

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amoxicillin/Clavulanic acid BB 875 mg/125 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 875 mg amoxicillin i form av amoxicillintrihydrat och 125 mg klavulansyra i form av kaliumklavulanat, utspätt.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit kapselformad filmdragerad tablett med "I 07"präglad på ena sidan.

Tablettens längd = $21,70 \pm 0,10$ mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Amoxicillin/Clavulanic acid BB är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

- Akut bakteriell sinuit (adekvat diagnostiserad)
- Akut otitis media
- Akuta exacerbationer av kronisk bronkit (adekvat diagnostiserad)
- Samhällsförvärvad pneumoni
- Cystit
- Pyelonefrit
- Hud- och mjukdelsinfektioner, särskilt cellulit, djurbett, allvarlig dental abscess med spridande cellulit
- Skelett- och ledinfektioner, särskilt osteomyelit

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doserna anges genomgående med innehållet av amoxicillin/klavulansyra, med undantag för när doserna för en individuell komponent anges.

Beakta följande vid val av dos av Amoxicillin/Clavulanic acid BB för att behandla en enskild infektion:

- Förväntade patogener och deras troliga känslighet mot antibakteriella medel (se avsnitt 4.4).
- Infektionens svårighetsgrad och placering.

- Patientens ålder, vikt och njurfunktion enligt nedan.

Användning av alternativa formuleringar av amoxicillin/klavulansyra (t.ex. de som har högre doser av amoxicillin och/eller olika proportioner av amoxicillin och klavulansyra) bör övervägas vid behov (se avsnitt 4.4 och 5.1).

För vuxna och barn ≥ 40 kg ger den här formuleringen av Amoxicillin/Clavulanic acid BB en total daglig dos på 1750 mg amoxicillin och 250 mg klavulansyra vid administrering två gånger dagligen och 2625 mg amoxicillin och 375 mg klavulansyra vid administrering tre gånger dagligen enligt rekommendation nedan. För barn < 40 kg ger den här formuleringen av Amoxicillin/Clavulanic acid BB en maximal daglig dos på 1000–2800 mg amoxicillin och 143–400 mg klavulansyra vid administrering enligt rekommendation nedan. Om det anses att en högre daglig dos av amoxicillin krävs, bör en annan formulering av amoxicillin/klavulansyra väljas för att undvika administrering av onödigt höga dagliga doser av klavulansyra (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Behandlingens varaktighet ska bestämmas utifrån patientens svar. Vissa infektioner (t.ex. osteomyelit) kräver längre behandlingsperioder. Behandlingen ska inte pågå längre än 14 dagar utan ny undersökning (se avsnitt 4.4 för mer information om förlängd behandling).

Vuxna och barn ≥ 40 kg

Rekommenderade doser:

- standarddos: (för alla indikationer) 875 mg/125 mg två gånger dagligen
- högre dos – (särskilt för infektioner som t.ex. otitis media, sinusit, nedre luftvägsinfektioner och urinvägsinfektioner): 875 mg/125 mg tre gånger dagligen

Barn < 40 kg

Barn kan behandlas med amoxicillin/klavulansyra filmdragerade tabletter, suspensioner eller dospåsar.

Rekommenderade doser:

- 25 mg/3,6 mg/kg/dag till 45 mg/6,4 mg/kg/dag, fördelat på två doser.
- upp till 70 mg/10 mg/kg/dag, fördelat på två doser kan övervägas för vissa infektioner (som t.ex. otitis media, sinusit och nedre luftvägsinfektioner).

Eftersom tabletterna inte kan delas, får barn som väger mindre än 25 kg inte behandlas med Amoxicillin/Clavulanic acid BB tabletter.

Tabellen nedan visar erhållen dos (mg/kg kroppsvikt) hos barn som väger 25 - 40 kg vid administrering av en 875 mg/125 mg tablett.

| Kroppsvikt [kg] | 40 | 35 | 30 | 25 | Rekommenderad engångsdos [mg/kg kroppsvikt] (se ovan) |
|---|------|------|------|------|---|
| Amoxicillin [mg/kg kroppsvikt] per engångsdos (1 filmdragerad tablett) | 21,9 | 25,0 | 29,2 | 35,0 | 12,5 – 22,5 (upp till 35) |
| Klavulansyra [mg/kg kroppsvikt] per engångsdos (1 filmdragerad tablett) | 3,1 | 3,6 | 4,2 | 5,0 | 1,8 – 3,2 (upp till 5) |

Barn som väger mindre än 25 kg bör helst behandlas med andra beredningsformer.

Inga kliniska data finns för formuleringar av amoxicillin/ klavulansyra 7:1 för doser som överstiger 45 mg/6,4 mg per kg per dag hos barn under 2 år.

Det finns inga kliniska data för formuleringar av amoxicillin/klavulansyra 7:1 för patienter under 2 månader. Ingen dosrekommendation kan således lämnas för den här populationen.

Äldre

Ingen dosjustering bedöms vara nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med kreatininclearance (CrCl) som överstiger 30 ml/min.

Hos patienter med kreatininclearance under 30 ml/min rekommenderas inte användning av amoxicillin/ klavulansyra -formuleringar med en amoxicillin–klavulansyrakvot på 7:1, eftersom inga rekommendationer om dosjusteringar är tillgängliga.

Nedsatt leverfunktion

Dosera med försiktighet och kontrollera leverfunktionen regelbundet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Administreringsätt

Amoxicillin/Clavulanic acid BB är avsett för oral användning.

Administreras tillsammans med måltid för att minimera potentiell gastrointestinal intolerans. Behandlingen kan starta parenteralt och fortsätta med en oral formulering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot något penicillin eller mot något hjälpämne (se avsnitt 4.6).

Anamnes på svår omedelbar överkänslighetsreaktion (t.ex. anafylaxi) mot andra betalaktamer (t.ex. cefalosporin, karbapenem eller monobaktam).

Anamnes på gulsot/nedsatt leverfunktion på grund amoxicillin/klavulansyra (se avsnitt 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Innan behandling med amoxicillin/klavulansyra sätts in ska tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, cefalosporiner eller andra betalaktamer noggrant kontrolleras (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Allvarliga och i några fall dödliga överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktoida och allvarliga kutana reaktioner) har rapporterats hos patienter som behandlas med penicillin. Överkänslighetsreaktioner kan även utvecklas till Kounis syndrom, en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt (se avsnitt 4.8). Sannolikheten för sådana reaktioner är högre hos individer med tidigare känd överkänslighet mot penicillin och hos atopiska individer. Om en allergisk reaktion inträffar måste behandlingen med amoxicillin/klavulansyra sättas ut och lämplig alternativ behandling sättas in

Läkemedelsutlöst enterokolit har rapporterats främst hos barn som får amoxicillin/klavulansyra (se avsnitt 4.8). Läkemedelsutlöst enterokolit är en allergisk reaktion med långdragna kräkningar som

främsta symtom (1-4 timmar efter administrering) i frånvaro av allergiska hud- eller luftvägssymtom. Ytterligare symtom kan vara buksmärter, diarré, hypotoni eller leukocytos med neutrofil. Det har förekommit allvarliga fall inklusive progression till chock.

Om en infektion visar sig bero på någon eller några amoxicillinkänsliga organismer bör man överväga att byta från amoxicillin/klavulansyra till amoxicillin i enlighet med officiella riktlinjer

Den här formuleringen av Amoxicillin/Clavulanic acid BB är inte lämplig att använda om det föreligger en stor risk att presumtiva patogener har nedsatt känslighet eller resistens mot betalaktamer som inte medieras av betalaktamaser som är känsliga för hämning av klavulansyra. Denna formulering bör inte användas för att behandla penicillinresistenta *S. pneumoniae*.

Krampanfall kan drabba patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som får höga doser (se avsnitt 4.8).

Amoxicillin/klavulansyra ska undvikas om infektiös mononukleos misstänks eftersom förekomst av ett morbilliformt utslag har förknippats med detta tillstånd efter användning av amoxicillin.

Samtidig användning av allopurinol vid behandling med amoxicillin kan öka sannolikheten för allergiska hudreaktioner

Långvarig användning kan ibland leda till överväxt av icke-känsliga organismer.

Uppkomst av generaliserat erytem med feber och pustler i början av behandlingen kan vara ett symtom på akut generaliserad exantemisk pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.8). Denna reaktion kräver att behandlingen med Amoxicillin/Clavulanic acid BB avbryts och kontraindicerar senare administrering av amoxicillin.

Amoxicillin/klavulansyra ska användas med försiktighet hos patienter med tecken på nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.8).

Hepatiska händelser har rapporterats främst hos män och äldre patienter och kan förknippas med långvarig behandling. Dessa händelser har i mycket sällsynta fall rapporterats hos barn. Hos alla populationer inträffar tecken och symtom vanligtvis under eller kort efter behandlingen, men kan i vissa fall visa sig först flera veckor efter att behandlingen har avslutats. Dessa är vanligtvis reversibla. Hepatiska händelser kan vara svåra och i extremt sällsynta fall har dödsfall rapporterats. Dessa har nästan alltid inträffat hos patienter med allvarlig bakomliggande sjukdom eller patienter som samtidigt tar läkemedel som har potential för hepatiska effekter (se avsnitt 4.8).

Antibiotikautlöst kolit har rapporterats med nästan alla antibakteriella preparat, inklusive amoxicillin, och svårighetsgraden kan variera från lätt till livshotande (se avsnitt 4.8). Därför är det viktigt att överväga den diagnosen hos patienter som uppvisar diarré under eller efter administrering av alla antibiotika. Om antibiotikautlöst kolit inträffar bör behandlingen med amoxicillin/klavulansyra omedelbart avbrytas, läkare kontaktas och lämplig behandling påbörjas. Antiperistaltiska läkemedel är kontraindicerade i detta fall.

Regelbunden bedömning av organsystemfunktioner, t.ex. njurfunktion, leverfunktion och hematopoetisk funktion rekommenderas vid långvarig behandling.

Förlängning av protrombintiden har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som fått amoxicillin/klavulansyra. Lämplig kontroll bör ske när antikoagulantia ordineras samtidigt. Justeringar av dosen orala antikoagulantia kan vara nödvändiga för att bibehålla önskad antikoagulation (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen justeras enligt graden av nedsättning (se avsnitt 4.2).

Kristalluri (inklusive akut njurskada) har i mycket sällsynta fall observerats hos patienter med minskad urinutsöndring, främst vid parenteral behandling. Under administrering av höga doser amoxicillin rekommenderas att adekvat vätskeintag och urinutsöndring upprätthålls för att minska risken för kristalluri. Kontrollera med jämna mellanrum att katetern inte blockeras hos patienter med urinkateter (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Vid kontroll av förekomst av glukos i urin vid behandling med amoxicillin ska alltid enzymatiska glukosoxidasmetoder användas eftersom falska positiva resultat kan förekomma med icke-enzymatiska metoder.

Förekomsten av klavulansyra i Amoxicillin/Clavulanic acid BB kan leda till en icke-specifik bindning av IgG och albumin av de röda blodkropparnas membran, vilket leder till ett falskt positivt Coombs test. Det finns rapporter om positiva testresultat med Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test hos patienter som fått amoxicillin/klavulansyra som därefter befanns vara fria från *Aspergillus*-infektion. Korsreaktioner med polysackarider och polyfuranoser som inte härrör från *Aspergillus* har rapporterats med Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test. Således ska positiva testresultat hos patienter som får amoxicillin/klavulansyra tolkas med försiktighet och bekräftas med andra diagnosmetoder.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Orala antikoagulantia

Orala antikoagulantia och antibiotika i form av penicillin har använts i stor omfattning utan rapporter om interaktion. I litteraturen finns det dock fall av ökad INR (international normalised ratio) hos patienter som står på acenokumarol eller warfarin och som fått en kur amoxicillin. Om samtidig administrering är nödvändig, ska protrombintid eller INR kontrolleras noggrant med tillägg eller utsättande av amoxicillin. Dessutom kan det vara nödvändigt att justera dosen orala antikoagulantia (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Metotrexat

Penicillin kan minska utsöndringen av metotrexat och leda till en potentiell ökning av toxicitet.

Probenecid

Samtidig användning av probenecid rekommenderas inte. Probenecid minskar den renala tubulära sekretionen av amoxicillin. Samtidig användning av probenecid kan leda till ökade och förlängda blodnivåer av amoxicillin men inte av klavulansyra.

Mykofenolatmofetil

Hos patienter som får mykofenolatmofetil, har en reduktion i pre-dos koncentration av den aktiva metaboliten mykofenolsyra (MPA) på ungefär 50 % rapporterats efter behandling med oralt amoxicillin plus klavulansyra. Förändringen av pre-dosnivån kanske inte representerar förändringar i den totala MPA-exponeringen på ett korrekt sätt. Därför bör en förändring av dosen av mykofenolatmofetil normalt inte vara nödvändig i frånvaro av kliniska tecken på transplantatdysfunktion. Emellertid krävs noggrann klinisk övervakning vid kombinationen och kort efter antibiotikabehandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet:

Amoxicillin/klavulanat kalium vid orala doser på upp till 1 200 mg/kg per dag visade sig inte ha någon effekt på fertiliteten hos råttor som doserats med en formulering med amoxicillin-klavulanat på 2:1. Effekten på fertiliteten hos människa är okänd.

Graviditet

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Begränsade data om användning av amoxicillin/klavulansyra under graviditet hos människor tyder inte på någon ökad risk för medfödda missbildningar. En studie på kvinnor med fosterhinneruptur rapporterade att profylaktisk behandling med amoxicillin/klavulansyra kan förknippas med en ökad risk för nekrotiserande enterokolit hos nyfödda barn. Användning under graviditet bör undvikas, om inte läkaren anser att det är nödvändigt.

Amning

Båda ämnena utsöndras i bröstmjolk (det saknas kunskap om effekterna av klavulansyra på det ammade barnet). Därför är diarré och svampinfektioner i slemhinnor möjliga hos det ammade barnet, så att amningen kanske måste avbrytas. Möjligheten till sensibilisering bör beaktas. Amoxicillin/klavulansyra ska endast användas under amning efter nytta-riskbedömning av läkaren.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Biverkningar kan dock förekomma (t.ex. allergiska reaktioner, yrsel, krampanfall) som kan påverka förmågan att köra bil och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är diarré, illamående och kräkningar.

Biverkningar som härrör från kliniska studier och uppföljning efter godkännandet för försäljning av Amoxicillin/Clavulanic acid BB anges nedan, sorterade enligt MedDRA:s organsystemklassificering.

Följande terminologi har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

| <u>Infektioner och infestationer</u> | |
|--|---------------------|
| Mukokutan candidiasis | Vanliga |
| Överväxt av icke-känsliga organismer | Ingen känd frekvens |
| <u>Blodet och lymfsystemet:</u> | |
| Reversibel leukopeni (inklusive neutropeni) | Sällsynta |
| Trombocytopeni | Sällsynta |
| Reversibel agranulocytos | Ingen känd frekvens |
| Hemolytisk anemi | Ingen känd frekvens |
| Förlängd blödnings- och protrombintid ¹ | Ingen känd frekvens |

| <u>Immunsystemet⁸</u> | |
|---|---------------------|
| Angioneurotiskt ödem | Ingen känd frekvens |
| Anafylaxi | Ingen känd frekvens |
| Syndrom liknande serumsjuka | Ingen känd frekvens |
| Överkänslighetvaskulit | Ingen känd frekvens |
| <u>Centrala och perifera nervsystemet</u> | |
| Yrsel | Mindre vanliga |
| Huvudvärk | Mindre vanliga |
| Reversibel hyperaktivitet | Ingen känd frekvens |
| Krampanfall ¹ | Ingen känd frekvens |
| Aseptisk meningit | Ingen känd frekvens |
| <u>Magtarmkanalen</u> | |
| Diarré | Mycket vanliga |
| Illamående ² | Vanliga |
| Kräkningar | Vanliga |
| Matsmältningsbesvär | Mindre vanliga |
| Antibiotikautlöst kolit ³ | Ingen känd frekvens |
| Svart hårig tunga | Ingen känd frekvens |
| Läkemedelsutlöst enterokolit | Ingen känd frekvens |
| Akut pankreatit | Ingen känd frekvens |
| <u>Lever och gallvägar</u> | |
| Ökningar av ASAT och/eller ALAT ⁴ | Mindre vanliga |
| Hepatit ⁵ | Ingen känd frekvens |
| Kolestatisk gulsot ⁵ | Ingen känd frekvens |
| <u>Hjärtsjukdomar</u> | |
| Kounis syndrom | Ingen känd frekvens |
| <u>Hud och subkutan vävnad⁶</u> | |
| Hudutslag | Mindre vanliga |
| Pruritus | Mindre vanliga |
| Urtikaria | Mindre vanliga |
| Erytema multiforme | Sällsynta |
| Stevens-Johnsons syndrom | Ingen känd frekvens |
| Toxisk epidermal nekrolys | Ingen känd frekvens |
| Bullös exfoliativ dermatit | Ingen känd frekvens |
| Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) ¹ | Ingen känd frekvens |
| Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) | Ingen känd frekvens |

| | |
|--|---------------------|
| Symmetriskt läkemedelsrelaterat intertriginöst och flexuralt exantem (SDRIFE) (babiansyndrom) | Ingen känd frekvens |
| Linjär IgA-sjukdom | Ingen känd frekvens |
| <u>Njurar och urinvägar</u> | |
| Interstitiell nefrit | Ingen känd frekvens |
| Kristalluri ⁷ (inklusive akut njurskada) | Ingen känd frekvens |
| ¹ Se avsnitt 4.4. ² Illamående förknippas oftare med höga orala doser. Om gastrointestinala reaktioner är påtagliga kan de reduceras genom att Amoxicillin/Clavulanic acid BB tas i samband med måltid. ³ Inklusive pseudomembranös kolit och blödande kolit (se avsnitt 4.4) ⁴ En måttlig ökning av ASAT och/eller ALAT har noterats hos patienter behandlade med betalaktamantibiotika, men signifikansen av dessa resultat är okänd. ⁵ Dessa händelser har noterats med andra penicilliner och cefalosporiner (se avsnitt 4.4). ⁶ Om några hudöverkänslighetsreaktioner inträffar ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.4). ⁷ Se avsnitt 4.9 ⁸ Se avsnitt 4.3 och 4.4 | |

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken på överdos

Gastrointestinala symtom och störningar av vätske- och elektrolytbalansen kan vara påtagliga. Kristalluri förorsakad av amoxicillin, som i vissa fall leder till njursvikt, har observerats (se avsnitt 4.4).

Krampanfall kan förekomma hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter som får höga doser.

Fällning av amoxicillin har rapporterats i blåskatetrar, i huvudsak efter intravenös administrering av höga doser. Regelbundna kontroller av att katetern är öppen ska göras (se avsnitt 4.4).

Behandling av intoxikation

Gastrointestinala symtom kan behandlas symtomatiskt, med kontroll av vatten-/elektrolytbalansen.

Amoxicillin/klavulansyra kan tas bort från cirkulationen med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kombinationer av penicilliner, inklusive kombinationer med betalaktamashämmare, ATC-kod: J01CR02.

Verkningsmekanism

Amoxicillin är ett semisyntetiskt penicillin (betalaktamantibiotikum) som hämmar en eller flera enzymer (kallas ofta penicillinbindande proteiner, PBP) i biosyntesen av bakteriell peptidoglykan, som är en viktig strukturell komponent i den bakteriella cellväggen. Hämmning av peptidoglykansyntesen leder till en försvagning av cellväggen, som vanligtvis följs av cellys och celdöd.

Amoxicillin är känsligt för degradering av betalaktamaser producerade av resistenta bakterier och därför inkluderar amoxicillins verkningspektrum ensamt inte organismer som producerar dessa enzymer.

Klavulansyra är en betalaktam som strukturellt liknar penicilliner. Det inaktiverar vissa betalaktamasenzymer och förhindrar således inaktivering av amoxicillin. Klavulansyra ensamt har ingen kliniskt användbar antibakteriell effekt.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

Den tid som överstiger minsta hämmande koncentration ($T > MIC$) anses vara den huvudsakliga determinanten för effekt av amoxicillin.

Resistensmekanism

De två huvudsakliga resistensmekanismerna för amoxicillin/klavulansyra är:

- Inaktivering orsakad av de bakteriella betalaktamaser som inte själva hämmas av klavulansyra, t.ex. klass B, C och D
- Förändring av penicillinbindande proteiner, vilka minskar det antibakteriella medlets affinitet för målet.

Impermeabilitet för bakterier eller effluxpumpmekanismer kan orsaka eller bidra till bakterieresistens, särskilt för gramnegativa bakterier.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)* för amoxicillin/klavulansyra och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Resistensprevalensen kan variera geografiskt och över tiden för valda arter, och lokal information om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Expertråd ska sökas vid behov när den lokala resistensprevalensen är sådan att användningen av läkemedlet vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

| <u>Vanliga känsliga arter</u> |
|---|
| <u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> |
| <i>Enterococcus faecalis</i> |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänsliga)† |
| <i>Koagulasnegativa stafylokocker</i> (meticillinkänsliga) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> och andra betahemolytiska streptokocker |
| <i>Streptococcus viridans</i> -grupp |
| <u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> |
| <i>Capnocytophaga</i> spp. |
| <i>Eikenella corrodens</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ² |

Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Anaeroba mikroorganismer
Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

Aeroba grampositiva mikroorganismer
Enterococcus faecium §

Aeroba gramnegativa mikroorganismer
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Organismer med inneboende resistens

Aeroba gramnegativa mikroorganismer
Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Andra mikroorganismer
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av förvärvad resistensmekanism.

£ Alla meticillinresistanta stafylokocker är resistenta mot amoxicillin/klavulansyra.

¹ *Streptococcus pneumoniae* som är resistent mot penicillin bör inte behandlas med denna formulering av amoxicillin/klavulansyra (se avsnitt 4.2 och 4.4).

² Stammar med minskad känslighet har rapporterats i vissa EU-länder med en frekvens högre än 10 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Amoxicillin och klavulansyra sönderdelas helt i vattenlösningar vid fysiologiskt pH. Båda komponenterna absorberas snabbt och väl vid oral administrering. Efter oral administrering är biotillgängligheten för amoxicillin och klavulansyra cirka 70 %. Plasmaprofilerna för båda komponenterna är likartade och tiden till maximal plasmakoncentration (T_{max}) för båda är cirka en timme.

De farmakokinetiska resultaten för en studie i vilken amoxicillin/klavulansyra (875 mg/125 mg tabletter två gånger dagligen) administrerades i fastande tillstånd till en grupp friska frivilliga visas nedan.

| Genomsnittliga (\pm SD) farmakokinetiska parametrar | | | | | |
|--|----------|--------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------|
| Administrerade aktiva substanser | Dos (mg) | C _{max} (μ g/ml) | T _{max} * (h) | AUC (0-24h) (μ g•h/ml) | T 1/2 (h) |
| Amoxicillin | | | | | |
| AMX/CA 875/125 mg | 875 | 11,64 \pm 2,78 | 1,5 (1,0-2,5) | 53,52 \pm 12,31 | 1,19 \pm 0,21 |
| Klavulansyra | | | | | |
| AMX/CA 875 mg/125 mg | 125 | 2,18 \pm 0,99 | 1,25 (1,0-2,0) | 10,16 \pm 3,04 | 0,96 \pm 0,12 |
| AMX – amoxicillin, CA – klavulansyra * Median (intervall) | | | | | |

De serumkoncentrationer av amoxicillin och klavulansyra som uppnåddes med amoxicillin/klavulansyra liknar de koncentrationer som produceras vid oral administrering av ekvivalenta doser av amoxicillin eller klavulansyra ensamt

Distribution

Cirka 25 % av total klavulansyra i plasma och 18 % av total amoxicillin i plasma är bundet till protein. Den apparenta distributionsvolymen är cirka 0,3–0,4 l/kg för amoxicillin och cirka 0,2 l/kg för klavulansyra.

Efter intravenös administrering har både amoxicillin och klavulansyra konstaterats i gallblåsa, bukvävnad, hud-, fett- och muskelvävnader, synovial- och peritonealvätska, galla och var. Amoxicillin distribueras inte i tillräcklig mängd till cerebrospinalvätskan.

Djurstudier visar inga tecken på signifikant vävnadsretention av läkemedelsderivat material för någon komponent. Amoxicillin, i likhet med de flesta penicilliner, kan påvisas i bröstmjölk. Spår mängder av klavulansyra kan också påvisas i bröstmjölk (se avsnitt 4.6)

Båda amoxicillin och klavulansyra har visat sig passera placentabarriären (se avsnitt 4.6).

Biotransformation

Amoxicillin utsöndras delvis i urinen som den inaktiva penicillinsyran i mängder motsvarande upp till 10–25 % av den initiala dosen. Klavulansyra metaboliseras i hög grad hos människa och elimineras i urin och faeces och som koldioxid i utandningsluft.

Eliminering

Den huvudsakliga elimineringsvägen för amoxicillin är via njurarna, medan det för klavulansyra sker genom både renala och icke-renala mekanismer.

Amoxicillin/klavulansyra har en genomsnittlig elimineringshalveringstid på cirka en timme och en genomsnittlig total clearance på cirka 25 l/timme hos friska personer. Cirka 60–70 % av amoxicillin och cirka 40–65 % av klavulansyra utsöndras oförändrat i urin under de första 6 timmarna efter administrering av en enkel dos Amoxicillin/Clavulanic acid BB 250 mg/125 mg eller 500 mg/125 mg tabletter. Olika studier har visat att urinutsöndringen är 50–85 % för amoxicillin och 27–60 % för klavulansyra under en 24-timmarsperiod. När det gäller klavulansyra utsöndras den största mängden läkemedel under de första två timmarna efter administrering.

Samtidig användning av probenecid fördröjer utsöndringen av amoxicillin men inte njurutsöndring av klavulansyra (se avsnitt 4.5).

Ålder

Elimineringshalveringstiden för amoxicillin är likartad för barn runt 3 månader till 2 år jämfört med äldre barn och vuxna. För mycket små barn (inklusive prematura nyfödda) ska administreringsintervallet inte överstiga administrering två gånger om dagen under den första veckan, på grund av omognad vad gäller den renala elimineringsvägen. Eftersom det är mer troligt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion ska försiktighet iaktas vid val av dos, och det kan vara bra att övervaka njurfunktion.

Kön

Efter oral administrering av amoxicillin/klavulansyra till friska män och kvinnor har kön ingen signifikant betydelse på farmakokinetiken, varken för amoxicillin eller klavulansyra.

Nedsatt njurfunktion

Total serumclearance för amoxicillin/klavulansyra minskar proportionellt med nedsatt njurfunktion. Minskningen av läkemedelsclearance var mer uttalad för amoxicillin än för klavulansyra, eftersom en större andel amoxicillin utsöndras via njurarna. Doseringen vid nedsatt njurfunktion måste således förebygga olämplig ackumulering av amoxicillin samtidigt som adekvata nivåer av klavulansyra bibehålls (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion ska doseras med försiktighet och leverfunktionen kontrolleras regelbundet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Toxicitetsstudier med upprepad dosering utförd på hundar med amoxicillin/klavulansyra visar gastrisk irritation och kräkningar samt missfärgad tunga.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med Amoxicillin/Clavulanic acid BB eller dess komponenter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Natriumstärkelseglykolat typ A
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b).

Filmdragering

Titandioxid (E171)
Hypromellos (E464)
Propylenglykol (E1520)
Talk (E553b)
Etylcellulosa

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen eftersom läkemedlet är ljuskänsligt och fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu-Alu blisterförpackningar med 4/5/6/7/8/10/12/14/15/16/20/21/24/25/30/35/40/50/100/500 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Brown & Burk IR Limited
22 Northumberland Road,
Ballsbridge, Dublin 4,
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

47825

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-06-27/2013-03-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-09