

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan 500 mg/125 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller amoxicillintrihydrat motsvarande 500 mg amoxicillin och kaliumklavulanat motsvarande 125 mg klavulansyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vita till benvita, ovala filmdragerade tabletter med brytskåra i mitten, märkta med A/C. Tablettstorleken är cirka 20 x 9,5 mm.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan är indicerat för behandling av nedanstående infektioner hos vuxna och barn (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1):

- Akut bakteriell sinusit (adekvat diagnostiserad)
- Akut otitis media
- Akuta exacerbationer av kronisk bronkit (adekvat diagnostiserad)
- Samhällsförvärvad pneumoni
- Cystit
- Pyelonefrit
- Hud- och mjukdelinfektioner, särskilt cellulit, djurbett och 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 Bioglan för att behandla en särskild 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. sådana 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  $\geq 40$  kg ger den här formuleringen av Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan en total daglig dos på 1 500 mg amoxicillin/375 mg klavulansyra vid administrering enligt rekommendationen nedan. För barn  $< 40$  kg ger den här formuleringen av Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan en maximal daglig dos på 2 400 mg amoxicillin/600 mg klavulansyra vid administrering enligt rekommendationen nedan. Om en högre daglig dos av amoxicillin krävs, bör en annan formulering av Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan 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 förnyad undersökning (se avsnitt 4.4 för mer information om förlängd behandling).

#### Vuxna och barn $\geq 40$ kg

En dos på 500 mg/125 mg 3 gånger per dag.

#### Barn $< 40$ kg

20 mg/5 mg/kg/dag till 60 mg/15 mg/kg/dag fördelat på tre doser

Barn kan behandlas med amoxicillin/klavulansyra i form av tablett, suspension eller pediatrika dospåsar.

Eftersom tablettarna inte kan delas får barn som väger mindre än 25 kg inte behandlas med Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan tablett.

Tabellen nedan visar erhållen dos (mg/kg kroppsvikt) hos barn som väger 25 kg till 40 kg vid administrering av en 500 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)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67-20
Klavulansyra [mg/kg kroppsvikt] per engångsdos (1 filmdragerad tablett)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67-5

Barn som är 6 år eller yngre eller väger mindre än 25 kg bör företrädesvis behandlas med amoxicillin/klavulansyra-suspension eller pediatrika dospåsar.

Inga kliniska data finns tillgängliga om doser med formuleringar av amoxicillin/klavulansyra 4:1 som överstiger 40 mg/10 mg/kg per dag hos barn under 2 år.

#### Äldre

Ingen dosjustering bedöms vara nödvändig

#### Nedsatt njurfunktion

Dosjusteringar är baserade på maximala rekommenderade doser av amoxicillin.  
Ingen dosjustering krävs hos patienter med kreatininclearance (CrCl) som överstiger 30 ml/min.

*Vuxna och barn ≥ 40 kg*

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg 2 gånger dagligen.
CrCl < 10 ml /min	500 mg/125 mg 1 gång dagligen.
Hemodialys	500 mg/125 mg varje dygn, plus 500 mg/125 mg under dialys som ska upprepas i slutet av dialysen (eftersom serumkoncentrationerna av både amoxicillin och klavulansyra är minskade).

*Barn < 40 kg*

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg två gånger dagligen (maximalt 500 mg/125 mg två gånger dagligen).
CrCl < 10 ml /min	15 mg/3,75 mg/kg som en enkel daglig dos (maximalt 500 mg/125 mg).
Hemodialys	15 mg/3,75 mg/kg en gång dagligen. Före hemodialys 15 mg/3,75 mg/kg. 15 mg/3,75 mg per kg ska administreras efter hemodialys för att återställa cirkulerande läkemedelsnivåer.

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringsätt

Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan är avsett för oral användning.

Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan bör administreras tillsammans med måltid för att minimera potentiell gastrointestinal intolerans.

Behandlingen kan påbörjas parenteralt enligt produktresumén för IV-formulering och fortsättas med en oral beredning.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot något penicillin, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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 kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktoida och allvarliga kutana reaktioner) har rapporterats hos patienter som står på penicillinbehandling. Överkänslighetsreaktioner kan även utvecklas till Kounis syndrom, en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt (se avsnitt 4.8). Det är mer sannolikt att dessa reaktioner inträffar hos personer med en anamnes på överkänslighet mot penicillin och hos atopiska personer. Om en allergisk reaktion inträffar måste behandlingen med amoxicillin/klavulansyra sättas ut och lämplig alternativ behandling sättas in.

Om en infektion visar sig bero på någon eller några amoxicillinkänsliga organismer bör byte övervägas från amoxicillin/klavulansyra till amoxicillin i enlighet med officiella riktlinjer.

Den här formuleringen av Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan är inte lämplig att använda om det föreligger en stor risk att presumtiva patogener är resistenta mot betalaktamer som inte medieras av betalaktamaser känsliga för hämning av klavulansyra. Denna formulering bör inte användas för att behandla penicillinresistent *S. pneumoniae*.

Krampanfall kan inträffa hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos 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 symptom på akut generaliserad exantemisk pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.8). Denna reaktion kräver att behandlingen med Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan 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 symptom 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 hos patienter som samtidigt tar läkemedel som kan ha hepatiska effekter (se avsnitt 4.8).

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

Läkemedelsutlöst enterokolit (DIES) har rapporterats främst hos barn som får amoxicillin/klavulansyra (se avsnitt 4.8). DIES är en allergisk reaktion med långdragna kräkningar som främsta symptom (1-4 timmar efter intag) i frånvaro av allergiska hud- eller luftvägssymtom. Ytterligare symptom kan vara buksmärter, diarré, hypotoni eller leukocytos med neutrofil. Det har förekommit allvarliga fall inklusive progression till chock.

Regelbunden bedömning av organsystemfunktioner inkluderande njurfunktion, leverfunktion och hematopoietisk funktion rekommenderas vid långvarig behandling.

Förlängning av protrombintiden har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som fått amoxicillin/klavulansyra. Lämpliga kontroller bör utföras när antikoagulantia ordinerar samtidigt. Dosjusteringar av 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).

Hos patienter med nedsatt urinutsöndring har kristalluri (inklusive akut njurskada) observerats i mycket sällsynta fall, till övervägande del vid parenteral behandling. Under administrering av höga doser av amoxicillin bör ett adekvat vätskeintag och en adekvat urinutsöndring bibehållas för att minska risken för kristalluri förorsakad av amoxicillin. Regelbundna kontroller av att katetern är öppen ska göras hos patienter med blåskateter (se avsnitt 4.8 och 4.9).

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

Förekomsten av klavulansyra i Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan 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. Därför ska positiva testresultat hos patienter som får amoxicillin/klavulansyra tolkas med försiktighet och bekräftas med andra diagnosmetoder.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### Orala antikoagulantia

Orala antikoagulantia och penicillin har använts i stor omfattning i praktiken utan rapporter om interaktion. I litteraturen finns 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 utsättning av amoxicillin. Dessutom kan det vara nödvändigt att justera dosen av orala antikoagulantia (se avsnitt 4.4 och 4.8).

##### Metotrexat

Penicillin kan minska utsöndringen av metotrexat, vilket kan leda till ökad toxicitet.

##### Probenecid

Samtidig användning av probenecid rekommenderas inte. Probenecid minskar den 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 predos-koncentration av den aktiva metaboliten mykofenolsyra (MPA) på ungefär 50 % rapporterats efter behandling med oralt amoxicillin plus klavulansyra. Förändringen i predos-nivå representerar inte nödvändigtvis förändringarna i den totala exponeringen av MPA. En justering av mykofenolatmofetil-dosen bör därför normalt inte vara nödvändig i frånvaro av kliniska tecken på transplantatdysfunktion. Noggrann klinisk övervakning krävs dock vid kombinationen och kort efter antibiotikabehandling

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### 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 ökad risk för medfödda missbildningar. En studie på kvinnor med prematur fosterhinneruptur rapporterade att profylaktisk behandling med amoxicillin/klavulansyra kan förknippas med en ökad risk för nekrotiserande enterokolit hos nyfödda barn. Användning ska undvikas under graviditet om inte läkaren anser att den är nödvändig.

### Amning

Båda substanserna utsöndras i bröstmjölks (kunskap saknas om effekterna av klavulansyra på det ammade barnet). Därför är diarré och svampinfektioner i slemhinnor möjliga symtom hos det ammade barnet, vilket kan medföra att amningen måste avbrytas. Risken för sensibilisering bör beaktas.

Amoxicillin/klavulansyra ska endast användas under amning efter ansvarig läkares nytta-riskbedömning.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

## 4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är diarré, illamående och kräkningar.

Biverkningar från kliniska studier och uppföljning efter godkännandet för försäljning av amoxicillin/klavulansyra anges nedan, sorterade enligt MedDRA:s organklassificering.

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

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 <sup>1</sup>	Ingen känd frekvens
<u>Immunsystemet<sup>10</sup></u>	
Angioneurotiskt ödem	Ingen känd frekvens

Anafylaxi	Ingen känd frekvens
Syndrom liknande serumsjuka	Ingen känd frekvens
Överkänslighetsvaskulit	Ingen känd frekvens
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	
Yrsel	Mindre vanliga
Huvudvärk	Mindre vanliga
Reversibel hyperaktivitet	Ingen känd frekvens
Krampanfall <sup>2</sup>	Ingen känd frekvens
Aseptisk meningit	Ingen känd frekvens
<u>Hjärta</u>	
Kounis syndrom	Ingen känd frekvens
<u>Magtarmkanalen</u>	
Diarré	Mycket vanliga
Illamående <sup>3</sup>	Vanliga
Kräkningar	Vanliga
Matsmältningsbesvär	Mindre vanliga
Antibiotikautlöst kolit <sup>4</sup>	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 <sup>5</sup>	Mindre vanliga
Hepatit <sup>6</sup>	Ingen känd frekvens
Kolestatisk gulsot <sup>6</sup>	Ingen känd frekvens
<u>Hud och subkutan vävnad<sup>7</sup></u>	
Hudutslag	Mindre vanliga
Pruritus	Mindre vanliga
Urtikaria	Mindre vanliga
Erythema multiforme	Sällsynta
Stevens-Johnsons syndrom	Ingen känd frekvens
Toxisk epidermal nekrolys	Ingen känd frekvens
Bullös exfoliativ dermatit	Ingen känd frekvens
Akut generaliserad exantematös pustules (AGEP) <sup>9</sup>	Ingen känd frekvens
Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	Ingen känd frekvens
Linjär IgA-sjukdom	Ingen känd frekvens
<u>Njur- och urinvägar</u>	
Interstitiell nefrit	Ingen känd frekvens
Kristalluri (inklusive akut njurskada) <sup>8</sup>	Ingen känd frekvens

- <sup>1</sup> Se avsnitt 4.4.
- <sup>2</sup> Se avsnitt 4.4.
- <sup>3</sup> Illamående förknippas oftare med höga orala doser. Om gastrointestinala reaktioner är påtagliga kan de reduceras genom att amoxicillin/klavulansyra tas i samband med måltid.
- <sup>4</sup> Inklusivt pseudomembranös kolit och blödande kolit (se avsnitt 4.4).
- <sup>5</sup> En måttlig ökning av ASAT och/eller ALAT har noterats hos patienter behandlade med betalaktamantibiotika, men signifikansen av dessa observationer är okänd.
- <sup>6</sup> Dessa händelser har noterats med andra penicilliner och cefalosporiner (se avsnitt 4.4).
- <sup>7</sup> Om hudöverkänslighetsreaktioner inträffar ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.4).
- <sup>8</sup> Se avsnitt 4.9.
- <sup>9</sup> Se avsnitt 4.4.
- <sup>10</sup> Se avsnitt 4.3 and 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 via det nationella rapporteringssystemet (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://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: Kombination av penicilliner, inkl. kombinationer med betalaktamashämmare, ATC-kod: J01CR02.

## Verkningsmekanism

Amoxicillin är ett semisyntetiskt penicillin (betalaktamantibiotikum) som hämmar en eller flera enzymer (ofta kallade 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 celllys och celledöd.

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 förhållande

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, inklusive 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

MIC-brytpunkter för amoxicillin/klavulansyra är de som anges av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Organism	Brytpunkter för känslighet ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Känslig	Intermediär	Resistent
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$
Koagulasnegativa stafylokocker <sup>2</sup>	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$

<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobakterier <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Gramnegativa anaeroba <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Grampositiva anaeroba <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Icke artrelaterade brytpunkter <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8

<sup>1</sup> Rapporterade värden avser amoxicillinkoncentrationer. I syfte att testa känslighet är koncentrationen av klavulansyra fastställd vid 2 mg/l.

<sup>2</sup> Rapporterade värden avser oxacillinkoncentrationer.

<sup>3</sup> Brytpunktsvärdena i tabellen är baserade på brytpunkter för ampicillin.

<sup>4</sup> Den resistenta brytpunkten på R>8 mg/l garanterar att alla isolat med resistensmekanismer är rapporterade som resistenta.

<sup>5</sup> Brytpunktsvärden i tabellen är baserade på brytpunkter för benzylpenicillin.

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) £ Koagulasnegativa stafylokocker (meticillinkänsliga) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <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> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem</u>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Organismer med inneboende resistens</u>
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Andra mikroorganismer</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

§ Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av förvärvad resistensmekanism.

£ Alla meticillinresistanta stafylokocker är resistent mot amoxicillin/klavulansyra.

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

<sup>2</sup> 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 de två komponenterna är likartade och tiden till maximal plasmakoncentration (T<sub>max</sub>) för båda är cirka en timme.

De farmakokinetiska resultaten för en studie i vilken amoxicillin/klavulansyra (500 mg/125 mg tabletter två gånger dagligen) administrerades i fastande tillstånd till grupper med friska frivilliga visas nedan.

Genomsnittliga (± SD) farmakokinetiska parametrar					
Administrerad aktiv substans	Dos	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> *	AUC <sub>(0-24h)</sub>	T <sub>1/2</sub>
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoxicillin					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Klavulansyra					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
AMX - amoxicillin, CA - klavulansyra * Median (intervall)					

De serumkoncentrationer av amoxicillin och klavulansyra som uppnåddes med amoxicillin/klavulansyra liknar de koncentrationer som fås 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 cerebrospinalvätska

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

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

### Metabolism

Amoxicillin utsöndras delvis i urin 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 samt som koldioxid i utandningsluft.

### Eliminering

Den huvudsakliga elimineringsvägen för amoxicillin är via njurarna, medan elimineringen 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/klavulansyra 250 mg/125 mg- eller 500 mg/125 mg-tabletter. Olika studier har visat att urinutsöndringen är 50-85 % för amoxicillin och mellan 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 i åldern 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 levnadsveckan på grund av omognad i fråga om 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 för vare sig amoxicillin eller klavulansyra.

### Nedsatt njurfunktion

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

### Nedsatt leverfunktion

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

I toxikologiska studier med upprepad dosering på hundar med amoxicillin/klavulansyra sågs gastrisk irritation och kräkningar samt missfärgad tunga.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med amoxicillin/klavulansyra eller dess komponenter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna

- Magnesiumstearat (E572)
- Natriumtärkelseglykolat typ A (ursprung från potatisstärkelse)
- Vattenfri kolloidal kiseldioxid (E551)
- Mikrokristallin cellulosa (E460)

Filmdragering

- Titaniumdioxid (E171)
- Hypromellos (E464)
- Makrogol (4000, 6000)
- Dimetikon (E900)
- Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.  
Förvaras under 25°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister av poliamid-aluminium-PVC/aluminiumfolie innehållande 7, 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30 eller 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bioglan AB  
Box 50310  
202 13 Malmö  
Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

MTnr 63952

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2023-03-18

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2024-05-06

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats  
<http://www.lakemedelsverket.se>.