

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan 500 mg/125 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää amoksisilliinitrihydraattia, vastaten 500 mg amoksisilliiniä sekä kaliumklavulanaattia, vastaten 125 mg klavulaanihappoa

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoiset tai lähes valkoiset soikeat, kalvopäällysteiset tabletit, jakouurre keskellä, syväpainettu merkintä A/C. Tablettikoko on noin 20 x 9,5 mm.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglania käytetään seuraavien infektioiden hoitoon aikuisilla ja lapsilla (katso kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1):

- Akuutti bakteerisinuiitti (asianmukaisesti diagnosoituna)
- Akuutti välikorvatulehdus
- Akuutti kroonisen bronkiitin pahenema (asianmukaisesti diagnosoituna)
- Avohoitopneumonia
- Kystiitti
- Pyelonefriitti
- Iho- ja pehmytkudosinfektiot, erityisesti selluliitti, eläinten puremat, vaikea hammasabsessi, joka aiheuttaa selluliittia.
- Luu- ja nivelinfektiot, erityisesti osteomyeliitti.

Huomioitava virallinen ohjeistus antibakteeristen aineiden oikeasta käytöstä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annokset ilmoitetaan amoksisilliini/klavulaanihapposisällön määränä, paitsi missä ne on ilmoitettu yksittäisen komponentin osuutena.

Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglanin valinnassa tietyn infektion hoitoon tulee huomioida:

- Oletetut patogeenit ja niiden todennäköinen herkkyys antibakteerisille aineille (ks. kohta 4.4)

- Infektion vaikeusaste ja sijainti
- Potilaan ikä, paino ja munuaisten toiminta alla kuvatusti.

Vaihtoehtoisten amoksisilliini/klavulaanihappovalmisteiden (esimerkiksi enemmän amoksisilliiniä ja/tai eri suhteessa amoksisilliiniä klavulaanihappoon nähden sisältävien) käyttöä tulee harkita tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Tämä Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan -tuotemuoto antaa aikuisille ja ≥ 40 -kiloisille lapsille yhteensä päiväannoksen 1500 mg amoksisilliiniä ja 375 mg klavulaanihappoa, kun noudatetaan alla olevaa antosuositusta. < 40 -kiloisille lapsille tämä Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan -tuotemuoto aikaansaa enimmäispäiväannoksen 2 400 mg amoksisilliiniä ja 600 mg klavulaanihappoa, kun noudatetaan alla olevaa antosuositusta. Jos katsotaan, että tarvitaan suurempi päiväannos amoksisilliiniä, suosituksena on käyttää muuta amoksisilliini/klavulaanihappovalmistetta, jotta vältetään klavulaanihapon tarpeettoman korkeiden päiväannosten antaminen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Hoidon kesto tulee määrätä potilasvasteen mukaan. Joissakin infektioissa (esim. osteomyeliitti) vaaditaan pidempi kuuri. Hoitoa ei tule jatkaa 14 päivän jälkeen ilman hoidon arviointia (ks. kohta 4.4 hoidon jatkamisesta).

Aikuiset ja lapset ≥ 40 kg

Yksi 500 mg/125 mg:n annos kolmesti päivässä.

Lapset < 40 kg

Päiväannos välillä 20 mg/5 mg per kg – 60 mg/15 mg per kg kolmeen annokseen jaettuna.

Lapsille lääke voidaan antaa amoksisilliini/klavulaanihappotabletteina, -suspensiona tai -annospusseina.

Koska tablettien jako on vastoin ohjetta, alle 25-kiloisia lapsia ei tule hoitaa Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan -tableteilla.

Seuraavassa taulukossa esitetään saatu annos (mg/kg ruumiinpainoa) 25–40-kiloisilla lapsilla, kun näille on annettu yksi 500 mg/125 mg:n tabletti.

Ruumiinpaino [kg]	40	35	30	25	Suosittelu yksittäinen annos [mg/kg ruumiinpainoa] (ks. yllä)
Amoksisilliini [mg/kg ruumiinpainoa] per annos (1 kalvopäällysteinen tabletti)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67–20
Klavulaanihappo [mg/kg ruumiinpainoa] per annos (1 kalvopäällysteinen tabletti)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67–5

6-vuotiaille ja sitä nuoremmille tai alle 25-kiloisille lapsille amoksisilliini/klavulaanihappo tulee antaa mieluiten suspensiona tai lasten annospusseina.

Kliinistä dataa ei ole amoksisilliini/klavulaanihapon 4:1 tuotemuodon antamisesta alle 2-vuotiaille lapsille enemmän kuin 40 mg/10 mg/kg per vuorokausi.

Ikääntyneet

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muutosperusteena on suositeltu amoksisilliinin enimmäistaso.

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on yli 30 ml/min.

Aikuiset ja lapset ≥ 40 kg

CrCl: 10–30 ml/min	500 mg/125 mg kahdesti päivässä
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg kerran päivässä
Hemodialyysi	500 mg/125 mg kerran 24 tunnissa plus 500 mg/125 mg dialyysin aikana, toistetaan dialyysin päättyessä (amoksisilliinin ja klavulaanihapon seerumipitoisuus alenee)

Lapset < 40 kg

CrCl: 10–30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg kahdesti päivässä (enintään 500 mg/125 mg kahdesti päivässä).
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg yksittäisenä päiväannoksena (enintään 500 mg/125 mg).
Hemodialyysi	15 mg/3,75 mg/kg päivässä kerran päivässä. Ennen hemodialyysia 15 mg/3,75 mg/kg. Lääkeainetasojen palauttamiseksi annetaan 15 mg/3,75 mg per kg hemodialyysin jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Annostele varoen ja seuraa maksan toimintaa säännöllisesti (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Antotapa

Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan annetaan suun kautta.

Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan tulee antaa aterian yhteydessä vatsaoireiden minimoimiseksi.

Hoito voidaan aloittaa parenteraalisesti IV-tuotemuodon valmisteyhteenvedon mukaisesti ja sitä voidaan jatkaa oraalivalmisteella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, jollekin penisilliinille tai jollekin kohdassa 6.1 luetellulle apuaineelle.

Aiempi vaikea välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksia) toiselle beetalaktaamille (esim. kefalosporiinille, karbapeneemille tai monobaktaamille).

Aiempi keltaisuus/maksan toimintahäiriö amoksisilliini/klavulaanihaposta (ks. kohta 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen amoksisilliini/klavulaanihappohoidon aloittamista tulee selvittää huolellisesti mahdolliset aiemmat yliherkkyysreaktiot penisilliineille, kefalosporiineille tai muille beetalaktaameille (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Vaikeita ja ajoittain fataaleita yliherkkyysreaktioita (mukaan lukien anafylaksia ja vaikeat ihoreaktiot) on ilmoitettu penisilliinihoitoa saavilla potilailla. Yliherkkyysreaktiot voivat myös edetä Kounisin

oireyhtymäksi, vakavaksi allergiseksi reaktioksi, joka voi johtaa sydäninfarktiin (ks. kohta 4.8). Näitä reaktiota tapahtuu todennäköisemmin henkilöillä, joilla on todettu penisilliiniyliherkkyys sekä atooppisilla henkilöillä. Jos allerginen reaktio ilmenee, amoksisilliini/klavulaanihappohoito on keskeytettävä ja tilalle on aloitettava soveltuva muu hoito.

Mikäli infektio todetaan amoksisilliinille herkän organismin aiheuttamaksi, on harkittava amoksisilliini/klavulaanihapon vaihtoa amoksisilliiniin virallisen ohjeistuksen mukaisesti.

Tämä Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglanin lääkekuoto ei sovellu käytettäväksi, kun on olemassa korkea riski, että oletetuilla patogeeneilla on beetalaktaameille resistenssi, jossa eivät toimi välittäjänä klavulaanihapon estolle herkat beetalaktamaasit. Tätä lääkekuotoa ei tule käyttää penisilliiniresistentin *S. pneumoniae*-infektion hoitoon.

Kouristuksia voi ilmetä potilailla, joiden munuaisten toiminta on häiriintynyt tai joiden saama annos on korkea (ks. 4.8).

Amoksisilliini/klavulaanihappoa tulee välttää, jos epäillään tarttuvaa mononukleoosia, sillä tuhkarokkotyyppinen ihottuma on yhdistetty siihen amoksisilliinin käytön jälkeen.

Allopurinolin samanaikainen käyttö amoksisilliinihoidon aikana voi kasvattaa allergisten iho-oireiden riskiä.

Pitkittynyt käyttö voi joskus johtaa valmisteelle immuunien organismien liikakasvuun.

Hoidon alussa märkärakkulaisen, kuumeisen yleistyneen punoituksen ilmaantuminen saattaa olla oire akuutista yleistyneestä eksantematoottisesta pustuloosista (AGEP) (ks. kohta 4.8). Tämä reaktio vaatii Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglanin keskeyttämistä ja on vasta-aiheinen amoksisilliinin myöhemmälle käytölle.

Amoksisilliini/klavulaanihappoa tulee käyttää varoen potilailla, joilla tiedetään olevan maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.8).

Maksatapahtumia on ilmoitettu etupäässä miehillä ja iäkkäämmillä potilailla, ja ne saattavat liittyä pitkitettyyn hoitoon. Näitä tapahtumia on ilmoitettu hyvin harvalla lapsella. Kaikissa populaatioissa merkit ja oireet alkavat yleensä hoidon aikana tai pian sen jälkeen, mutta joissakin tapauksissa ne saattavat ilmetä vasta useita viikkoja hoidon jälkeen. Tällaiset oireet ovat yleensä reversiibeleit. Maksatapahtumat saattavat olla vakavia, ja erittäin harvoissa tapauksissa on ilmoitettu potilaan kuolleen. Näissä tapauksissa potilaalla on lähes poikkeuksetta ollut vaikea perussairaus tai potilas on käyttänyt samanaikaisesti muuta lääkitystä, jolla tiedetään olevan maksavaikutusten mahdollisuus (ks. kohta 4.8).

Antibioottikoliittia on ilmoitettu lähes kaikkia antibakteerisia aineita käytettäessä, amoksisilliini mukaan lukien, ja sen vaikeusaste saattaa vaihdella lievistä henkeä uhkaavaan (ks. kohta 4.8). Tästä syystä on tärkeää harkita tätä diagnoosia potilailla, joille esiintyy ripulia antibiootihoidon aikana tai sen jälkeen. Mikäli antibioottikoliitti ilmenee, on Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglanin käyttö keskeytettävä välittömästi ja käännyttävä lääkärin puoleen ja käynnistettävä asianmukainen hoito. Antiperistalttiset lääkevalmisteet ovat tässä tilanteessa vasta-aiheisia.

Lääkkeen aiheuttamaa enterokoliittia (DIES) on ilmoitettu pääasiassa amoksisilliini/klavulaanin saaneilla lapsilla (ks. kohta 4.8). DIES on allerginen reaktio, jonka keskeinen oire on pitkittynyt oksentelu (1–4 tuntia lääkkeen annon jälkeen) ilman allergista iho-oireilua tai hengitysoireita. Muita oireita voivat olla vatsakipu, ripuli, hypotensio tai leukosytoosi ja neutrofilia. On ilmoitettu vakavia tapauksia, jotka ovat edenneet sokkitilaan.

Ajoittainen elinjärjestelmien toimintojen (munuaisten, maksan ja hematopoiesin) arviointi on suositeltavaa pitkittyneen hoidon aikana.

Pitkittyntä protrombiiniaikaa on ilmoitettu harvinaisena amoksisilliini/klavulaanihappoa saaneilla potilailla. Asianmukaista seuranta tulee noudattaa, kun samanaikaisesti määrätään antikoagulantteja. Antikoagulanttiannoksen säätö voi olla tarpeen halutun antikoagulaatiotason ylläpitämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annosta tulee säätää vajaatoiminnan asteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Hyvin harvoin potilailla on havaittu alentunut virtsaneritys, virtsakiteitä (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio), ja pääosin parenteraalista hoitoa saaneilla. Korkeita amoksisilliiniannoksia annettaessa on suositeltavaa ylläpitää riittävää nesteytystä ja virtsaneritystä, jotta amoksisilliinin aiheuttamien virtsakiteiden riski pienenee. Rakkokatetrillisilla potilailla tulee tarkastaa katettrin auki pysyminen säännöllisesti (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Amoksisilliinihoidon aikana tulee käyttää entsyymaattisia glukoosioksidaasimenetelmiä testattaessa glukoosia virtsassa, koska virheellisiä positiivisia tuloksia voi ilmetä ei-entsyymaattisia menetelmiä käytettäessä.

Klavulaanihapon läsnäolo Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglanissa voi aiheuttaa ei-spesifiä IgG:n ja albumiinin sitoutumista punasolujen solukalvolle, mikä voi aiheuttaa virheellisen positiivisen tuloksen Coombsin testissä.

On ilmoitettu positiivisia testituloksia Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergilluksen* EIA -testissä potilailla, joilla on amoksisilliini/klavulaanihappolääkitys ja joiden on myöhemmin todettu olevan *Aspergillus*-infektiosta vapaita. On ilmoitettu ristireaktioita ei-*Aspergillus*-polysakkaridien ja polyfuranoosien kanssa Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergilluksen* EIA -testissä. Siksi positiivista testitulosta amoksisilliini/klavulaanihappoa saavilla potilailla on tulkittava varoen ja se tulee varmistaa muilla diagnostisilla menetelmillä.

Tässä valmisteessa on alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti; se on käytännöllisesti katsoen natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suun kautta otettava antikoagulantit

Suun kautta otettavia antikoagulantteja ja penisilliinantibiootteja on käytetty laajalti ilman interaktioilmoituksia. Kirjallisuudessa tunnetaan kuitenkin tapauksia, joissa INR-arvo kasvaa asenokumarolia tai varfariinia käyttävillä potilailla, joille määrätään amoksisilliinikuuri. Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, protrombiiniaikaa tai INR-arvoa on seurattava huolellisesti amoksisilliinin käyttöönoton tai lopettamisen yhteydessä. Lisäksi suun kautta otettujen antikoagulanttien annosta voi olla tarpeen säätää (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Metotreksaatti

Penisilliinit saattavat alentaa metotreksaatin eritystä, mistä voi aiheutua toksisuuden kasvua.

Probenesidi

Probenesidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Probenesidi laskee amoksisilliinin munuaisperäistä eritystä. Probenesidin samanaikainen käyttö saattaa johtaa veren amoksisilliiniarvon nousuun ja pitkittymiseen, mutta ei klavulaanihapon.

Mykofenolaatti Mofetil

Mykofenolaatti Mofetilia saavilla potilailla annosta edeltävän aktiivisen metaboliitin eli mykofenolihapon (MPA) pitoisuuden on ilmoitettu laskeneen noin 50 % suun kautta otetun

amoksisilliinin ja klavulaanihapon käytön alettua. Muutos annosta edeltävässä tasossa ei välttämättä edusta kattavasti MPA-altistuksen kokonaismuutosta. Tästä syystä mykofenolaatti Mofetil -annosta ei normaalisti pitäisi olla tarpeen muuttaa, jollei siirteen toimintahäiriöstä ole kliinistä näyttöä. Potilaita tulee kuitenkin seurata tarkasti yhdistelmäkäytön ajan ja vähän aikaa antibiootihoidon jälkeen.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Amoksisilliinin/klavulaanihapon käytöstä raskauden aikana ihmisillä saatu rajallinen näyttö ei viittaa kohonneeseen epämuodostumariskiiin. Yksittäinen tutkimus naisilla, joilla tutkittiin ennen aikaista sikiökalvon repeämistä, raportoi ehkäisevän amoksisilliini/klavulaanihappohoidon mahdollisesti liittyvän nekrotisoivan enterokoliitin kasvaneeseen riskiin vastasyntyneillä. Käyttöä tulee välttää raskauden aikana, jollei lääkäri katso sitä välttämättömäksi.

Imetys

Molemmat aineet erittyvät rintamaitoon (klavulaanihapon vaikutuksista rintamaitoa saavaan lapseen ei tiedetä mitään). Näin ollen on mahdollista, että rintamaitoa saava lapselle aiheutuu ripulia ja limakalvojen sieni-infektio, joten imetys on ehkä keskeytettävä. Herkistymisen mahdollisuus tulee huomioida.

Amoksisilliini/klavulaanihappoa tulee käyttää imetyksen aikana vain vastuullisen lääkärin arvioitua imetyksen edut ja riskit.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Ei-toivottuja vaikutuksia saattaa kuitenkin ilmetä (esim. allergisia reaktioita, huimausta, kouristuksia), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Tavallisimmat haittavaikutukset ovat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu.

Kliinisissä tutkimuksissa todetut ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglanin haittavaikutukset MedDRAn elinjärjestelmäluokittain on lueteltu alla.

Seuraavia termejä on käytetty haittavaikutusten esiintyvyyden luokitteluun.

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$ mutta $< 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$ mutta $< 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ mutta $< 1/1\ 000$)

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

Ei tunneta (ei voida muodostaa arviota saatavana olevasta datasta)

<u>Infektiot ja infestaatiot</u>	
Mukokutaaninen kandidoosi	Yleinen
Valmisteele immuunien organismien liikakasvu	Ei tiedetä
<u>Veri- ja imunestekierron häiriöt</u>	
Reversiibeli leukopenia (sis. neutropenia)	Harvinainen
Trombosytopenia	Harvinainen
Reversiibeli agranulosytoosi	Ei tiedetä
Hemolyyttinen anemia	Ei tiedetä

Pitkittänyt verenvuotoaika ja protrombiinia ika 1	Ei tiedetä
<u>Immuunijärjestelmän häiriöt¹⁰</u>	
Angioneuroottinen edeema	Ei tiedetä
Anafylaksia	Ei tiedetä
Seerumitaudin kaltainen oireyhtymä	Ei tiedetä
Yliherkkyysvaskuliitti	Ei tiedetä
<u>Hermoston häiriöt</u>	
Huimaus	Melko harvinainen
Päänsärky	Melko harvinainen
Reversiibeli hyperaktiivisuus	Ei tiedetä
Kouristukset ²	Ei tiedetä
Aseptinen meningiitti	Ei tiedetä
<u>Sydänhäiriöt</u>	
Kounisin oireyhtymä	Ei tiedetä
<u>Ruoansulatuskanavan häiriöt</u>	
Ripuli	Hyvin yleinen
Pahoinvointi ³	Yleinen
Oksentelu	Yleinen
Aterianjälkeiset vatsavaivat	Melko harvinainen
Antibioottikoliitti ⁴	Ei tiedetä
Mustakieli	Ei tiedetä
Lääkkeen aiheuttama enterokoliittioireyhtymä	Ei tiedetä
Akuutti haimatulehdus	Ei tiedetä
<u>Hepatobiliaariset häiriöt</u>	
AST- ja/tai ALT-tason nousu ⁵	Melko harvinainen
Hepatitis ⁶	Ei tiedetä
Kolestaattinen keltaisuus ⁶	Ei tiedetä
<u>Ihon ja ihonalaiskudoksen häiriöt⁷</u>	
Ihottuma	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen
Nokkosihottuma	Melko harvinainen
Erythema multiforme	Harvinainen
Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Ei tiedetä
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Ei tiedetä
Bulloosi eksfoliativinen dermatiitti	Ei tiedetä
Akuutti yleistynyt eksantemoottinen pustuloosi (AGEP) ⁹	Ei tiedetä
Lääkeyliherkkyysoireyhtymä (DRESS)	Ei tiedetä
Lineaarinen IgA-sairaus	Ei tiedetä
<u>Munuaisten ja virtsateiden häiriöt</u>	
Interstiaalinen nefriitti	Ei tiedetä

Virtsakiteet8 (sis. akuutti munuaisvaurio)	Ei tiedetä
<p>¹ Katso kohta 4.4</p> <p>² Katso kohta 4.4</p> <p>³ Pahoinvointi liittyy useammin korkeampiin annoksiin suun kautta. Jos ruoansulatuskanavan reaktioita havaitaan, niitä voi ehkä helpottaa ottamalla amoksisilliini/klavulaanihapon aterian yhteydessä.</p> <p>⁴ Sisältäen pseudomembranoottinen koliitti ja verenvuotoinen koliitti (ks. kohta 4.4)</p> <p>⁵ Kohtuullista AST- ja/tai ALT-arvon nousua on havaittu beetalaktaamiluokan antibiootteja saaneilla potilailla, mutta näiden löydösten merkitsevyyttä ei tiedetä.</p> <p>⁶ Näitä tapahtumia on havaittu muilla penisilliineillä ja kefalosporiineilla (ks. kohta 4.4).</p> <p>⁷ Jos yliherkkyydermatiittireaktio ilmenee, hoito tulee keskeyttää (ks. kohta 4.4).</p> <p>⁸ Ks. kohta 4.9</p> <p>⁹ Katso kohta 4.4</p> <p>¹⁰ Ks. kohdat 4.3 ja 4.4</p>	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet ja merkit

Ruoansulatuskanavan oireita ja neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä voi olla havaittavissa. On havaittu amoksisilliinista johtuvaa kidevirtsaaisuutta, joka joissakin tapauksissa johtaa munuaisvaurioon (ks. kohta 4.4).

Kouristuksia voi ilmetä potilailla, joiden munuaisten toiminta on häiriintynyt tai joiden saama annos on korkea.

Amoksisilliinin on ilmoitettu sakkauttavan virtsakatetreita ennen kaikkea suurten annosten intravenöösien yhteydessä. Katetrin avoimuus on tarkistettava säännöllisesti (ks. kohta 4.4)

Myrkytystilan hoito

Ruoansulatuskanavan oireita voidaan hoitaa oireenmukaisesti veden ja elektrolyyttien tasapainoa silmällä pitäen.

Amoksisilliini/klavulaanihappo voidaan poistaa elimistöstä hemodialyysissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Pharmakoterapeuttinen ryhmä: Penisilliinien yhdistelmät, mukaan lukien beetalaktamaasin estäjien kanssa; ATC-koodi: J01CR02.

Vaikutusmekanismi

Amoksisilliini on puolisynteettinen penisilliini (beetalaktaamiantibiootti), joka estää yhden tai useamman entsyymien (penisilliiniä sitovan proteiinin) peptidoglykaanissa, joka on bakteeriseinämän olennainen rakennekomponentti. Peptidoglykaanisynteesin estäminen johtaa soluseinämän heikkenemiseen, mistä tavallisesti seuraa solun hajoaminen ja kuolema.

Amoksisilliini on herkkä resistenttien bakteerien muodostamien beetalaktamaasien hajottavalle vaikutukselle, ja siksi amoksisilliinin toimintapektri yksin ei kata näitä entsyymejä muodostavia organismeja.

Klavulaanihappo on beetalaktaami, joka on rakenteellisesti penisilliinien tapainen. Se inaktivoi osan beetalaktamaasientsyymeistä ja estää näin amoksisilliinin inaktivoinnin. Klavulaanihapolla ei yksin ole kliinisesti käyttökelpoista antibakteerista tehoa.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Pienimmän mikrobien kasvua estävän lääkeainepitoisuuden yläpuolelle jäävä aika (T>MIC) katsotaan amoksisilliinin tehon pääasialliseksi määreeksi.

Resistenssimekanismit

Amoksisilliini/klavulaanihapolle muodostuvan resistenssin kaksi päämekanismia ovat:

- Niiden bakteerien beetalaktamaasien inaktivointi, joita klavulaanihappo ei itsessään estä, mukaan lukien luokat B, C and D.
- Niiden penisilliiniä sitovien proteiinien muuntaminen, jotka vähentävät antibakteerisen aineen yhtymistäipumusta kohteeseen.

Bakteerien läpikäsemättömyys tai ulospumppausmekanismit voivat aiheuttaa tai osaltaan edesauttaa bakteerien resistenssiä erityisesti Gram-negatiivisten bakteerien kohdalla.

Herkkyysrajat

Amoksisilliinin/klavulaanihapon MIC-herkkyysrajat ovat Eurooppalaisen mikrobilääkkeiden herkkyysmäärityskomitean (EUCAST) määrittämät

Organismi	Herkkyysrajat (µg/ml)		
	Herkkä, standardi annostus	Herkkä, tehokkain annostus	Resistentti
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1

<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaasinegatiiviset stafylokokit ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1–2	> 2
Enterobakteerit ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegatiiviset anaerobiset ¹	≤ 4	8	> 8
Grampositiiviset anaerobiset ¹	≤ 4	8	> 8
Lajiin liittymättömät herkkyysrajat ¹	≤ 2	4–8	> 8
¹ Ilmoitetut arvot ovat amoksisilliinipitoisuuksille. Herkkyystestauksessa käytetty klavulaanihappopitoisuus on vakiona 2 mg/l. ² Ilmoitetut arvot ovat oksasilliinipitoisuuksia. ³ Taulukon herkkyysarvot perustuvat ampisilliinin herkkyysrajoihin. ⁴ Resistentti herkkyysarvo R>8 mg/l takaa, että kaikki resistenssimekanismeja omaavat isolaatit raportoidaan resistentteinä. ⁵ Taulukon herkkyysarvot perustuvat bentsyylipenisilliinin herkkyysrajoihin.			

Lajikohtaisen resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajan mittaan, ja paikallistietämys resistenssistä on suotavaa etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarpeen mukaan tulee konsultoida asiantuntijoita, kun paikallinen resistenssin esiintyvyys on sellaisella tasolla, että aineen käyttökelpoisuus on kyseenalainen joissakin infektioityypeissä.

Yleisesti herkät lajit

Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkkä) £

Koagulaasinegatiiviset stafylokokit (metisilliinille herkkät)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes ja muut beetahemolyttiset streptokokit

Streptococcus viridans -ryhmä

Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Aerobiset mikro-organismit

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Lajit, joille hankittu resistenssi voi olla ongelmallinen

Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit

Enterococcus faecium \$

Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Inherentisti resistentit organismit

Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Muut mikro-organismit

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

§ Luonnollinen herkkyys suurella annoksella ilman hankittua resistenssimekanismia.

£ Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä amoksisilliini/klavulaanihapolle

¹ Penisilliinille resistenttiä *Streptococcus pneumoniaeta* ei pidä hoitaa tällä amoksisilliini/klavulaanihapon lääke muodolla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

² Herkkyydeltään heikentyneiden bakteerikantojen on raportoitu joissakin EU-maissa ylittävän 10 % kannoista.

5.2 Farmakokineetiikka

Absorptio

Amoksisilliini ja klavulaanihappo dissosioituvat täysin vesiliuoksessa fysiologisella pH-tasolla. Molemmat komponentit imeytyvät nopeasti ja hyvin suun kautta annettuna. Suun kautta annostelun jälkeen amoksisilliinin ja klavulaanihapon hyötyosuus on noin 70 %. Kummankin komponentin plasmaprofiili on samankaltainen ja aika korkeimpaan pitoisuuteen plasmassa (Tmax) on kummallakin noin tunti.

Farmakokineettiset tulokset tutkimuksesta, jossa amoksisilliini/klavulaanihappoa (500 mg/125 mg tabletti kahdesti päivässä) annosteltiin paastotilassa terveille vapaaehtoisille, on esitetty alla.

Keskiarvoiset (± SD) farmakokineettiset parametrit					
Annettu vaikuttava aine / Annetut vaikuttavat aineet	Annos (mg)	Cmax (µ g/ml)	Tmax * (h)	AUC (0–24h) ((µ g.h/ml)	T _{1/2} (h)
Amoksisilliini					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0– 2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Klavulaanihappo					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0– 2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
AMX – amoksisilliini, CA – klavulaanihappo					
* Mediaani (vaihteluväli)					

Amoksisilliinin ja klavulaanihapon seerumipitoisuudet, jotka aikaansaatiin amoksisilliini/klavulaanihapolla, ovat samankaltaiset kuin annosteltaessa suun kautta vastaava annos amoksisilliiniä ja klavulaanihappoa kumpaakin erikseen.

Biojakauma

Noin 25 % plasman klavulaanihaposta ja 18 % plasman amoksisilliinistä sitoutuu proteiiniin. Näennäinen jakautumistilavuus on amoksisilliinillä noin 0,3–0,4 l/kg ja klavulaanihapolla noin 0,2 l/kg.

Laskimoon annettuna sekä amoksisilliiniä että klavulaanihappoa on todettu sappirakossa, vatsakudoksessa, ihossa, rasvassa, lihaskudoksessa, nivelnesteessä ja vatsakalvonesteessä, sapessa ja määrässä. Amoksisilliini ei jakaudu adekvaatisti aivo-selkäydinnesteeseen.

Eläimillä tehdyistä tutkimuksista ei ole saatu näyttöä kummankaan komponentin lääkejäämien merkittävästä kudoksetenttiosta. Amoksisilliini voidaan havaita äidinmaidossa useimpien penisilliinien tavoin. Vähäisiä määriä klavulaanihappoa voidaan myös havaita äidinmaidossa (ks. kohta 4.6).

Sekä amoksisilliiniin että klavulaanihapon on todettu läpäisevän istukkaesteen (ks. kohta 4.6).

Biotransformaatio

Amoksisilliini erittyy osin virtsan mukana inaktiivisena penisilliinihappona 10–25 %:a alkuannoksesta vastaavina määrinä. Klavulaanihappo metaboloituu laajasti elimistössä ja eliminoituu virtsan ja ulosteen mukana ja hiilidioksidina uloshengityksen mukana.

Eliminaatio

Pääasiallinen amoksisilliiniin eliminaatioreitti on munuaisten kautta, kun taas klavulaanihappo poistuu sekä munuais- että muiden mekanismien kautta.

Amoksisilliini/klavulaanihapon eliminaation keskipuoliintumisaika on noin tunti ja keskikokonaispuhdistuma noin 25 l/h terveillä yksilöillä. Noin 60–70 % amoksisilliinistä ja noin 40–65 % klavulaanihaposta poistuu virtsan mukana muuttumattomana 6 tunnin kuluessa yhden amoksisilliini/klavulaanihappo 250 mg/125 mg tai 500 mg/125 mg tabletin antohetkestä. Eri tutkimuksissa on todettu, että poistuminen amoksisilliini poistuu virtsan mukana 50–85-prosenttisesti ja klavulaanihappo 27–60-prosenttisesti 24 tunnissa. Klavulaanihaposta suurin osa poistuu ensimmäisten 2 tunnin aikana antohetkestä.

Samanaikainen probenesidien käyttö viivästä amoksisilliiniin erittymistä, mutta ei viivästä klavulaanihapon eritystä munuaisten kautta (ks. kohta 4.5).

Ikä

Amoksisilliiniin eliminaation puoliintumisaika on lapsilla noin 3 kuukaudesta 2 vuoden ikään vastaava kuin vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla. Vastasyntyneillä (ja keskosenä syntyneillä) ensimmäisen elinvuoden aikana annostus saa tapahtua enintään kahdesti päivässä munuaisten eliminaatioreitin kypsyttömyyden vuoksi. Koska iäkkäillä potilailla on todennäköisemmin munuaisten vajaatoimintaa, on noudatettava varovaisuutta annostuksessa, ja voi olla tarpeen seurata munuaistoimintaa.

Sukupuoli

Kun amoksisilliini/klavulaanihappoa on annettu suun kautta terveille miehille ja naisille, sukupuoli ei ole vaikuttanut merkittävästi amoksisilliiniin eikä klavulaanihapon farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Amoksisilliini/klavulaanihapon kokonaispuhdistuma seerumista vähenee samassa suhteessa kuin munuaistoiminta heikkenee. Lääkkeen puhdistuman vähenemä on huomattavampi amoksisilliiniin kuin klavulaanihapon osalta, sillä suurempi osuus amoksisilliinistä erittyy munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä annostuksella on siksi ehkäistävä amoksisilliiniin liikakertyminen elimistöön samalla kun klavulaanihappotaso pidetään asianmukaisena (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnasta kärsivillä annostuksessa on noudatettava varovaisuutta, ja maksan toimintaa tulee seurata säännöllisin välein.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliniinen tutkimustieto turvallisuusfarmakologiasta, genotoksisuudesta ja lisääntymistoksisuudesta ei viittaa erityiseen haittaan ihmisille.

Koirilla amoksisilliini/klavulaanihapolla suoritetuissa toistetussa annostoksisuustutkimuksissa on

havaittu mahan ärsytystä ja oksentelua sekä kielen värjäytymistä.

Amoksisilliini/klavulaanihapon tai sen komponenttien karsinogeenisyyttä ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

- Magnesiumstearaatti (E572)
- Natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A (perunatärkkelyksestä)
- Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)
- Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Tabletin kalvopäällyste

- Titaanidioksidi (E171)
- Hypromelloosi (E464)
- Makrogoli (4000, 6000)
- Dimetikoni (E900)
- Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyamidi-alumiini-PVC-kalvo /alumiinifolio, jossa 7, 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30 tai 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Altix Life s.r.o.
Nám. 14. října 2/1307
15000 Prague 5
Czech Republic

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr 41723

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: <{PP kuukausi VVVV}>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.02.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean verkkosivulla www.fimea.fi

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

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

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

- Förväntade patogener och deras troliga känslighet mot antibakteriella medel (se avsnitt

4.4).

- Infektionens svårighetsgrad och placering.
- Patientens ålder, vikt och njurfunktion enligt nedan.

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

För vuxna och barn ≥ 40 kg ger den här formuleringen av Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan en total daglig dos på 1 500 mg amoxicillin/375 mg klavulansyra vid administrering enligt rekommendationen nedan. För barn < 40 kg ger den här formuleringen av Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan en maximal daglig dos på 2 400 mg amoxicillin/600 mg klavulansyra vid administrering enligt rekommendationen nedan. Om en högre daglig dos av amoxicillin krävs, bör en annan formulering av Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan väljas för att undvika administrering av onödigt höga dagliga doser av klavulansyra (se avsnitt 4.4 och 5.1).

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

Vuxna och barn ≥ 40 kg

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

Barn < 40 kg

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

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

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

Tabellen nedan visar erhållen dos (mg/kg kroppsvikt) hos barn som väger 25 kg till 40 kg vid administrering av en 500 mg/125 mg-tablett.

Kroppsvikt [kg]	40	35	30	25	Rekommenderad engångsdos [mg/kg kroppsvikt] (se ovan)
Amoxicillin [mg/kg kroppsvikt] per engångsdos (1 filmdragerad tablett)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67-20
Klavulansyra [mg/kg kroppsvikt] per engångsdos (1 filmdragerad tablett)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67-5

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

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

Äldre

Ingen dosjustering bedöms vara nödvändig

Nedsatt njurfunktion

Dosjusteringar är baserade på maximala rekommenderade doser av amoxicillin.

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

Vuxna och barn ≥ 40 kg

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

Barn < 40 kg

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

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan är avsett för oral användning.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Läkemedelsutlöst enterokolit (DIES) har rapporterats främst hos barn som får amoxicillin/klavulansyra (se avsnitt 4.8). DIES är en allergisk reaktion med långdragna kräkningar som främsta symptom (1-4 timmar efter intag) i frånvaro av allergiska hud- eller luftvägssymtom. Ytterligare symptom kan vara

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

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

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

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

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

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

Förekomsten av klavulansyra i Amoxicillin/Clavulanic acid Bioglan kan leda till en icke-specifik bindning av IgG och albumin av de röda blodkropparnas membran, vilket leder till ett falskt positivt Coombs test.

Det finns rapporter om positiva testresultat med Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test hos patienter som fått amoxicillin/klavulansyra som därefter befanns vara fria från *Aspergillus*-infektion. Korsreaktioner med polysackarider och polyfuranoser som inte härrör från *Aspergillus* har rapporterats med Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test. Därför ska positiva testresultat hos patienter som får amoxicillin/klavulansyra tolkas med försiktighet och bekräftas med andra diagnosmetoder.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Orala antikoagulantia

Orala antikoagulantia och penicillin har använts i stor omfattning i praktiken utan rapporter om interaktion. I litteraturen finns dock fall av ökad INR (international normalised ratio) hos patienter som står på acenokumarol eller warfarin och som fått en kur amoxicillin. Om samtidig administrering är

nödvändig ska protrombintid eller INR kontrolleras noggrant med tillägg eller utsättning av amoxicillin. Dessutom kan det vara nödvändigt att justera dosen av orala antikoagulantia (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Metotrexat

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

Probenecid

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

Mykofenolatmofetil

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är diarré, illamående och kräkningar.

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

Följande terminologi har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<u>Infektioner och infestationer</u>	
Mukokutan candidiasis	Vanliga
Överväxt av icke-känsliga organismer	Ingen känd frekvens
<u>Blodet och lymfsystemet</u>	
Reversibel leukopeni (inklusive neutropeni)	Sällsynta
Trombocytopeni	Sällsynta
Reversibel agranulocytos	Ingen känd frekvens
Hemolytisk anemi	Ingen känd frekvens
Förlängd blödnings- och protrombintid ¹	Ingen känd frekvens
<u>Immunsystemet¹⁰</u>	
Angioneurotiskt ödem	Ingen känd frekvens
Anafylaxi	Ingen känd frekvens
Syndrom liknande serumsjuka	Ingen känd frekvens
Överkänslighetsvaskulit	Ingen känd frekvens
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	
Yrsel	Mindre vanliga
Huvudvärk	Mindre vanliga
Reversibel hyperaktivitet	Ingen känd frekvens
Krampanfall ²	Ingen känd frekvens
Aseptisk meningit	Ingen känd frekvens
<u>Hjärta</u>	
Kounis syndrom	Ingen känd frekvens
<u>Magtarmkanalen</u>	
Diarré	Mycket vanliga
Illamående ³	Vanliga
Kräkningar	Vanliga
Matsmältningsbesvär	Mindre vanliga
Antibiotikautlöst kolit ⁴	Ingen känd frekvens
Svart hårig tunga	Ingen känd frekvens
Läkemedelsutlöst enterokolit	Ingen känd frekvens
Akut pankreatit	Ingen känd frekvens
<u>Lever och gallvägar</u>	
Ökningar av ASAT och/eller ALAT ⁵	Mindre vanliga

Hepatit ⁶	Ingen känd frekvens
Kolestatisk gulsot ⁶	Ingen känd frekvens
<u>Hud och subkutan vävnad⁷</u>	
Hudutslag	Mindre vanliga
Pruritus	Mindre vanliga
Urtikaria	Mindre vanliga
Erythema multiforme	Sällsynta
Stevens-Johnsons syndrom	Ingen känd frekvens
Toxisk epidermal nekrolys	Ingen känd frekvens
Bullös exfoliativ dermatit	Ingen känd frekvens
Akut generaliserad exantematös pustules (AGEP) ⁹	Ingen känd frekvens
Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	Ingen känd frekvens
Linjär IgA-sjukdom	Ingen känd frekvens
<u>Njur- och urinvägar</u>	
Interstitiell nefrit	Ingen känd frekvens
Kristalluri (inklusive akut njurskada) ⁸	Ingen känd frekvens

¹ Se avsnitt 4.4.

² Se avsnitt 4.4.

³ Illamående förknippas oftare med höga orala doser. Om gastrointestinala reaktioner är påtagliga kan de reduceras genom att amoxicillin/klavulansyra tas i samband med måltid.

⁴ Inklusive pseudomembranös kolit och blödande kolit (se avsnitt 4.4).

⁵ En måttlig ökning av ASAT och/eller ALAT har noterats hos patienter behandlade med betalaktamantibiotika, men signifikansen av dessa observationer är okänd.

⁶ Dessa händelser har noterats med andra penicilliner och cefalosporiner (se avsnitt 4.4).

⁷ Om hudöverkänslighetsreaktioner inträffar ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.4).

⁸ Se avsnitt 4.9.

⁹ Se avsnitt 4.4.

¹⁰ Se avsnitt 4.3 and 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Sverige:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

Finland:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för

läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken på överdos

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

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

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

Behandling av intoxikation

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

Amoxicillin/klavulansyra kan tas bort från cirkulationen med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Resistensmekanism

De två huvudsakliga resistensmekanismerna för amoxicillin/klavulansyra är:

- Inaktivering orsakad av de bakteriella betalaktamaser som inte själva hämmas av klavulansyra, inklusive klass B, C och D.

- Förändring av penicillinbindande proteiner, vilka minskar det antibakteriella medlets affinitet för målet.

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

Brytpunkter

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

Organism	Brytpunkter för känslighet (µg/ml)		
	Känslig	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>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobakterier ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegativa anaeroba ¹	≤ 4	8	> 8
Grampositiva anaeroba ¹	≤ 4	8	> 8
Icke artrelaterade brytpunkter ¹	≤ 2	4-8	> 8

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

² Rapporterade värden avser oxacillinkoncentrationer.

³ Brytpunktsvärdena i tabellen är baserade på brytpunkter för ampicillin.

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

⁵ Brytpunktsvärden i tabellen är baserade på brytpunkter för benzylopenicillin.

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.

<p><u>Vanliga känsliga arter</u></p> <p><u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänsliga) £ Koagulasnegativa stafylokocker (meticillinkänsliga) <i>Streptococcus agalactiae</i>¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> och andra beta-hemolytiska streptokocker <i>Streptococcus viridans</i>-grupp</p> <p><u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p> <p><u>Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem</u></p>

<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecium</i> §
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Organismer med inneboende resistens</u>
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Andra mikroorganismer</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av förvärvad resistensmekanism. £ Alla meticillinresistanta stafylokocker är resistenta mot amoxicillin/klavulansyra. ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> som är resistent mot penicillin bör inte behandlas med denna formulering av amoxicillin/klavulansyra (se avsnitt 4.2 och 4.4). ² Stammar med minskad känslighet har rapporterats i vissa EU-länder med en frekvens högre än 10 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Amoxicillin och klavulansyra sönderdelas helt i vattenlösningar vid fysiologiskt pH. Båda komponenterna absorberas snabbt och väl vid oral administrering. Efter oral administrering är biotillgängligheten för amoxicillin och klavulansyra cirka 70 %. Plasmaprofilerna för de två 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 (500 mg/125 mg tabletter två gånger dagligen) administrerades i fastande tillstånd till grupper med friska frivilliga visas nedan.

Genomsnittliga (± SD) farmakokinetiska parametrar					
Administrerad aktiv substans	Dos	C _{max}	T _{max} *	AUC _(0-24h)	T _{1/2}
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoxicillin					

AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Klavulansyra					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
AMX - amoxicillin, CA - klavulansyra * Median (intervall)					

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

Distribution

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

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

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

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

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

Ålder

Elimineringshalveringstiden för amoxicillin är likartad för barn i åldern runt 3 månader till 2 år jämfört med äldre barn och vuxna. För mycket små barn (inklusive prematura nyfödda) ska

administreringsintervallet inte överstiga administrering två gånger om dagen under den första levnadsveckan på grund av omognad i fråga om den renala elimineringsvägen. Eftersom det är mer troligt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion ska försiktighet iaktas vid val av dos och det kan vara bra att övervaka njurfunktion.

Kön

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

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

Filmdragering

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Altiex Life s.r.o.
Nám. 14. října 2/1307
15000 Prague 5
Czech Republic

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 41723

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: {DD month YYYY}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.02.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats www.fimea.fi.