

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xilmac 1000 mg/200 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje flaska innehåller amoxicillinnatrium motsvarande 1 000 mg amoxicillin och kaliumklavulanat motsvarande 200 mg klavulansyra.

Hjälpämne(n) med känd effekt: natrium och kalium.

Varje flaska innehåller 63 mg (2,7 mmol) natrium och 39 mg (1,0 mmol) kalium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt eller nästan vitt sterilt pulver för rekonstituering som intravenös injektion eller infusion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xilmac är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1):

- allvarliga infektioner i öron, näsa och hals (t.ex. mastoidit, peritonsillära infektioner, epiglottit och bihåleinflammation som åtföljs av allvarliga systemiska tecken och symtom)
- akuta exacerbationer av kronisk bronkit (adekvat diagnostiserad)
- samhällsförvärd pneumoni
- cystit
- pyelonefrit
- hud- och mjukdelsinfektioner, särskilt cellulit, djurbett, allvarlig dental abscess med spridande cellulit
- skelett- och ledinfektioner, särskilt osteomyelit
- infektioner i buken
- infektioner i könsorganen hos kvinnor

Profylax mot infektioner vid större kirurgiska ingrepp hos vuxna, till exempel de som involverar:

- mag-tarmkanalen
- bäckenhålan
- huvud och hals
- gallvägsoperation

Officiella riktlinjer om korrekt användning av antibiotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

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/klavulansyra för att behandla en särskild infektion:

- förväntade patogener och deras sannolika känslighet för 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).

Xilmac pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning ger en total daglig dos på 3 000 mg amoxicillin och 600 mg klavulansyra när det administreras enligt rekommendationerna 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.

Behandlingslängden ska bestämmas utifrån patientens svar på behandlingen. 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).

Lokala riktlinjer angående lämplig dosfrekvens för amoxicillin/klavulansyra ska beaktas.

Vuxna och barn ≥ 40 kg

För behandling av infektioner enligt avsnitt 4.1: 1 000 mg/200 mg var 8:e timme.

För kirurgisk profylax

- För ingrepp som varar mindre än 1 timme är den rekommenderade dosen av amoxicillin/klavulansyra 1 000 mg/200 mg till 2 000 mg/200 mg som ges vid induktion av anestesi (doser på 2 000 mg/200 mg kan uppnås genom att använda en alternativ intravenös formulering av amoxicillin/klavulansyra).
- För ingrepp som varar längre än 1 timme är den rekommenderade dosen av amoxicillin/klavulansyra 1 000 mg/200 mg till 2 000 mg/200 mg som ges vid induktion av anestesi, med upp till tre doser på 1 000 mg/200 mg under 24 timmar.

Vid tydliga kliniska tecken på infektion vid operation krävs sedvanlig intravenös eller oral behandling efter operationen.

Pediatrisk population

Barn < 40 kg

Rekommenderad dos för:

- barn i åldern 3 månader och äldre: 25 mg/5 mg per kg kroppsvikt var 8:e timme
- barn som är yngre än 3 månader eller väger mindre än 4 kg: 25 mg/5 mg per kg kroppsvikt var 12:e timme.

Äldre

Ingen dosjustering bedöms vara nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Dosjusteringar baseras på den högsta rekommenderade nivån 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	Startdos om 1 000 mg/200 mg och därefter 500 mg/100 mg två gånger om dagen
--------------------	--

CrCl: <10 ml/min	Startdos om 1 000 mg/200 mg och därefter 500 mg/100 mg en gång per dygn
Hemodialys	Startdos om 1 000 mg/200 mg och därefter 500 mg/100 mg en gång per dygn, plus en dos om 500 mg/100 mg vid slutet av dialysen (eftersom serumkoncentrationerna av både amoxicillin och klavulansyra minskar)

Barn <40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	25 mg/5 mg per kg kroppsvikt ges var 12:e timme
CrCl: <10 ml/min	25 mg/5 mg per kg kroppsvikt ges en gång per dygn
Hemodialys	25 mg/5 mg per kg kroppsvikt ges en gång per dygn, plus en dos om 12,5 mg/2,5 mg per kg kroppsvikt vid slutet av dialysen (eftersom serumkoncentrationerna av både amoxicillin och klavulansyra minskar).

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Xilmac är avsett för intravenös användning.

Xilmac kan antingen administreras genom långsam intravenös injektion under loppet av 3 till 4 minuter direkt i en ven eller genom dropp, eller genom infusion under loppet av 30 till 40 minuter.

Xilmac är inte lämpligt för intramuskulär administrering.

Barn som är yngre än 3 månader ska endast ges Xilmac som infusion.

Behandling med Xilmac kan initieras med intravenös beredning och avslutas med lämplig oral formulering som bedöms lämplig för den enskilda patienten.

Anvisningar om rekonstituering och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, 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 av 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 man överväga att byta från amoxicillin/klavulansyra till amoxicillin i enlighet med officiella riktlinjer.

Den här formuleringen av amoxicillin/klavulansyra 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 känsliga för hämning av klavulansyra. Eftersom inga specifika data för T>MIC finns tillgängliga och data för jämförbara orala formuleringar ligger på gränsen, kanske denna formulering (utan ytterligare amoxicillin) inte är lämplig för behandling av penicillinresistenta *S. pneumoniae*.

Kramper kan uppträda hos patienter med nedsatt njurfunktion och 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/klavulansyra 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 and 4.8).

Hepatiska händelser har rapporterats främst hos män och äldre patienter och kan förknippas med långvarig behandling. Sådana 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 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 lindrig 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 någon typ av antibiotika. Om antibiotikautlöst kolit uppträder 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 hematopoietisk 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).

Hos patienter med nedsatt urinutsöndring har kristalluri (inklusive akut njurskada) observerats i sällsynta fall, till övervägande del vid parenteral behandling.

Under administrering av höga doser av amoxicillin bör ett adekvat vätskeintag och adekvat urinutsöndring bibehållas för att minska risken för kristalluri förorsakad av amoxicillin. Kontrollera regelbundet hos patienter med blåskateter att katetern är öppen (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 det här läkemedlet 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.

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 buksmärtor, diarré, hypotoni eller leukocytos med neutrofil. Det har förekommit allvarliga fall inklusive progression till chock.

Det här läkemedlet innehåller 62,9 mg (2,7 mmol) natrium per flaska, vilket motsvarar 3,1 % av WHO:s rekommenderade maximala natriumintag per dag för en vuxen (2 g).

Det här läkemedlet innehåller 39,3 mg (1,0 mmol) kalium per flaska. Detta ska beaktas för patienter med minskad njurfunktion eller patienter som står på en diet med kontrollerat kaliumintag.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Oral 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 oral 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 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 när behandling med oralt amoxicillin plus klavulansyra initierats. Förändringen i predosnivå representerar inte nödvändigtvis förändringarna i den totala MPA-exponeringen. En förändring av mykofenolatmofetil-dosen bör därför normalt inte vara nödvändig i frånvaro av kliniska tecken på transplantatdysfunktion. Dock krävs noggrann klinisk övervakning under kombinationsbehandlingen och under en kort tid efter antibiotikabehandlingen.

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 någon ökad risk för medfödda missbildningar. En studie på kvinnor med prematur fosterhinneruptur visade 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 det är absolut nödvändigt.

Amning

Båda ämnena utsöndras i bröstmjölk (det saknas kunskap om effekterna av klavulansyra på det ammade barnet).

Därför finns det risk för diarré och svampinfektioner i slemhinnor hos det ammade barnet, vilket kan innebära att amningen behöver avbrytas. Risken för sensibilisering bör beaktas.

Amoxicillin/klavulansyra ska endast användas under amning efter att ansvarig läkare gjort en risk-/nytta-bedömning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har genomförts. 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/klavulansyra anges nedan, sorterade enligt MedDRA:s organklassificering.

Följande terminologi har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<i>Infektioner och infestationer</i>	
Mukokutan candidiasis	Vanliga
Överväxt av icke-känsliga organismer	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
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
<i>Immunsystemet²</i>	
Angioneurotiskt ödem	Ingen känd frekvens
Anafylaxi	Ingen känd frekvens
Syndrom liknande serumsjuka	Ingen känd frekvens
Överkänslighetsvaskulit	Ingen känd frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Yrsel	Mindre vanliga
Huvudvärk	Mindre vanliga
Krampanfall ³	Ingen känd frekvens

Aseptisk meningit	Ingen känd frekvens
<i>Hjärtsjukdomar</i>	
Kounis syndrom	Ingen känd frekvens
<i>Blodkär</i>	
Tromboflebit ⁴	Sällsynta
<i>Magtarmkanalen</i>	
Diarré	Vanliga
Illamående	Mindre vanliga
Kräkningar	Mindre vanliga
Matsmältningsbesvär	Mindre vanliga
Antibiotikautlöst kolit ⁵	Ingen känd frekvens
Läkemedelsutlöst enterokolit	Ingen känd frekvens
Akut pankreatit	Ingen känd frekvens
<i>Lever och gallvägar</i>	
Ökningar av ASAT och/eller ALAT ⁶	Mindre vanliga
Hepatit ⁷	Ingen känd frekvens
Kolestatisk gulsot ⁷	Ingen känd frekvens
<i>Hud och subkutan vävnad⁸</i>	
Hudutslag	Mindre vanliga
Klåda	Mindre vanliga
Nässelutslag	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) ⁹	Ingen känd frekvens
Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	Ingen känd frekvens
Linjär IgA-sjukdom	Ingen känd frekvens
<i>Njurar och urinvägar</i>	
Interstitiell nefrit	Ingen känd frekvens
Kristalluri ¹⁰ (inklusive akut njurskada)	Ingen känd frekvens
¹ Se avsnitt 4.4. ² Se avsnitt 4.3 och 4.4. ³ Se avsnitt 4.4. ⁴ Vid injektionsstället. ⁵ Inklusive pseudomembranös kolit och blödande kolit (se avsnitt 4.4). ⁶ En måttlig ökning av ASAT och/eller ALAT har noterats hos patienter behandlade med betalaktamantibiotika, men signifikansen av dessa resultat är okänd. ⁷ Dessa händelser har noterats med andra penicilliner och cefalosporiner (se avsnitt 4.4).	

⁸Om några hudöverkänslighetsreaktioner inträffar ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.4).

⁹Se avsnitt 4.4.

¹⁰Se avsnitt 4.9.

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken på överdosering

Gastrointestinala symtom och störningar av vätske- och elektrolytbalansen kan vara påtagliga.

Krystalluri 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. 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 celllys och celldöd.

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.

Resistensmekanismer

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

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

Organism	Brytpunkter för känslighet (mikrogram/ml)		
	Känsliga	Intermediär	Resistent
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulasnegativa stafylokocker ²	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptokocker</i> grupp A, B, C och G ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
<i>Enterobakterier</i> ^{1, 4}	-	-	> 8
Gramnegativa anaeroba ¹	≤ 4	8	> 8
Grampositiva anaeroba ¹	≤ 4	8	> 8
Icke-artrelaterade brytpunkter ¹	≤ 2	4-8	> 8

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

²Rapporterade värden avser oxacillinkoncentrationer.

³Brytpunktswärden i tabellen är baserade på brytpunkter för ampicillin.

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

⁵Brytpunktswärden i tabellen är baserade på brytpunkter för benzympenicillin.

Resistensprevalensen kan variera geografiskt och över tiden för valda arter och lokal information om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska expertråd sökas 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)¹ Koagulasnegativa stafylokocker (meticillinkänsliga) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>² <i>Streptococcus pyogenes</i> och andra betahemolytiska <i>streptokocker</i> <i>Streptococcus viridans</i>-gruppen <u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>³ <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>⁴ <i>Pasteurella multocida</i>

<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecium</i> ⁵
<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>
Organismer med inneboende resistens
<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 trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
¹ Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot amoxicillin/klavulansyra ² Den här formuleringen av amoxicillin/klavulansyra kanske inte är lämplig för behandling av <i>Streptococcus pneumoniae</i> som är resistent mot penicillin (se avsnitt 4.2 och 4.4). ³ Stammar med minskad känslighet har rapporterats i vissa EU-länder med en frekvens högre än 10 %. ⁴ Alla stammar med resistens mot amoxicillin som inte förmedlas av beta-laktamas är resistenta mot amoxicillin/klavulansyra. ⁵ Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av förvärvad resistensmekanism.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

De farmakokinetiska resultaten för studier i vilka amoxicillin/klavulansyra administrerades till en grupp friska frivilliga som intravenös bolusinjektion om antingen 500 mg/100 mg eller 1 000 mg/200 mg visas nedan.

Genomsnittliga (± SD) farmakokinetiska parametrar					
Intravenös bolusinjektion					
Administrerad dos	Amoxicillin				
	Dos	Genomsnittlig maximal serumkoncentration (mikrogram/ml)	T $\frac{1}{2}$ (h)	AUC (h.mg/l)	Utsöndring i urin (%; 0-6 h)

AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1 000 mg/200 mg	1 000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Klavulansyra					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1 000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoxicillin, CA – klavulansyra					

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 läkemedelsderiverat material för någon komponent.

Amoxicillin, i likhet med de flesta penicilliner, kan påvisas i bröstmjolk. Spårmängder av klavulansyra kan också påvisas i bröstmjolk (se avsnitt 4.6).

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

Metabolism

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 500 mg/100 mg eller en enkel 1 000 mg/200 intravenös bolusinjektion. 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 två första timmarna efter administrering.

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

Särskilda populationer

Ålder

Elimineringshalveringstiden för amoxicillin är likartad för barn runt 3 månader till 2 år och hos 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 i fråga om den renala elimineringsvägen. Eftersom det är mer troligt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion ska försiktighet iakttas vid val av dos, och det kan vara bra att övervaka njurfunktionen.

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 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/klavulansyra eller dess komponenter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som anges i avsnitt 6.6.

Detta läkemedel får inte blandas med blodprodukter, andra proteinhaltiga vätskor som proteinhydrolysat eller intravenösa lipidemulsioner. Om det förskrivs samtidigt med en aminoglykosid ska antibiotikan inte blandas i sprutan, behållaren för intravenös vätska eller infusionssetet eftersom aminoglykosiden kan förlora sin aktivitet under dessa förhållanden.

Detta läkemedel får inte blandas med andra infusioner som innehåller glukos, dextran eller bikarbonat.

6.3 Hållbarhet

Pulver i flaska

2 år.

Rekonstituerad lösning i flaska (för intravenös injektion eller före spädning för infusion)

Den rekonstituerade lösningen (1 flaska med 20 ml vatten för injektionsvätskor) bör användas eller spädas omedelbart.

Utspädd för intravenös infusion

Den rekonstituerade och spädda lösningen (rekonstituerad lösning i flaska med minst 100 ml injektionsvätska) bör användas omedelbart.

Utspädd antibiotika som eventuellt blivit över ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstituering/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaskor av ofärgat glas (typ III) med klorbutylgummipropp (typ I) och aluminiumlock. Förpackningar om 1, 10, 25, 50 respektive 100 flaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Kassera oanvänd lösning.

Beredning och spädning ska ske under aseptiska förhållanden. Lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska användas endast om lösningen är klar och fri från partiklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Beredning av lösning för intravenös injektion

Vatten för injektionsvätskor är det normala lösningsmedlet. Xilmac ska lösas upp i 20 ml lösningsmedel. Detta ger ungefär 20,6 ml lösning för enkeldos.

En övergående rosa färg kan uppstå under rekonstituering. Rekonstituerad lösning är normalt färglös till gul.

Xilmac bör administreras omedelbart efter rekonstituering.

Beredning av lösning för intravenös infusion

Xilmac måste rekonstitueras enligt instruktionerna ovan för injektion. Den rekonstituerade lösningen ska omedelbart tillsättas till 100 ml injektionsvätska med hjälp av minipåse eller byrett. Följande injektionsvätskor kan användas: Vatten för injektionsvätskor, 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning, Ringers lösning eller Ringers laktat-lösning. Använd omedelbart efter spädning.

Xilmac-flaskorna är inte lämpliga för flerdosanvändning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn NV
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60758

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2022-07-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-02-14