oral administration af amoxicillin hos raske mænd og kvinder.

Nedsat nyrefunktion

Den totale serumclearance af amoxicillin falder proportionelt med nyrefunktionsnedsættelse (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Dosering bør ske med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion, og leverfunktionen bør kontrolleres regelmæssigt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med amoxicillin.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Crospovidon type A

Silica

Xanthangummi

Silica, kolloid vandfri

Acesulfamkalium

Saccharinnatrium

Jordbæraroma (maltodextrin, triethylcitrat (E 1505), aromakomponenter, propylenglycol og benzylalkohol)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Pulver til oral suspension: 2 år.

Rekonstitueret suspension: 10 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

I salgspakning: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Efter rekonstitution: Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ravgul glasflaske med hvidt skruelåg af HDPE eller PP.

Enkeltpakninger med flasker à 60 ml, 75 ml, 80 ml, 100 ml, 120 ml og 125 ml, i kartonæsker, der også indeholder en 6 ml-doseringssprøjte af PE. Sprøjten har målestreger fra 0,5 ml til 6 ml.

Pakningsstørrelser

4,6 g pulver til 60 ml oral suspension.

5,8 g pulver til 75 ml oral suspension.

6,2 g pulver til 80 ml oral suspension.

7,7 g pulver til 100 ml oral suspension.

9,3 g pulver til 120 ml oral suspension.

9,7 g pulver til 125 ml oral suspension.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Vejledning i rekonstitution

Kontrollér, at hætteforseglingen er intakt inden brug.

Vend flasken på hovedet, og omryst den for at løsne pulveret.

Fyld flasken med vand i henhold til tabellen nedenfor.

Vend flasken på hovedet, og omryst den godt.

Omrystes godt inden hver brug.

Yderligere oplysninger om klargøring af den orale suspension fås på apoteket.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Styrke** | **Mængde vand, der skal tilsættes (ml)** | **Endelig mængde af rekonstitueret oral suspension (ml)** |
| **50 mg/ml** | 57 | 60 |
| 71 | 75 |
| 76 | 80 |
| 94 | 100 |
| 113 | 120 |
| 118 | 125 |

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

58991

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. februar 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. oktober 2023