

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amorion Comp 80 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Amoksisilliiniriidraatti, joka vastaa 80 mg/ml amoksisilliinia ja kaliumklavulanaatti, joka vastaa 11,4 mg/ml klavulaanihappoa.

Apuaine: aspartaami 1,70 mg/ml, kalium 2,53 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten.

Valkoinen tai melkein valkoinen, hedelmältä tuoksuva jauhe.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Amorion Comp on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

- akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu)
- akuutti välikorvan tulehdus
- akuutti kroonisen bronkiitin pahenemisvaihe (asianmukaisesti diagnosoitu)
- avohoitopneumonia
- kystiitti
- pyelonefriitti
- iho- ja pehmytkudosinfektiot, erityisesti selluliitti, eläinten puremat, vaikeat hammasperäiset abskessit, joihin liittyy etenevä selluliitti
- luu- ja nivelinfektiot, erityisesti osteomyeliitti.

Antibiootihoidon toteutuksessa on huomioitava antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Annokset ilmaistaan kauttaaltaan amoksisilliinina/klavulaanihappona paitsi silloin kun annokset ilmoitetaan yksittäisinä komponentteina.

Seuraavat asiat on huomioitava valittaessa Amorion Compin annosta tietyn infektioiden hoitoon:

- oletetut patogeenit ja niiden todennäköinen herkkyys antibakteerisille lääkeaineille (ks. kohta 4.4)

- infektion vaikeus ja paikka
- potilaan ikä, paino ja munuaistoiminta, kuten alla on kuvattu.

Alle 40 kg painavien lasten enimmäisannos vuorokaudessa on tätä Amorion Compin lääkemuotoa käytettäessä 1000–2800 mg amoksisilliinia/143–400 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti.

Hoidon keston tulee määräytyä potilaan vasteen mukaan. Jotkut infektiot (esim. osteomyeliitti) vaativat pitempiä hoitoaikoja. Hoitoa ei tule jatkaa yli 14 päivää ilman uudelleenarviointia (ks. kohta 4.4 koskien pitkäkestoista hoitoa).

#### *Pediatriset potilaat (alle 40 kg)*

Suosittelut annokset:

- 25 mg/3,6 mg/kg/vrk – 45 mg/6,4 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen
- joissakin infektioissa (kuten välikorvan, poskiontelon ja alempien hengitysteiden infektioiden) annos voi olla enintään 70 mg/10 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen.

80 mg / 11,4 mg/ml oraalisuus suspensio (1 ml oraalisuus suspensio = 80 mg amoksisilliinia/11,4 mg klavulaanihappoa) annostellaan seuraavasti:

Paino	Vuorokausiannos	
	25/3,6 mg/kg	45/6,4 mg/kg
4–5 kg	0,6–0,8 ml x 2	1,1–1,4 ml x 2
6–7 kg	0,9–1,1 ml x 2	1,7–2,0 ml x 2
8–9 kg	1,3–1,4 ml x 2	2,3–2,5 ml x 2
10–11 kg	1,6–1,7 ml x 2	2,8–3,1 ml x 2
12–13 kg	1,9–2 ml x 2	3,4–3,7 ml x 2
14–15 kg	2,2–2,3 ml x 2	3,9–4,2 ml x 2
16–17 kg	2,5–2,7 ml x 2	4,5–4,8 ml x 2
18–20 kg	2,8–3,1 ml x 2	5,1–5,6 ml x 2
21–25 kg	3,3–3,9 ml x 2	5,9–7,0 ml x 2
26–30 kg	4,1–4,7 ml x 2	7,3–8,4 ml x 2
31–40 kg	4,8–6,3 ml x 2	8,7–11,3 ml x 2

Kliinistä tutkimustietoa ei ole saatavilla koskien Amorion Comp 7:1 formulaatioiden käyttöä alle 2-vuotiailla lapsilla, kun annos on yli 45 mg/6,4 mg/kg vuorokaudessa.

Kliinistä tutkimustietoa ei ole saatavilla koskien Amorion Comp 7:1 formulaatioiden käyttöä alle 2-kuukauden ikäisillä lapsilla. Annossuosituksia ei sen vuoksi voida antaa tälle potilasryhmälle.

Ks. myös kohta 4.4 ”Apuaineet”.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on yli 30 ml/min.

Potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, ei suositella käytettäväksi Amorion Comp -valmisteita, joissa amoksisilliinin ja klavulaanihapon suhde on 7:1, koska annoksen sovittamista koskevia suosituksia ei ole saatavilla.

#### Maksan vajaatoiminta

Annettava varoen. Maksan toimintaa tulee seurata säännöllisin väliajoin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Antotapa

Käyttövalmis oraaliliuos otetaan suun kautta käyttämällä pakkauksen mukana olevaa mittaruiskua. Annos tulee ottaa aterian yhteydessä, jotta voidaan minimoida mahdollinen gastrointestinaalinen intoleranssi. Hoito voidaan aloittaa parenteraalisesti noudattaen laskimoon annettavan valmisteen valmisteyhteenvedon ohjeita, ja jatkaa suun kautta annettavalla valmisteella.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ennen lääkkeen antoa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, jollekin penisilliinille, tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiempi vaikea välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksi) toiselle beetalaktaamivalmisteelle (esim. kefalosporiinille, karbapeneemille tai monobaktaamille).

Aiempi amoksisilliini-klavulaanihakosta johtunut keltatauti/maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen amoksisilliini-klavulaanihakohoidon aloittamista mahdolliset aiemmat penisilliinien, kefalosporiinien tai muiden beetalaktaamien aiheuttamat yliherkkyysreaktiot on selvitettävä tarkkaan (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Penisilliinihoitoa saavilla potilailla on kuvattu vakavia ja joskus kuolemaan johtavia yliherkkyysreaktioita (kuten anafylaksian kaltaisia reaktioita ja vakavia ihoon liittyviä haittavaikutuksia). Yliherkkyysreaktio voi kehittyä Kounisin oireyhtymäksi, vakavaksi allergiseksi reaktioksi, joka voi johtaa sydäninfarktiin (ks. kohta 4.8). Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on aiemmin todettu penisilliiniyliherkkyys sekä atooppisilla henkilöillä. Jos potilas saa allergisen reaktion, amoksisilliini-klavulaanihakohoito on lopetettava ja aloitettava sopiva vaihtoehtoinen hoito.

Lääkkeen aiheuttamaa enterokoliittista oireyhtymää (drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) on raportoitu pääasiassa amoksisilliini-klavulaanihakoa saavilla lapsilla (ks. kohta 4.8). Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä on allerginen reaktio, jonka pääoire on pitkittynyt oksentaminen (1-4 tuntia lääkkeen otosta) ilman allergisia iho- tai hengitystieoireita. Muita oireita voivat olla vatsakipu, ripuli, hypotensio tai leukosytoosi, johon liittyy neutrofilia. Vaikeita tapauksia on havaittu, mukaan lukien tapaukset, joissa oireyhtymä on johtanut sokkiin.

Jos infektion aiheuttajamikrobi(e)n on osoitettu olevan herkk(i)ä amoksisilliinille, on harkittava siirtymistä amoksisilliini-klavulaanihakosta amoksisilliiniin virallisia hoitosuosituksia noudattaen.

Tämä Amorion Comp -valmiste ei sovellu käytettäväksi silloin kun on olemassa suuri riski, että oletetut patogeenit ovat resistenttejä beetalaktaamivalmisteille, eikä tämä resistenssi välity sellaisten beetalaktaamaasien kautta, jotka ovat herkkiä klavulaanihakoinhibiitolle. Tätä valmistetta ei pidä käyttää penisilliinille resistentin *S. pneumoniae* -kannan aiheuttamissa infektioissa.

Kouristuksia voi ilmetä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai suurilla annoksilla saavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Amoksisilliini-klavulaanihakon käyttöä tulee välttää, jos epäillään mononukleoosi-infektiota, koska sen yhteydessä on ilmennyt tuhkarokkoa muistuttavaa ihottumaa amoksisilliinia saaneilla potilailla.

Allopurinolin samanaikainen käyttö amoksisilliinihoidon aikana voi lisätä allergisten ihoreaktioiden mahdollisuutta.

Pitkäaikainen käyttö voi toisinaan aiheuttaa valmisteelle resistenttien mikrobien lisääntymistä.

Hoidon aloitusvaiheessa esiintyvä kuumeinen yleistynyt eryteema, johon liittyy märkärakkuloita, saattaa olla oire akuutista yleistyneestä märkärakkulaisesta eksanteemasta (ks. kohta 4.8). Tämä reaktio vaatii Amorion Comp -hoidon lopettamista ja on jatkossa amoksisilliinihoidon vasta-aihe.

Amoksisilliini-klavulaanihapon käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on todettu merkkejä maksan vajaatoiminnasta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.8).

Maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia on todettu pääasiassa miehillä ja iäkkäillä potilailla, ja ne saattavat liittyä pitkäaikaiseen hoitoon. Näitä tapahtumia on raportoitu hyvin harvoin lapsilla. Kaikissa väestöryhmissä oireet ja löydökset tulevat esiin yleensä hoidon aikana tai pian sen jälkeen, mutta joskus ne saattavat ilmaantua vasta useiden viikkojen kuluttua hoidon päättymisestä.

Maksavaikutukset ovat yleensä korjaantuvia, mutta ne voivat olla vaikeita, ja erittäin harvoin on raportoitu kuolemantapauksia. Tällöin potilaalla on lähes aina ollut jokin vakava perussairaus tai muu samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään voivan aiheuttaa maksavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Antibiootteihin liittyvää koliittia on ilmoitettu melkein kaikkien antibakteeristen lääkkeiden, myös amoksisilliinin, käytön yhteydessä. Se voi vaihdella lievistä henkeä uhkaavaan (ks. kohta 4.8). Sen vuoksi tätä diagnoosia on tärkeää harkita potilailla, joilla ilmenee ripulia minkä tahansa antibiootihoidon aikana tai sen jälkeen. Jos antibioottilhoitoon liittyvää koliittia esiintyy, Amorion Comp -hoito on lopetettava heti, neuvoteltava lääkärin kanssa ja aloitettava asianmukainen hoito. Suolen peristaltiikkaa heikentäviä lääkkeitä ei saa käyttää tässä tilanteessa.

Pitkäkestoisen hoidon aikana on syytä seurata määrärajojen elintoimintoja, mm. munuaisten, maksan ja hematopoeettisen järjestelmän toimintaa.

Protrombiiniajan pidentymistä on ilmoitettu harvoin amoksisilliini-klavulaanihappoa saavilla potilailla. Samanaikaisesti antikoagulantteja käyttävien potilaiden tarpeellisesta seurannasta on huolehdittava. Peroraalisten antikoagulanttien annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen halutun antikoagulaatiotason säilyttämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, tulee annosta muuttaa vajaatoiminnan asteen mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla on pienentynyt virtsaneritys, on todettu hyvin harvoin kidevirtsaaisuutta (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio), pääasiassa parenteraalisen hoidon yhteydessä. Annettaessa suuria amoksisilliiniannoksia on syytä huolehtia riittävästä nesteestä saannista ja virtsanerityksestä, jotta amoksisilliini aiheuttamaa kidevirtsaisuuden todennäköisyyttä voidaan pienentää. Potilailla, joilla on virtsakatetri, on säännöllisesti tarkistettava, ettei katetri ole tukkeutunut (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Kun amoksisilliinihoidon aikana tutkitaan virtsan glukoosia, tulisi käyttää entsyymaattisia glukoosioksidaasimenetelmiä, koska vääriä positiivisia tuloksia saattaa esiintyä ei-entsyymaattisilla menetelmillä.

Amorion Compissa oleva klavulaanihappo voi aiheuttaa IgG:n ja albumiinin ei-spesifisen sitoutumisen punasolujen kalvoille johtaen vääriin positiivisiin Coombsin kokeeseen.

Platelia *Aspergillus* EIA -menetelmällä (Bio-Rad Laboratories) on saatu positiivisia testituloksia amoksisilliini-klavulaanihappohoidon aikana, vaikka myöhemmin on todettu, ettei potilailla ole ollut *Aspergillus* -infektiota. Non-*Aspergillus* polysakkaridien ja polyfuranosien ristireaktiota on raportoitu Platelia *Aspergillus* EIA -menetelmää (Bio-Rad Laboratories) käytettäessä. Siksi amoksisilliini-klavulaanihappohoitoa saavien potilaiden positiivisiin testituloksiin on suhtauduttava varauksella, ja ne on vahvistettava muilla diagnostisilla menetelmillä.

#### Apuaineet

Valmiste sisältää aspartaamia 1,70 mg/ml oraalisuspensiota. Aspartaami hydrolysoituu ruoansulatuskanavassa suun kautta annettuna. Hydrolyysin yksi päätuotteista on fenyylialaniini. Nonkliinistä tai kliinistä tietoa aspartaamin käytöstä alle 12 viikon ikäisille vauvoille ei ole saatavana arviointia varten

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia 2,53 mg/ml oraalisuspensiota eli 89 mg per suurin vuorokausiannos (35 ml). Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per suurin vuorokausiannos (35 ml oraalisuspensiota) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Oraaliset antikoagulantit

Oraalisia antikoagulantteja ja penisilliinantibiootteja on laajasti käytetty käytännössä ilman raportoituja interaktioita. Kuitenkin kirjallisuudesta löytyy tapauksia, joissa INR (International Normalized Ratio) on noussut potilailla, jotka käyttävät asenokumarolia tai varfariinia ja joille on määrätty amoksisilliinikuuri. Jos samanaikainen anto on välttämätöntä, protrombiiniaikaa tai INR-arvoa on tarkoin seurattava, kun hoitoon lisätään tai siitä poistetaan amoksisilliini. Lisäksi peroraalisten antikoagulanttien annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

##### Metotreksaatti

Penisilliinit saattavat vähentää metotreksaatin erittymistä, mistä aiheutuu mahdollinen toksisuuden lisääntyminen.

##### Probenesidi

Probenesidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Probenesidi vähentää amoksisilliinin erittymistä munuaistubulusten kautta. Amoksisilliinin, mutta ei klavulaanihapon, pitoisuus veressä voi suurentua ja pitkittyä probenesidin samanaikaisen käytön seurauksena.

##### Mykofenolaatti

Mykofenolaattimofetiilia saavilla potilailla on raportoitu mykofenolaattimofetiilin aktiivisen metaboliitin, mykofenoliinon (MPA), annosta edeltävän pitoisuuden pienenemistä noin 50 %:lla oraalisen amoksisilliini-klavulaanihappo yhdistelmän aloittamisen jälkeen. Annosta edeltävän pitoisuuden muutokset eivät välttämättä kuvasta tarkasti MPA:n kokonaisaltistuksessa tapahtuvaa muutosta. Tästä johtuen mykofenolaattimofetiilin annoksen muuttamisen ei yleensä pitäisi olla tarpeen ellei kliinistä osoitusta siirteen vajaatoiminnasta ole. Kuitenkin tarkka kliinien seuranta on tarpeen antibiootihoidon aikana ja lyhyen aikaa sen jälkeen.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet suoraa tai epäsuoraa vahingollista vaikutusta raskauteen, alkion/sikiönkehitykseen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Rajalliset tiedot amoksisilliini-klavulaanihapon raskaudenaikaisesta käytöstä eivät viittaa synnynäisten epämuodostumien vaaran suurenemiseen. Yhdessä tutkimuksessa naisilla, joilla oli todettu ennen aikainen sikiökalvojen repeytyminen raportoitiin, että profylaktiseen amoksisilliini-klavulaanihappohoitoon saattaa vastasyntyneillä liittyä lisääntynyt nekrotisoivan enterokoliitin vaara. Käyttöä tulee välttää raskauden aikana, ellei hoitava lääkäri pidä sitä välttämättömänä.

##### Imetys

Molemmat vaikuttavat aineet erittyvät rintamaitoon (klavulaanihapon vaikutuksia imetettävään lapseen ei tunneta). Näin ollen imetettävän lapsen ripuli ja limakalvojen sieni-infektio ovat mahdollisia, joten imetys täytyy mahdollisesti lopettaa. Amoksisilliini-klavulaanihappoa tulee käyttää

imetyksen aikana ainoastaan lääkärin tekemän hyöty/riski-arvion jälkeen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Sellaisia haittavaikutuksia voi kuitenkin esiintyä (esim. allergisia reaktioita, huimausta, kouristuksia), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita (ks. kohta 4.8).

#### 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu.

Alla luetellaan amoksisilliini-klavulaanihappovalmisteiden kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa esiin tulleet haittavaikutukset elinryhmittäin MedDRA-luokituksen mukaan.

Seuraavia termejä on käytetty haittavaikutusten esiintymistiheyden luokittelussa:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $<1/100$ )

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

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<u>Infektiot</u>	
Mukokutaaninen kandidiaasi	Yleinen
Resistenttien mikrobien lisääntyminen	Tuntematon
<u>Veri ja imukudos</u>	
Korjautuva leukopenia (myös neutropenia)	Harvinainen
Trombosytopenia	Harvinainen
Korjautuva agranulosytoosi	Tuntematon
Hemolyyttinen anemia	Tuntematon
Vuotoajan ja protrombiiniajan pidentyminen <sup>1</sup>	Tuntematon
<u>Immuunijärjestelmä<sup>10</sup></u>	
Angioneuroottinen ödeema	Tuntematon
Anafylaksi	Tuntematon
Seerumisairauden kaltainen oireyhtymä	Tuntematon
Allerginen vaskuliitti	Tuntematon
<u>Hermosto</u>	
Huimaus	Melko harvinainen
Päänsärky	Melko harvinainen
Korjautuva hyperaktiivisuus	Tuntematon
Kouristukset <sup>2</sup>	Tuntematon
Aseptinen aivokalvontulehdus	Tuntematon
<u>Sydän</u>	
Kounisin oireyhtymä	Tuntematon
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	
Ripuli	Yleinen
Pahoinvointi <sup>3</sup>	Yleinen
Oksentelu	Yleinen
Ruoansulatushäiriöt	Melko harvinainen
Antibiottihoidon yhteydessä esiintyvä suolitulehdus <sup>4</sup>	Tuntematon

Musta nukkainen kieli	Tuntematon
Hampaiden värjäytyminen <sup>11</sup>	Tuntematon
Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä	Tuntematon
Akuutti haimatulehdus	Tuntematon
<b>Maksa ja sappi</b>	
ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu <sup>5</sup>	Melko harvinainen
Hepatiitti <sup>6</sup>	Tuntematon
Kolestaattinen keltaisuus <sup>6</sup>	Tuntematon
<b>Iho ja ihonalainen kudokset<sup>7</sup></b>	
Ihottuma	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen
Urtikaria	Melko harvinainen
Erythema multiforme	Harvinainen
Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Tuntematon
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Tuntematon
Rakkulainen kesivä ihottuma	Tuntematon
Akuutti yleistynyt märkärakkulainen eksanteema <sup>9</sup>	Tuntematon
Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)	Tuntematon
Lineaarinen IgA -sairaus	Tuntematon
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Interstitiaalifriitti	Tuntematon
Kidevirtsaus (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio) <sup>8</sup>	Tuntematon

<sup>1</sup> Ks. kohta 4.4

<sup>2</sup> Ks. kohta 4.4

<sup>3</sup> Pahoinvointi liittyy useimmiten suuriin peroraalisiin annoksiin. Mahdollisia ruoansulatuskanavan reaktioita voidaan vähentää ottamalla Amorion Comp aterian alussa.

<sup>4</sup> Mukaan lukien pseudomembranoottinen suolitulehdus ja vuotava suolitulehdus (ks. kohta 4.4)

<sup>5</sup> Kohtalaista ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousua on todettu potilailla, joita on hoidettu beetalaktaamiantibiooteilla, mutta näiden löydösten merkitystä ei tunneta.

<sup>6</sup> Näitä tapahtumia on todettu muilla penisillineillä ja kefalosporiineilla (ks. kohta 4.4).

<sup>7</sup> Jos yliherkkyyteen viittaavia ihoreaktioita esiintyy, hoito tulee lopettaa (ks. kohta 4.4).

<sup>8</sup> Ks. kohta 4.9

<sup>9</sup> Ks. kohta 4.3

<sup>10</sup> Ks. kohta 4.4

<sup>11</sup> Pinnallista hampaiden värjäytymistä lapsilla on raportoitu hyvin harvoin. Hyvä suuhygienia voi estää hampaiden värjäytymistä. Värjäymät voidaan yleensä poistaa harjaamalla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Yliannostuksen oireet ja merkit

Yliannostukseen voi liittyä ruoansulatuskanavan oireita sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä. Amoksisilliinista johtuvaa kidevirtaisuutta, joka on joissakin tapauksissa johtanut munuaisten vajaatoimintaan, on todettu (ks. kohta 4.4).

Kouristuksia voi ilmetä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai suurilla annoksilla saavilla potilailla.

Amoksisilliiniin on raportoitu saostuvan virtsakatetreihin, pääasiassa suurten laskimonsisäisten annosten jälkeen. On tarkistettava säännöllisesti, ettei katetri ole tukkeutunut (ks. kohta 4.4).

### Myrkytyksen hoito

Gastrointestinaalioireet voidaan hoitaa oireenmukaisesti, kiinnittäen huomiota neste- ja elektrolyyttitasapainoon. Amoksisilliini-klavulaanihappo voidaan poistaa verenkierrosta hemodialysillä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Penisilliinien yhdistelmävalmisteet, mukaan lukien beetalaktamaasi-inhibiittorit, ATC-koodi: J01CR02

#### Vaikutusmekanismi

Amoksisilliini on puolisynteettinen penisilliini (beetalaktaamiantibiootti), joka ehkäisee yhtä tai useampaa entsyymiä (kutsutaan usein penisilliiniä sitoviksi proteiineiksi, PBP) bakteerin peptidoglykaanin biosynteesissä. Peptidoglykaani on bakteerin soluseinämän keskeinen rakenneosana. Peptidoglykaanin synteesin esto johtaa bakteerin soluseinämän heikkenemiseen, jota yleensä seuraa solun hajoaminen ja kuolema.

Amoksisilliini on herkkä resistenttien bakteerien tuottamien beetalaktamaasien hajottavalle vaikutukselle, ja sen vuoksi amoksisilliinin vaikutuskirjo ei yksinään kata organismeja, jotka tuottavat näitä entsyymejä.

Klavulaanihappo on beetalaktaami, joka on rakenteellisesti sukua penisilliinille. Se inaktivoi joitakin beetalaktamaasientsyymejä estäen siten amoksisilliinin inaktivaation. Klavulaanihapolla yksinään ei ole kliinisesti hyödyllistä antibakteerista tehoa.

#### Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Aika, jona pitoisuus seerumissa pysyy MIC-arvon yläpuolella ( $T > MIC$ ), on tärkeimpiä amoksisilliinin tehon mittareita.

#### Resistenssimekanismit

Kaksi pääasiallista resistenssimekanismia amoksisilliini-klavulaanihapolle:

- Inaktivaatio, jonka aiheuttaa sellaiset bakteeribeetalaktamaasit, joita klavulaanihappo ei inhiboi, mukaan lukien luokat B, C ja D.
- Penisilliiniä sitovien proteiinien muutokset, jotka vähentävät antibakteerisen lääkeaineen affiniteettia kohdekudokseen.

Bakteerien läpäisemättömyys tai effluksipumppumeکانismit voivat aiheuttaa tai myötävaikuttaa bakteerien resistenssiin erityisesti gram-negatiivisilla bakteereilla.

#### Raja-arvot

Amoksisilliini-klavulaanihapon MIC-raja-arvot ovat EUCAST:n (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) antamia.



Mikro-organismi	Raja-arvot (mikrog/ml)		
	Herkkä	Kohtalaisen herkkä	Resistentti
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤1	-	>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤1	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤2	-	>2
Koagulaasi-negatiiviset stafylokokit <sup>2</sup>	≤0,25		>0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤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
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,4</sup>		-	>8
Gram-negatiiviset anaerobit <sup>1</sup>	≤4	8	>8
Gram-positiiviset anaerobit <sup>1</sup>	≤4	8	>8
Lajeista riippumattomat raja-arvot <sup>1</sup>	≤2	4-8	>8

<sup>1</sup> Raportoidut arvot tarkoittavat amoksisilliinipitoisuuksia. Herkkyystestejä varten klavulaanihappopitoisuus on vakioitu tasolle 2 mg/l.

<sup>2</sup> Raportoidut arvot tarkoittavat oksasilliinipitoisuuksia.

<sup>3</sup> Taulukon raja-arvot perustuvat ampisilliinin raja-arvoihin.

<sup>4</sup> Resistenttiyden raja-arvo R>8 mg/l varmistaa, että kaikki kannat, joilla on resistenssimekanismeja raportoidaan resistentteiksi.

<sup>5</sup> Taulukon raja-arvot perustuvat bentsyylipenisilliinin raja-arvoihin.

Joidenkin lajien resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallinen tietous resistenssistä on toivottavaa, etenkin silloin kun hoidetaan vaikeita infektioita. Tarpeen mukaan on syytä hakea asiantuntijan neuvoa silloin kun paikallinen resistenssi on sellainen, että lääkkeen teho on ainakin joihinkin infektioihin kyseenalainen.

Yleisesti herkät lajit
<u>Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> ja muut beetahemolyttiset streptokokit <i>Streptococcus viridans</i> –ryhmä
<u>Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit</u> <i>Capnocytophaga spp.</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella spp.</i>
Lajit, joiden hankittu resistenssi saattaa aiheuttaa ongelmia
<u>Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecium</i> §

<u>Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Luonnostaan resistentit mikro-organismit</u>
<u>Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit</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>Muut mikro-organismit</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

§ Luonnostaan kohtalainen herkkyys ilman hankittua resistenssimekanismia

£ Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä amoksisilliini-klavulaanihapolle.

<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae* -kantoja, jotka ovat resistenttejä penisilliinille, ei pidä hoitaa tällä amoksisilliini-klavulaanihappovalmisteella (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

<sup>2</sup> Eräissä EU-maissa kantoja, joiden herkkyys on heikentynyt, on raportoitu esiintyvän yli 10 %.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Amoksisilliini ja klavulaanihappo liukenevat täydellisesti vesiliuoksiin fysiologisessa pH:ssa.

Molemmat aineet imeytyvät nopeasti ja hyvin suun kautta annettaessa. Suun kautta annettaessa amoksisilliinin ja klavulaanihapon biologinen hyötyosuus on noin 70 %. Molempien komponenttien plasmaprofiilit ovat samanlaiset ja huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika ( $t_{max}$ ) on molempien kohdalla noin yksi tunti.

Farmakokineettiset tulokset tutkimuksesta, jossa amoksisilliini-klavulaanihappoa (875 mg/125 mg tabletit kaksi kertaa vuorokaudessa) annettiin paastotilanteessa terveille vapaaehtoisille, esitetään oheisessa taulukossa.

Farmakokineettiset parametrit, keskiarvo ( $\pm$  SD)

Annettu vaikuttava aine	Annos (mg)	$C_{max}$ (mikrog/ml)	$t_{max}$ * (h)	$AUC_{(0-24h)}$ (mikrog.h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
Amoksisilliini					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,50 (1,0–2,5)	53,52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
Klavulaanihappo					
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 – amoksisilliini, CA - klavulaanihappo

\* Mediaani (vaihteluväli)

Amoksisilliini-klavulaanihappovalmisteella saavutetut amoksisilliini- ja klavulaanihappopitoisuudet seerumissa ovat samat kuin annettaessa pelkkää amoksisilliiniä tai klavulaanihappoa suun kautta vastaavina annoksina.

#### Jakautuminen

Noin 25 % plasman koko klavulaanihappopitoisuudesta ja 18 % plasman koko amoksisilliinipitoisuudesta on sitoutuneena proteiiniin. Amoksisilliinin laskettu jakautumistilavuus on noin 0,3–0,4 l/kg ja klavulaanihapon noin 0,2 l/kg.

Laskimonsisäisen annon jälkeen sekä amoksisilliiniä että klavulaanihappoa on mitattu sappirakosta, vatsan kudoksista, ihosta, rasva- ja lihaskudoksesta, nivel- ja peritoneaalineesteestä, sapesta ja märkäeritteestä. Amoksisilliini ei jakaudu aivo-selkäydinnesteeseen riittävässä määrin.

Eläinkokeissa ei ole havaittu kummankaan yhdisteen kertyvän merkittävästi mihinkään elimeen. Amoksisilliiniä, kuten useimpia penisilliinejä, voidaan todeta rintamaidossa. Myös klavulaanihappoa voi esiintyä rintamaidossa hyvin vähäisinä määrinä (ks. kohta 4.6).

Sekä amoksisilliini että klavulaanihappo läpäisevät istukan (ks. kohta 4.6).

#### Biotransformaatio

Osa amoksisilliinista erittyy virtsaan inaktiivisena penisilloinihappona määrinä, jotka vastaavat 10 – 25 % alkuannoksesta. Suuri osa klavulaanihaposta metaboloituu ihmiselimistössä ja eliminoituu virtsan ja ulosteen mukana sekä uloshengityksen mukana hiilidioksidina.

#### Eliminaatio

Amoksisilliini eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, kun taas klavulaanihapon eliminoituminen noudattaa sekä munuaisista riippuvaa että riippumatonta mekanismeja.

Amoksisilliini-klavulaanihapon keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on yksi tunti ja keskimääräinen kokonaispuhdistuma noin 25 l/h terveillä henkilöillä. Noin 60 – 70 % amoksisilliinista ja noin 40 – 65 % klavulaanihaposta erittyy muuttumattomana virtsaan ensimmäisten kuuden tunnin kuluessa yhden 250/125 mg:n tai 500/125 mg:n amoksisilliini-klavulaanihappotabletin kerta-annoksen jälkeen. Eri tutkimuksissa on todettu, että virtsaan erittyy 24 tunnin kuluessa 50–85 % amoksisilliinista ja 27–60 % klavulaanihaposta. Klavulaanihaposta suurin osa erittyy 2 ensimmäisen tunnin aikana lääkkeen annosta.

Probenesidin samanaikainen anto pitkittää amoksisilliinin, mutta ei klavulaanihapon erittymistä munuaisten kautta (ks. kohta 4.5).

#### Ikä

Amoksisilliinin eliminaation puoliintumisaika on noin 3 kuukauden – 2 vuoden ikäisillä lapsilla samanlainen kuin vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla. Vastasyntyneiden lasten (myös ennenaikaisesti syntyneiden) ensimmäisen elinviikon aikana annostiheys ei saisi ylittää kahta kertaa vuorokaudessa munuaisista riippuvan poistumisreitien kypsymättömyyden vuoksi. Koska iäkkäillä potilailla on todennäköisemmin heikentynyt munuaistoiminta, annoksen valinnassa on noudatettava varovaisuutta. Munuaistoiminnan seuranta saattaa myös olla hyödyllistä.

#### Sukupuoli

Annattaessa amoksisilliini-klavulaanihappoa suun kautta terveille miehille ja naisille sukupuolella ei ole merkittävää vaikutusta amoksisilliinin eikä klavulaanihapon farmakokinetiikkaan.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Amoksisilliini-klavulaanihapon kokonaispuhdistuma seerumista pienenee samassa suhteessa kuin munuaistoiminta heikkenee. Lääkkeen puhdistuman pienentyminen on huomattavampaa amoksisilliinin kuin klavulaanihapon osalta, koska suurempi osa amoksisilliinista erittyy munuaisten

kautta. Kun harkitaan annosta potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, on vältettävä amoksisilliinin kumuloitumista, mutta turvattava riittävät klavulaanihappopitoisuudet (ks. kohta 4.2).

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on annettava lääkevalmistetta varoen, ja maksan toimintaa tulee seurata säännöllisin väliajoin.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien tutkimusten ei-kliniiset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Amoksisilliini-klavulaanihapolla tehdyt toistuvan annostelun toksisuutta tarkastelevat tutkimukset koirilla osoittivat mahaärsytystä ja oksentelua sekä kielen värjäytymistä.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty Amorion Compilla eikä sen komponenteilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Piidioksidi  
Guar  
Talkki  
Aspartaami (E951)  
Natriumsitraatti  
Sitruunahappo  
Appelsiiniaromi  
Persikka-aprikoosiaromi  
Sitruuna-aromi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

Jauhe oraalisuspensiota varten: 3 vuotta.  
Käyttövalmis oraalisuspensio: 7 vuorokautta.

### **6.4 Säilytys**

Jauhe oraalisuspensiota varten: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Käyttövalmis oraalisuspensio: Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Ruskea lasipullo (tyyppi III) ja kierrekorkki (polyetyleni/polypropyleeni).  
Pakkauskoot: 35 ml ja 70 ml.  
Pakkaukseen kuuluu muovinen (PP/PE) mittaruisku.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Toimitusohje apteekille:

Tarkista ennen käyttöä, että pullonsuun sinettikalvo on ehjä. Ravista jauhe kuivana irti pohjasta.

Hylkää pullo, jos jauheessa näkyy hajoamattomia paakkuja ravistelun jälkeen. Jos jauhe on tasarakenteista, lisää pulloon kullekin pakkauskoolle tarvittava määrä puhdistettua vettä seuraavasti:

- 35 ml:n pulloon lisätään 31,9 ml puhdistettua vettä
- 70 ml:n pulloon lisätään 63,7 ml puhdistettua vettä.

Paina pakkauksessa oleva adapteri pullonsuuhun käsin (ei ruiskulla) ja kierrä korkki kiinni. Ravista hyvin.

Jos kuurin pituus on yli 7 vuorokautta, pitää toinen pullo sekoittaa myöhemmin.

Käyttövalmis oraalisuspensio on valkoinen tai melkein valkoinen, hedelmältä tuoksuva tasainen suspensio. Käyttövalmista oraalisuspensiota ei saa käyttää, jos sen väri poikkeaa edellä kuvatusta.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

24781

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.8.2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.1.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.2.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amorion Comp 80 mg/ml pulver till oral suspension

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Amoxicillintrihydrat, motsvarande 80 mg/ml amoxicillin och kaliumklavulanat, motsvarande 11,4 mg/ml klavulansyra.

Hjälpämnen med känd effekt: aspartam 1,70 mg/ml, kalium 2,53 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral suspension.

Vitt eller nästan vitt pulver med fruktdoft.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

- akut bakteriell sinusit (adekvat diagnostiserad)
- akut infektion i mellanörat
- akuta exacerbationer av kronisk bronkit (adekvat diagnostiserad)
- samhällsförvärd pneumoni
- cystit
- pyelonefrit
- hud- och mjukdelsinfektioner, särskilt cellulit, djurbett, allvarliga dentala abscesser med spridande cellulit
- skelett- och ledinfektioner, särskilt osteomyelit.

Vid genomförandet av antibiotikabehandlingen ska officiella anvisningar om ändamålsenlig användning av antibakteriell läkemedelsbehandling beaktas.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Doserna anges genomgående som amoxicillin/klavulansyra, med undantag för då doserna anges som enskilda komponenter.

Följande ska tas i beaktande vid valet av dos för Amorion Comp vid behandling av en specifik infektion:

- förväntade patogener och deras sannolika känslighet mot antibakteriella läkemedel (se avsnitt 4.4)
- infektionens svårighetsgrad och placering
- patientens ålder, vikt och njurfunktion, som beskrivet nedan.

För barn som väger under 40 kg är den maximala dygnsdosen vid användningen av denna Amorion Comp läkemedelsformulering 1 000–2 800 mg amoxicillin/143–400 mg klavulansyra, då läkemedlet ges enligt rekommendationerna nedan.

Behandlingens varaktighet ska bestämmas utifrån patientens svar. Vissa infektioner (t.ex. osteomyelit) kräver längre behandlingstider. Behandlingen ska inte pågå längre än 14 dagar utan ny undersökning (se avsnitt 4.4 angående långvarig behandling).

#### *Pediatrisk population (under 40 kg)*

Rekommenderad dos:

- 25 mg/3,6 mg/kg/dygn – 45 mg/6,4 mg/kg/dygn fördelat på två doser
- vid vissa infektioner (såsom infektioner i mellanörat, bihålorna och nedre luftvägarna) kan dosen högst vara 70 mg/10 mg/kg/dygn fördelat på två doser.

80 mg/11,4 mg/ml oralsuspension (1 ml oralsuspension = 80 mg amoxicillin/11,4 mg klavulansyra) doseras enligt följande:

Vikt	Dygnsdos	
	25/3,6 mg/kg	45/6,4 mg/kg
4–5 kg	0,6–0,8 ml x 2	1,1–1,4 ml x 2
6–7 kg	0,9–1,1 ml x 2	1,7–2,0 ml x 2
8–9 kg	1,3–1,4 ml x 2	2,3–2,5 ml x 2
10–11 kg	1,6–1,7 ml x 2	2,8–3,1 ml x 2
12–13 kg	1,9–2 ml x 2	3,4–3,7 ml x 2
14–15 kg	2,2–2,3 ml x 2	3,9–4,2 ml x 2
16–17 kg	2,5–2,7 ml x 2	4,5–4,8 ml x 2
18–20 kg	2,8–3,1 ml x 2	5,1–5,6 ml x 2
21–25 kg	3,3–3,9 ml x 2	5,9–7,0 ml x 2
26–30 kg	4,1–4,7 ml x 2	7,3–8,4 ml x 2
31–40 kg	4,8–6,3 ml x 2	8,7–11,3 ml x 2

Kliniska data saknas för användningen av formuleringen Amorion Comp 7:1 hos barn under 2 år, då dosen överstiger 45 mg/6,4 mg/kg per dygn.

Kliniska data saknas för användningen av formuleringen Amorion Comp 7:1 hos barn under 2 månaders ålder. Dosrekommendationer kan därför inte ges till denna patientgrupp.

Se även avsnitt 4.4 ”Hjälpämnen”.

#### Nedsatt njurfunktion

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

Amorion Comp-preparat, med amoxicillin och klavulansyraförhållandet 7:1, rekommenderas inte till patienter vars kreatininclearance är under 30 ml/min, eftersom inga rekommendationer om dosjusteringar finns tillgängliga.

#### Nedsatt leverfunktion

Ska ges med försiktighet. Leverfunktionen ska kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

## Administreringssätt

Färdigberedd orallösning intas oralt med doseringssprutan som medföljer i förpackningen. Dosen ska tas tillsammans med måltid, för att minska eventuell gastrointestinal intolerans. Behandlingen kan påbörjas parenteralt enligt anvisningarna i produktresumén för IV-formuleringar av läkemedlet och fortsättas med läkemedel som administreras oralt.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **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 ett annat betalaktampreparat (t.ex. cefalosporin, karbapenem eller monobaktam).

Anamnes på gulsot/nedsatt leverfunktion förorsakat av amoxicillin-klavulansyra (se avsnitt 4.8).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Innan behandling med amoxicillin-klavulansyra påbörjas ska eventuella tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicillin, cefalosporiner eller andra betalaktamer noggrant utredas (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaktoida reaktioner 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). Det är mer sannolikt att dessa reaktioner inträffar hos patienter med anamnes på överkänslighet mot penicillin samt hos atopiska personer. Om patienten får en allergisk reaktion, ska amoxicillin-klavulansyrabehandlingen sättas ut och en 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 intag) 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 bakterierna som förorsakar infektionen har påvisats vara känsliga för amoxicillin, ska byte från amoxicillin-klavulansyra till amoxicillin enligt de officiella rekommendationerna övervägas.

Det här Amorion Comp-preparatet är inte lämplig att använda om det föreligger en stor risk för att de antagna patogenerna är resistent mot betalaktampreparat och resistensen inte medieras av betalaktamaser som är känsliga för hämning av klavulansyra. Detta läkemedel ska inte användas för infektioner förorsakade av den penicillinresistenta *S. Pneumoniae*-stammen.

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

Användning av amoxicillin-klavulansyra ska undvikas om infektiös mononukleos misstänks, eftersom mässlingsliknande utslag har förekommit hos patienter som behandlats med amoxicillin i samband med infektionen.

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



allergiska hudreaktioner.

Långvarig användning kan ibland leda till en ökning av resistenta mikrober.

Uppkomst av generaliserat erytem med feber och pustler i början av behandlingen kan vara ett symptom på akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.8). Denna reaktion kräver att Amorion Comp-behandlingen sätts ut och är i fortsättningen en kontraindikation för amoxicillinbehandling.

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

Hepatiska biverkningar har rapporterats främst hos män och äldre patienter, och de kan vara förknippade 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. Leverpåverkan är vanligtvis reversibel, men kan vara svår, och i mycket sällsynta fall har dödsfall rapporterats. Dessa har nästan alltid inträffat hos patienter med någon allvarlig bakomliggande sjukdom eller patienter som samtidigt tar andra läkemedel som kan förorsaka leverpåverkan (se avsnitt 4.8).

Antibiotikautlöst kolit har rapporterats med nästan alla antibakteriella läkemedel, inklusive amoxicillin. 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 alla antibiotika. Om antibiotikautlöst kolit uppträder, ska behandling med Amorion Comp avbrytas genast, läkare kontaktas och lämplig behandling påbörjas. Antiperistaltiska läkemedel är kontraindicerade i detta fall.

Vid långvarig behandling ska organsystemfunktionerna kontrolleras regelbundet, bl.a. njurfunktion, leverfunktion och hematopoetisk funktion.

Förlängning av protrombintiden har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlas med amoxicillin-klavulansyra. Lämplig kontroll ska ske när antikoagulantia ordinerar samtidigt. Justeringar av dosen orala antikoagulantia kan vara nödvändiga för att upprätthålla 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. Vid administrering av höga doser av amoxicillin ska ett tillräckligt vätskeintag och en tillräcklig urinutsöndring bibehållas för att minska risken för kristalluri förorsakad av amoxicillin. Patienter med blåskateter ska regelbundet kontrolleras för att säkerställa 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.

Klavulansyran i Amorion Comp kan leda till en icke-specifik bindning av IgG och albumin till de röda blodkropparnas membran, vilket leder till ett falskt positivt Coombs test.

Det finns rapporter om positiva testresultat med Platelia *Aspergillus* EIA-test (Bio-Rad Laboratories) 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 Platelia *Aspergillus* EIA-test (Bio-Rad Laboratories). Positiva testresultat hos patienter som behandlas med amoxicillin-klavulansyra ska därför tolkas med försiktighet och

bekräftas med andra diagnosmetoder.

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller aspartam 1,70 mg/ml oralsuspension. Aspartam hydrolyseras i magtarmkanalen vid oralt intag. En av de huvudsakliga hydrolysisprodukterna är fenylalanin. Det saknas prekliniska och kliniska data för användning av aspartam till spädbarn som är yngre än 12 veckor.

Detta läkemedel innehåller kalium 2,53 mg/ml oralsuspension d.v.s. 89 mg per den högsta dygnsdosen (35 ml). Detta bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per högsta dygnsdos (35 ml oralsuspension), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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

#### Orala antikoagulantia

Orala antikoagulantia och penicillinantibiotika har använts i stor omfattning utan rapporterade interaktioner. I litteraturen finns det dock fall av ökad INR (International Normalized Ratio) hos patienter som använder acenokumarol eller warfarin och som fått en amoxicillinkur. Om samtidig administrering är nödvändig, ska protrombintiden eller INR-värdet kontrolleras noggrant, när man lägger till eller tar bort amoxicillin från behandlingen. Dessutom kan det vara nödvändigt att justera dosen av perorala 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 koncentrationer i blodet av amoxicillin men inte av klavulansyra.

#### Mykofenolat

Hos patienter som använder mykofenolatmofetil har en minskning av förmedicineringskoncentrationerna av den aktiva metaboliten mykofenolsyra (MPA) på ca 50 % rapporterats efter samtidig behandling med amoxicillin-klavulansyra. Förändringen av förmedicineringskoncentrationerna avspeglar inte nödvändigtvis reell förändring i MPA:s totala exponering. Förändring av mykofenolatmofetildosen är därför vanligen inte nödvändig utan kliniska tecken på transplantatets funktionsstörningar. Noggrann klinisk uppföljning krävs vid samtidig behandling och kort 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 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 det absolut nödvändigt.

#### Amning

Båda aktiva substanserna utsöndras i bröstmjölk (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. Amoxicillin-klavulansyra ska endast användas under amning efter att läkare gjort en risk-/nyttabedömning.

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

Inga studier har utförts för att utvärdera läkemedlets effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. 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 av amoxicillin-klavulansyrapreparat som härrör från kliniska studier och uppföljning efter marknadsintroduktion anges nedan, sorterade enligt MedDRA:s organklassificering.

Följande termer har använts för att klassificera biverkningarnas frekvensgrupper:

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)

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mukokutan kandidos	Vanliga
Ökning av resistent mikrober	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
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
<b>Immunsystemet<sup>10</sup></b>	
Angioneurotiskt ödem	Ingen känd frekvens
Anafylaxi	Ingen känd frekvens
Syndrom liknande serumsjuka	Ingen känd frekvens
Allergisk vaskulit	Ingen känd frekvens
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Yrsel	Mindre vanliga
Huvudvärk	Mindre vanliga
Reversibel hyperaktivitet	Ingen känd frekvens
Krampanfall <sup>2</sup>	Ingen känd frekvens
Aseptisk meningit	Ingen känd frekvens
<b>Hjärtjukdomar</b>	
Kounis syndrom	Ingen känd frekvens
<b>Magtarmkanalen</b>	
Diarré	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
Missfärgning av tänderna <sup>11</sup>	Ingen känd frekvens
Läkemedelsutlöst enterokolit	Ingen känd frekvens
Akut pankreatit	Ingen känd frekvens
<b>Lever och gallvägar</b>	
Ökning 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
<b>Hud och subkutan vävnad<sup>7</sup></b>	
Utslag	Mindre vanliga
Klåda	Mindre vanliga
Urtikaria	Mindre vanliga
<i>Erythema multiforme</i>	Sällsynta
Stevens–Johnsons syndrom	Ingen känd frekvens
Toxisk epidermal nekrolys	Ingen känd frekvens
Bullös exfoliativ dermatit	Ingen känd frekvens
Akut generaliserad exantematös pustulos <sup>9</sup>	Ingen känd frekvens
Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	Ingen känd frekvens
Linjär IgA-sjukdom	Ingen känd frekvens
<b>Njurar och urinvägar</b>	
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 ofta med höga perorala doser. Gastrointestinala reaktioner kan minskas genom att Amorion Comp tas i början av en måltid.

<sup>4</sup> Inklusive pseudomembranös kolit och blödande kolit (se avsnitt 4.4).

<sup>5</sup> Måttlig ökning av ASAT och/eller ALAT har observerats hos patienter som behandlats med betalaktamantibiotika, men signifikansen av dessa resultat är okänd.

<sup>6</sup> Dessa händelser har observerats med andra penicilliner och cefalosporiner (se avsnitt 4.4).

<sup>7</sup> Om hudreaktioner som tyder på överkänslighet uppstår ska behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.4).

<sup>8</sup> Se avsnitt 4.9

<sup>9</sup> Se avsnitt 4.3

<sup>10</sup> Se avsnitt 4.4

<sup>11</sup> Ytliga missfärgningar av tänder har rapporterats mycket sällan hos barn. En god munhygien kan förhindra missfärgning av tänderna. Missfärgningarna kan vanligtvis avlägsnas genom att borsta.

#### 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom och tecken på överdosering

Överdoser kan vara förknippade med gastrointestinala symtom och störningar i vätske- och elektrolytbalansen. Kristalluri förorsakad av amoxicillin, som i vissa fall har lett till nedsatt

njurfunktion, har observerats (se avsnitt 4.4).

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

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

#### Behandling av intoxikation

Gastrointestinala symtom kan behandlas symtomatiskt med kontroll av vätske- och elektrolytbalansen. Amoxicillin-klavulansyra kan avlägsnas från blodcirkulationen genom hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kombinationer av penicilliner, inkl kombinationer med betalaktamshämmare, ATC-kod: J01CR02

#### Verkningsmekanism

Amoxicillin är ett semisyntetiskt penicillin (betalaktamantibiotika), som hämmar ett eller flera enzymer (kallas ofta penicillinbindande proteiner, PBP) i biosyntesen av bakteriell peptidoglykan. Peptidoglykan är en viktig strukturell komponent i den bakteriella cellväggen. Hämmning av peptidoglykansyntesen leder till en försvagning av cellväggen, som vanligtvis leder till 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 penicillin. Den inaktiverar vissa betalaktamasymer och förhindrar därmed inaktivering av amoxicillin. Ensamt har klavulansyran 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.
- Förändringar av penicillinbindande proteiner, vilka minskar det antibakteriella medlets affinitet för målet.

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

#### Brytpunkter

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

Mikroorganism	Brytpunkter för känslighet (mikrogram/ml)		
	Känslig	Intermediär	Resistent

<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Koagulasnegativa stafylokocker <sup>2</sup>	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 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
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,4</sup>		-	> 8
Gramnegativa anaerober <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Grampositiva anaerober <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Icke artrelaterade brytpunkter <sup>1</sup>	≤ 2	4–8	> 8

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

<sup>2</sup> De rapporterade värdena avser oxacillinkoncentrationer.

<sup>3</sup> Tabellens brytpunktsvärden 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> Brytpunktsvärdena i tabellen är baserade på brytpunkter för bensylpenicillin.

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.

Allmänt känsliga arter
<u>Grampositiva aeroba mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (känslig för meticillin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> och andra betahemolytiska streptokocker <i>Streptococcus viridans</i> -gruppen
<u>Gramnegativa aeroba mikroorganismer</u> <i>Capnocytophaga spp.</i> <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 spp.</i>
Arter, vars förvärvade resistens kan orsaka problem
<u>Grampositiva aeroba mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecium</i> §
<u>Gramnegativa aeroba mikroorganismer</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>

<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Naturligt resistent mikroorganismer
<u>Gramnegativa aeroba 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>Övriga mikroorganismer</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

§ Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av förvärvad resistensmekanism.

£ Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistent mot amoxicillin-klavulansyra.

<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae* -stammar, som är resistent mot penicillin, ska 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 löses fullständigt upp 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 per dygn) administrerades i fastande tillstånd till en grupp friska frivilliga visas i tabellen nedan.

Farmakokinetiska parametrar, medeltal ( $\pm$  SD)

Administrerad aktiv substans	Dos (mg)	$C_{max}$ (mikrog/ml)	$t_{max}$ * (h)	$AUC_{(0-24h)}$ (mikrog.h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
Amoxicillin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,50 (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

Ungefär 25 % av total klavulansyra i plasma och 18 % av total amoxicillin i plasma är bundet till protein. Den skenbara 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 fördelas 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. Spårmängder av klavulansyra kan också påvisas i bröstmjölk (se avsnitt 4.6).

Både amoxicillin och klavulansyra passerar placentan (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 enkeldos amoxicillin-klavulansyra 250 mg/125 mg eller 500 mg/125 mg tableter. 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 nyfödda barn (inklusive prematura nyfödda) ska administreringsintervallet inte överstiga administrering två gånger per dygn 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 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 endera 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 således 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.

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

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med Amorion Comp eller dess komponenter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kiseldioxid  
Guar  
Talk  
Aspartam (E951)  
Natriumcitrat  
Citronsyra  
Apelsinarom  
Persiko-aprikosarom  
Citronarom

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Pulver till oral suspension: 3 år.  
Färdigberedd oral suspension: 7 dygn.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Pulver till oral suspension: Förvaras i originalförpackningen. Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

Färdigberedd oral suspension: Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Förvaras i originalförpackningen. Tillslut förpackningen väl.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Brun glasflaska (typ III) och skruvlock (polyetylen/polypropylen).  
Förpackningsstorlekar: 35 ml och 70 ml.  
En doseringsspruta i plast (PP/PE) medföljer i förpackningen.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Anvisningar för beredning på apoteket:

Före användning, kontrollera att förseglingsmembranen vid flaskmynningen är hel. Skaka loss pulvret från botten. Kassera flaskan om det syns fasta klumpar i pulvret efter att flaskan skakats. Om pulvret har en homogen struktur, fyll flaskan med renat vatten på följande sätt:

- 31,9 ml renat vatten tillsätts i 35 ml:s flaskan
- 63,7 ml renat vatten tillsätts i 70 ml:s flaskan.

Placera adaptern på flasköppningen och tryck för hand (inte med sprutan) och tillslut flaskan. Skaka väl.

Om behandlingen varar längre än 7 dygn, ska den andra flaskan blandas senare.

Den färdigberedda orala suspensionen är en vit eller nästan vit jämn suspension med fruktdoft. Den färdigberedda orala suspensionen får inte användas om dess färg avviker från den som beskrivs ovan.

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

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

24781

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

Datum för det första godkännandet: 15.8.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 25.1.2013

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.2.2023