

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amoxin comp 80 mg / 11,4 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml käyttövalmista oraalisuspensiota (vast. 0,160 g jauhetta) sisältää:

Amoksisilliinia	80 mg
vastaten amoksisilliiniriidraattia	91,8 mg
Klavulaanihappoa	11,4 mg
vastaten kaliumklavulanaattia	13,6 mg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

1 ml käyttövalmista oraalisuspensiota sisältää:

- 1,7 mg aspartaamia (E 951)
- 0,36 mg sitruuna-aromia [sisältää glukoosia, sorbitolisiirappia (E 420), rikkidioksidia (E 220)]
- 0,86 mg persikka-aprikoosiaromia [sisältää glukoosia, sorbitolisiirappia (E 420), rikkidioksidia (E 220)]
- 4,0 mg appelsiiniaromia (sisältää glukoosia, bentsyylialkoholia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten.

Vaalea jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Amoxin comp 80 mg / 11,4 mg/ml oraalisuspensio 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.

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

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

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

Seuraavat asiat on huomioitava valittaessa amoksisilliini-klavulaanihapon annosta tietyn infektion 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.

Amoksisilliini-klavulaanihapon vaihtoehtoisia lääkemuotoja (esim. sellaisia, joissa amoksisilliiniannos on korkeampi ja/tai amoksisilliinin ja klavulaanihapon suhde on erilainen) on harkittava tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Alle 40 kg painavien lasten enimmäisannos vuorokaudessa on tätä amoksisilliini-klavulaanihapon lääkemuotoa käytettäessä 1000–2800 mg amoksisilliinia/143–400 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti. Jos tarvitaan suurempaa päivittäistä amoksisilliiniannosta, suositellaan toisen amoksisilliini-klavulaanihappo -valmisteen valitsemista, jotta vältytään tarpeettoman suurilta päivittäisiltä klavulaanihappoannoksilta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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).

Aikuisia ja ≥ 40 kg painavia lapsia olisi hoidettava aikuisille tarkoitetuilla amoksisilliini/klavulaanihappo-valmisteilla.

Alle 40 kg painavat lapset

Suosittelun annos:

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

Lapsille voidaan amoksisilliini-klavulaanihappo antaa tabletteina, suspensiona tai lapsille tarkoitettujen annospussien muodossa. 6-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille amoksisilliini-klavulaanihappo olisi mieluiten annettava suspensiona tai lapsille tarkoitettujen annospussien muodossa.

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

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Potilaille, joiden kreatiiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, ei suositella käytettäväksi amoksisilliini-klavulaanihappo -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

Amoxin comp 80 mg / 11,4 mg/ml oraalisuspensio otetaan suun kautta.

Annos tulee ottaa aterian alussa, jotta voidaan minimoida mahdollinen gastrointestinaalinen intoleranssi ja optimoida amoksisilliini-klavulaanihapon imeytyminen.

Hoito voidaan aloittaa parenteraalisesti, laskimonsisäisesti annosteltavan lääkkeen valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden mukaisesti, ja jatkaa suun kautta annettavalla valmisteella.

Ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa, ks. kohta 6.6.

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-klavulaanihaposta johtunut keltatauti/maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Penisilliinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (kuten anafylaktoidisia 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-klavulaanihappohoito on lopetettava ja aloitettava sopiva vaihtoehtoinen hoito.

Lääkkeen aiheuttamaa enterokoliittista oireyhtymää (drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) on raportoitu pääasiassa amoksisilliinia 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-klavulaanihaposta amoksisilliiniin virallisia hoitosuosituksia noudattaen.

Tämä amoksisilliini-klavulaanihappo -valmiste ei sovellu käytettäväksi silloin kun on olemassa suuri riski, että oletetut patogeenit ovat resistenttejä beetalaktaamivalmisteille, eikä tämä resistenssi välity sellaisten beetalaktamaasien kautta, jotka ovat herkkiä klavulaanihappoinhibitiolle. 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-klavulaanihapon 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 valmistelle resistenteille 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 amoksisilliini-klavulaanihappo -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 lievästä 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 antibioottihoitoon liittyvää koliittia esiintyy, amoksisilliini-klavulaanihappo -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 määrääjain elintoimintoja, mm. munuaisten, maksan ja hematopoieettisen 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 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.

Amoxin 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

Aspartaami (E 951)

Suun kautta nautittu aspartaami hydrolysoituu ruoansulatuskanavassa. Hydrolyysin yksi päätuotteista on fenyylialaniini, joka voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketoniauria (PKU). Nonkliinistä tai kliinistä tietoa aspartaamin käytöstä alle 12 viikon ikäisille vauvoille ei ole saatavana arviointia varten.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 5 ml käyttövalmistetta oraalisuspensiota, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Glukoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Sorbitoli (E 420)

Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

Rikkidioksidi (E 220)

Saattaa harvoissa tapauksissa aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireyhtiä ja bronkospasmeja.

Bentsyylialkoholi

Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Suuret bentsyylialkoholimäärät saattavat kertyä elimistöön ja voivat aiheuttaa haittavaikutuksia (metabolista asidoosia). Tätä lääkettä tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta, jotka ovat raskaana tai jotka imettävät.

Ei saa käyttää pienille lapsille (alle 3-vuotiaille) yli viikon ajan, johtuen bentsyylialkoholin kertymiseen liittyvästä riskien lisääntymisestä.

Bentsyylialkoholin käyttöön pienille lapsille on liittynyt vaikeita haittavaikutuksia, kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gasping-oireyhtymä”).

Bentsyylialkoholin laskimoon antoon on liittynyt vastasyntyneiden vakavia haittavaikutuksia ja kuolemia (”gasping-oireyhtymä”). Bentsyylialkoholin pienintä mahdollisesti toksista annosta ei tunneta. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa vastasyntyneelle lapselle ilman lääkärin erillistä suositusta.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Oraaliset antikoagulantit

Oraalisia antikoagulantteja ja penisilliiniantibiootteja 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.

Mykofenolaattimofetiili

Mykofenolaattimofetiilia saavilla potilailla on raportoitu mykofenolaattimofetiilin aktiivisen metaboliitin, mykofenolihapon (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 kliininen 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 synnyneiden epämuodostumien vaaran suurenemiseen. Yhdessä tutkimuksessa naisilla, joilla oli todettu ennen aikainen sikiökälvojen 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 sieninfektio ovat mahdollisia, joten imetys täytyy mahdollisesti lopettaa. Herkistymisen mahdollisuus olisi huomioitava. Amoksisilliini-klavulaanihappoa tulee käyttää imetyksen aikana ainoastaan lääkärin tekemän hyöty/riski-arvion jälkeen.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn 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 kliinisissä tutkimuksissa ja amoksisilliini/klavulaanihapon 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10,000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

<i>Infektiot</i>	
mukokutaaninen kandidiaasi	yleinen
resistenttien mikrobien lisääntyminen	tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>	

korjautuva leukopenia (myös neutropenia)	harvinainen
trombosytopenia	harvinainen
korjautuva agranulosytoosi	tuntematon
hemolyyttinen anemia	tuntematon
vuotoajan ja protrombiiniajan pidentyminen ¹	tuntematon
<i>Immuunijärjestelmä¹⁰</i>	
angioneuroottinen ödeema	tuntematon
anafylaksi	tuntematon
seerumisairauden kaltainen oireyhtymä	tuntematon
allerginen vaskuliitti	tuntematon
<i>Hermosto</i>	
huimaus	melko harvinainen
päänsärky	melko harvinainen
korjautuva hyperaktiivisuus	tuntematon
kouristukset ²	tuntematon
aseptinen meningiitti	tuntematon
<i>Sydän</i>	
Kounisin oireyhtymä	tuntematon
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
ripuli	yleinen
pahoinvointi ³	yleinen
oksentelu	yleinen
ruoansulatushäiriöt	melko harvinainen
antibiootihoidon yhteydessä esiintyvä suolitulehdus ⁴	tuntematon
musta nukkainen kieli	tuntematon
hampaiden värjäytyminen ¹¹	tuntematon
lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä	tuntematon
akuutti haimatulehdus	tuntematon
<i>Maksa ja sappi</i>	
ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu ⁵	melko harvinainen
hepatiitti ⁶	tuntematon
kolestaattinen keltaisuus ⁶	tuntematon
<i>Iho ja ihonalainen kudokset⁷</i>	
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 ⁹	tuntematon
lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)	tuntematon
lineaarinen IgA-sairaus	tuntematon
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	
interstitiaalinfriitti	tuntematon
kidevirtsaisuus (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio) ⁸	tuntematon
¹ Ks. kohta 4.4 ² Ks. kohta 4.4 ³ Pahoinvointi liittyy useimmiten suuriin peroraalisiin annoksiin. Mahdollisia ruoansulatuskanavan reaktioita voidaan vähentää ottamalla amoksisilliini/klavulaanihappo aterian alussa. ⁴ Mukaan lukien pseudomembranoottinen suolitulehdus ja vuotava suolitulehdus (ks. kohta 4.4).	

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

⁶ Näitä tapahtumia on todettu muilla penisilliineillä ja kefalosporiineilla (ks. kohta 4.4).

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

⁸ Ks. kohta 4.9

⁹ Ks. kohta 4.4

¹⁰ Ks. kohdat 4.3 ja 4.4

¹¹ Pinnallista hampaiden väjäytymistä 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

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 elektrolyytitasapainon häiriöitä.

Amoksisilliinista johtuvaa kidevirtsaaisuutta, 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 elektrolyytitasapainoon. Amoksisilliini-klavulaanihappo voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Penisilliinien yhdistelmävalmisteet, mukaan lukien beetalaktamaasi-inhibiittorit

ATC-koodi: J01CR02.

Vaikutusmekanismi

Amoksisilliini on puolisynteettinen penisilliini (beetalaktaamiantibiotti), 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.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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.

EUCAST raja-arvot

Amoksisilliini-klavulaanihapon MIC (minimum inhibitory concentration) -raja-arvot ovat EUCAST:n (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) antamia (versio 13.0, 2023-01-01).

Patogeeni	MIC-raja-arvo (mg/l)	
	Herkkä	Resistentti
Enterobakteerit (suussa, virtsateissä syntyneet infektiot)	$\leq 0,001^1$	$> 8^1$
Enterobakteerit (suussa, ainoastaan komplisoitumattomat virtsatieinfektiot)	$\leq 32^1$	$> 32^1$
Enterobakteerit (suussa, muut käyttöaiheet)	$(\leq 8)^1$	$(> 8)^1$
<i>Staphylococcus</i> spp.	huomautukset ^{2,3,4}	huomautukset ^{2,3,4}
<i>Enterococcus</i> spp. ⁵	$\leq 4^{1,6}$	$> 8^{1,6}$
Ryhmien A, B, C ja G streptokokit ⁷	huomautus ⁸	huomautus ⁸
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (suussa) ⁷	$\leq 0,5^1$	$> 1^1$
Viridans-ryhmään kuuluvat streptokokit ⁷	huomautus ^{9,10}	huomautus ^{9,10}
<i>Haemophilus influenzae</i> (suussa)	$\leq 0,001^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Pasteurella</i> spp.	$\leq 1^1$	$> 1^1$
PK-PD (lajista riippumattomat) raja-arvot	$\leq 2^1$	$> 8^1$

¹ Herkkyystestejä varten klavulaanihappopitoisuus on vakioitu tasolle 2 mg/l

² Useimmat *S. aureus* -kannat tuottavat penisillinaasia ja osa niistä on metisilliiniresistenttejä.

Jompikumpi näistä mekanismeista aiheuttaa kyseisten kantojen amoksisilliiniresistenssin. Bentsyylipenisilliinille ja kefoksitiinille herkäät isolaatit voivat olla herkkiä kaikille penisillineille. Suun kautta tapahtuvan annostelun yhteydessä on huolehdittava infektiotaueen riittävästä altistumisesta antibiootille. Kefoksitiinille resistentit isolaatit ovat resistenttejä kaikille penisillineille.

³ Useimmat stafylokokit tuottavat penisillinaasia ja osa niistä on metisilliiniresistenttejä. Jompikumpi näistä mekanismeista aiheuttaa kyseisten kantojen amoksisilliiniresistenssin. Yksikään tällä hetkellä käytössä olevista menetelmistä ei pysty tunnistamaan kaikkien stafylokokkilajien mahdollista penisillinaasituotantoa.

⁴ Ampisilliiniherkäät *S. saprophyticus* -bakteerit ovat *mecA*-negatiivisia ja herkkiä amoksisilliinille (sekä beetalaktamaasin estäjän kera että ilman sitä).

⁵ Aminopenisilliinien raja-arvot enterobakteerien hoidossa perustuvat laskimonsisäiseen antoon. Suun

kautta tapahtuvaa antoa ajatellen raja-arvot soveltuvat ainoastaan virtsatieinfektioihin.

⁶ *E. faecalis* -bakteerin kohdalla amoksisilliiniherkkyys (sekä beetalaktamaasin estäjän kera että ilman sitä) on oletettavissa oleva fenotyyppi, kun puolestaan resistenssi on yleistä *E. faecium* -bakteerilla. Ampisilliinille resistenttien isolaattien voidaan raportoida olevan amoksisilliiniresistenttejä (beetalaktamaasin estäjän kera tai ilman sitä). *E. faecalis* -bakteerin osalta agardiffuusiomenetelmällä (ns. kiekkomenetelmällä) ampisilliiniresistenssiä osoittanut tulos on vielä vahvistettava MIC-testillä.

⁷ Beetalaktamaasin toimintaa estävän aineen lisääminen ei lisää kliinistä hyötyä.

⁸ Streptokokki A, B, C ja G -ryhmien herkkyudet penisilliinille voidaan päätellä bentsyylipenisilliinillä todettujen herkkyysien perusteella.

⁹ Bentsyylipenisilliiniä (MIC-testi tai agardiffuusiomenetelmä) voidaan käyttää viridans-ryhmän streptokokkien beetalaktaamiresistenssin selvittämiseksi. Testissä negatiivisiksi luokitellut isolaatit voidaan raportoida olevan herkkiä beetalaktaamiantibiooteille, joiden kliiniset raja-arvot ovat tiedossa (mukaan lukien ne, joissa on ”huomautus”). Positiivisiksi luokiteltujen isolaattien herkkyudet on testattava yksittäisille lääkaineille erikseen, tai raportoitava olevan resistenttejä.

¹⁰ Bentsyylipenisilliinille negatiivisten isolaattien herkkyudet voidaan päätellä bentsyylipenisilliinin tai ampisilliinin perusteella. Bentsyylipenisilliinille positiivisten isolaattien herkkyudet voidaan päätellä ampisilliinin perusteella.

Nämä tiedot on tuotettu osittain ECDC:n palvelusopimusten mukaisesti, ja EUCAST on asettanut ne maksutta käyttäjien saataville, ja ne ovat vapaasti käytettävissä EUCAST-verkkosivustolla www.eucast.org. EUCAST-suositukset päivittyvät usein ja viimeisimmät versiot ovat saatavilla www.eucast.org tai www.eucast.org/clinical_breakpoints/ -verkkosivustoilla.

Joillakin lajeilla hankitun 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
Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä)£ koagulaasi-negatiiviset stafylokokit (metisilliinille herkkä) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> ja muut beetahemolyttiset streptokokit <i>Streptococcus viridans</i> -ryhmä Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit: <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> Anaerobiset mikro-organismit: <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Lajit, joiden hankittu resistenssi saattaa aiheuttaa ongelmia
Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit: <i>Enterococcus faecium</i> \$ Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit: <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>

<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Luonnostaan resistentit mikro-organismit
Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit: <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> Muut mikro-organismit: <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Luonnostaan kohtalainen herkkyys ilman hankittua resistenssimekanismeja £ Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä amoksisilliini-klavulaanihapolle. ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> -kantoja, jotka ovat resistenttejä penisilliinille, ei pidä hoitaa tällä amoksisilliini-klavulaanihappovalmisteella (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). ² Eräissä EU-maissa kantoja, joiden herkkyys on heikentynyt, on raportoitu esiintyvän yli 10 %.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Amoksisilliini ja klavulaanihappo liukenevat täydellisesti vesiliuoksiin fysiologisessa pH:ssa. Molemmat aineet imeytyvät nopeasti ja hyvin suun kautta annettaessa. Amoksisilliini-klavulaanihappo imeytyy parhaiten, kun se otetaan aterian aluksi. Suun kautta annettaessa amoksisilliinin ja klavulaanihapon biologinen hyötösuus 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 875mg/125mg	875	11,64 $\pm 2,78$	1,50 (1,0-2,5)	53,32 $\pm 12,31$	1,19 $\pm 0,21$
klavulaanihappo					
AMX/CA 875mg/125mg	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 klavulaanihappo-pitoisuudet seerumissa ovat samat kuin annettaessa pelkkää amoksisilliiniä tai klavulaanihappoa suun kautta vastaavina annoksina.

Jakautuminen

Noin 25 % plasman koko klavulaanihappopitoisuudesta ja 18 % plasman koko amoksisilliini-pitoisuudesta 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-klavulaanihappo -tabletin kerta-annoksen jälkeen. Eri tutkimuksissa on todettu, että virtsaan erittyy 24 tunnin kuluessa 50–85 % amoksisilliinista ja 27–60 % klavulaanihaposta. Klavulaanihaposta suurin osa erittyy kahden 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 vanhemmillä lapsilla ja aikuisilla. Vastasyntyneiden lasten (myös ennenaikaisesti syntyneiden) ensimmäisen elinvuoden aikana annostiheys ei saisi ylittää kahta kertaa vuorokaudessa munuaisista riippuvan poistumisreitit kypsyttömyyden vuoksi.

Koska iäkkäillä potilailla on todennäköisemmin heikentynyt munuaistoiminta, annoksen valinnassa on noudatettava varovaisuutta. Munuaistoiminnan seuranta saattaa myös olla hyödyllistä.

Sukupuoli

Annettaessa 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 turvattu 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-kliiniset 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 Amoxin comp 80 mg / 11,4 mg/ml oraalisuspensiolla eikä sen komponenteilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

sitruunahappo
trinatriumsitraatti
aspartaami(E951)
talkki
guar-galaktomannaani
piidioksidi
sitruuna-aromi [luontaiset aromit, luontaisen kaltaiset aromit, glukoosi, maltodekstriini, butyylihydroksianisoli (E320), sorbitolisiirappi (E 420), rikkidioksidi (E 220)]
persikka-aprikoosiaromi [luontaiset aromit, luontaisen kaltaiset aromit, maltodekstriini, butyylihydroksianisoli (E320), sorbitolisiirappi (E420), rikkidioksidi (E 220)]
appelsiiniaromi [sisältää mm. maltodekstriiniä, tiivistettyä appelsiiniöljyä, tiivistettyä sitruunaöljyä, vanilliinia, laimentamatonta nerolia (pomeranssista), bentsyylialkoholia]

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

2 vuotta.

Käyttövalmis oraalisuspensio säilyy seitsemän vuorokautta jääkaapissa (2–8 °C).

6.4. Säilytys

Käyttövalmis suspensio on säilytettävä jääkaapissa (2-8 °C) ja käytettävä seitsemän vuorokauden kuluessa.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alkuperäispakkaus sisältää

- ruskea lasipullo (tyypin III lasia), 60 ml, 120 ml tai 150 ml
- suojakalvoinen kierrekorkki
- mitta-asteikollinen annosruisku (5 ml) 60 ml:n pulloille (pakkauskoot 35 ml, 50 ml, 60 ml)
- mittalusikka (5 ml) 120 ml:n (pakkauskoot 70 ml, 75 ml, 100 ml) ja 150 ml:n pulloille (pakkauskoko

140 ml)

- 1 pullo sisältää 5,6 g jauhetta (35 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)
- 1 pullo sisältää 8,0 g jauhetta (50 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)
- 1 pullo sisältää 9,6 g jauhetta (60 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)
- 1 pullo sisältää 11,2 g jauhetta (70 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)
- 1 pullo sisältää 12,0 g jauhetta (75 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)
- 1 pullo sisältää 16,0 g jauhetta (100 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)
- 1 pullo sisältää 22,4 g jauhetta (140 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen toimittamisen yhteydessä oraalisuspensio valmistetaan seuraavan ohjeen mukaan:
Avaa kierrekorkki ja varmista, että pullon suojakalvo on ehjä ja tiukasti kiinni pullon suussa. Älä käytä valmistetta, jos suojakalvo ei ole ehjä. Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos pullossa näkyy kuiva-ainepaakkuja ennen käyttöön valmistusta.

Ravitele pulloa irrottaaksesi jauhe. Poista kalvo varovasti kokonaan ja hävitä se ennen kuin valmistat oraalisuspension. Lisää vettä tarkasti kahdessa erässä (kokonaismäärä, ks. alla) ja ravista hyvin kummankin lisäyksen jälkeen.

Käyttövalmista valmistetta ei saa käyttää, jos sen väri poikkeaa luonnonvalkoisesta.

Ravista pulloa hyvin aina ennen lääkeannoksen ottamista.

- 31,9 ml vettä lisätään 35 ml pullosta saatavissa olevan oraalisuspensioerän valmistamista varten.
- 45,5 ml vettä lisätään 50 ml pullosta saatavissa olevan oraalisuspensioerän valmistamista varten.
- 54,6 ml vettä lisätään 60 ml pullosta saatavissa olevan oraalisuspensioerän valmistamista varten.
- 63,7 ml vettä lisätään 70 ml pullosta saatavissa olevan oraalisuspensioerän valmistamista varten.
- 68,3 ml vettä lisätään 75 ml pullosta saatavissa olevan oraalisuspensioerän valmistamista varten.
- 89,3 ml vettä lisätään 100 ml pullosta saatavissa olevan oraalisuspensioerän valmistamista varten.
- 125,0 ml vettä lisätään 140 ml pullosta saatavissa olevan oraalisuspensioerän valmistamista varten.

Käyttövalmis oraalisuspensio on väriltään luonnonvalkoista.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18292

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.12.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.12.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.5.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amoxin comp 80 mg / 11,4 mg/ml pulver till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml färdigberedd oral suspension (motsvarar 0,160 g pulver) innehåller:

Amoxicillin	80 mg
motsvarande amoxicillintrihydrat	91,8 mg
Klavulansyra	11,4 mg
motsvarande kaliumklavulanat	13,6 mg

Hjälpämnen med känd effekt

1 ml bruksfärdig oral suspension innehåller:

1,7 mg aspartam (E 951)

0,36 mg citronarom [innehåller glukos, sorbitolsirap (E 420), svaveldioxid (E 220)]

0,86 mg persiko-aprikosarom [innehåller glukos, sorbitolsirap (E 420), svaveldioxid (E 220)]

4,0 mg apelsinarom (innehåller glukos, bensylalkohol).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till oral suspension.

Ljust pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Amoxin comp 80 mg/11,4 mg/ml oral suspension 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 *otitis media*
- Akuta exacerbationer av kronisk bronkit (adekvat diagnostiserad)
- Samhällsförvärd pneumoni
- Cystit
- Pyelonefrit
- Hud- och mjukdelsinfektioner, särskilt cellulit, djurbett, allvarlig dental abscess med spridande cellulit
- Skelett- och ledinfektioner, särskilt osteomyelit.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Följande detaljer bör observeras vid val av dos av amoxicillin/klavulansyra för behandling av någon särskild infektion:

- antagliga/sannolika patogener och deras troliga känslighet för antibakteriella medel (se avsnitt 4.4)
- infektionens svårighetsgrad och placering
- patientens ålder, vikt och njurfunktion enligt nedan.

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

För barn < 40 kg ger den här formuleringen av amoxicillin/klavulansyra en maximal daglig dos på 1 000 - 2 800 mg amoxicillin/143 - 400 mg klavulansyra vid administrering enligt rekommendationerna nedan. Om det anses att en högre daglig dos av amoxicillin krävs, bör en annan formulering av amoxicillin/klavulansyra väljas för att undvika administrering av onödigt höga dagliga doser av klavulansyra (se avsnitt 4.4 och 5.1).

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

Vuxna och barn \geq 40 kg ska behandlas med formuleringar av amoxicillin/klavulansyra som är avsedda för vuxna.

Barn < 40 kg

Rekommenderad dos:

- 25 mg/3,6 mg/kg/dygn – 45 mg/6,4 mg/kg/dygn fördelat på två deldoser.
- Vid vissa infektioner (såsom *otitis media*, sinusit och infektioner i de nedre luftvägarna) kan dosen uppgå till högst 70 mg/10 mg/kg/dygn fördelat på två deldoser.

Barn kan behandlas med amoxicillin/klavulansyra antingen i form av tabletter, suspension eller dospåsar avsedda för barn. Barn upp till 6 år ska helst behandlas med amoxicillin/klavulansyra i form av suspension eller dospåsar avsedda för barn.

Det finns inga kliniska data för formuleringar av amoxicillin/klavulansyra 7:1 hos barn under 2 år för doser som överskrider 45 mg/6,4 mg/kg/dygn.

Det finns inga kliniska data för formuleringar av amoxicillin/klavulansyra 7:1 hos barn under 2 månader och därför kan inga doseringsrekommendationer ges för denna patientgrupp.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt njurfunktion

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

En behandling med amoxicillin/klavulansyra i förhållandet 7:1 rekommenderas inte vid behandling av patienter med ett kreatininclearance på mindre än 30 ml/min, eftersom rekommendationer för lämplig dosjustering inte finns att tillgå.

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringsätt

Amoxin comp 80 mg/11,4 mg/ml oral suspension tas via munnen.

Dosen ska tas i början av en måltid för att minimera risken för gastrointestinal intolerans och optimera absorptionen av amoxicillin/klavulansyra.

Behandlingen kan inledas parenteralt, i enlighet med vad som beskrivs i produktresumén för amoxicillin/klavulansyra IV-formuleringar, och sedan fortsättas med peroralt preparat.

För instruktioner gällande beredning av den bruksfärdiga orala suspensionen, se 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 andra betalaktamer (t.ex. cefalosporin, karbapenem eller monobaktam).
- Anamnes på gulsot/leversvikt på grund av tidigare kur med amoxicillin/klavulansyra (se avsnitt 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktoida och allvarliga kutana reaktioner) har rapporterats hos patienter som stått 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 någon 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 buksmärtor, diarré, hypotoni eller leukocytos med neutrofil. Det har förekommit allvarliga fall inklusive progression till chock.

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

Denna formulering med amoxicillin/klavulansyra är inte lämplig att använda om det föreligger en stor risk för att de presumtiva patogenerna är resistenta mot betalaktamer, och då denna resistens inte medieras av betalaktamaser känsliga för en hämning med klavulansyra. Denna formulering bör inte användas för att behandla penicillinresistent *S. pneumoniae*.

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

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

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

Långvarig användning kan ibland leda till överväxt av resistenta organismer.

Uppkomst av generaliserat erytem med feber och pustler i början av behandlingen kan vara ett symtom på akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.8). Denna reaktion kräver att behandlingen

med amoxicillin/klavulansyra avbryts och utgör en kontraindikation för 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 biverkningar har rapporterats främst hos män och äldre patienter och dessa kan eventuellt förknippas med långvarig behandling. Sådana händelser har i mycket sällsynta fall rapporterats hos barn. Inom alla populationer inträffar tecken och symtom vanligtvis under eller kort efter behandlingen, men i vissa fall kan de visa sig först flera veckor efter att behandlingen har avslutats. Levereffekterna är vanligtvis reversibla, men de kan vara svåra, och i mycket sällsynta fall har också dödsfall rapporterats. Dessa har nästan alltid inträffat hos patienter med någon allvarlig bakomliggande sjukdom eller annan samtidig medicineringsmedel som har känd potential för hepatiska effekter (se avsnitt 4.8).

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

En regelbunden utvärdering av organfunktioner, som t.ex. njurfunktion, leverfunktion och hematopoietisk funktion, rekommenderas vid långvarig behandling.

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

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

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

Vid kontroll av förekomst av glukos i urinen under en behandling med amoxicillin ska alltid enzymatiska glukosoxidametoder användas eftersom falska positiva resultat kan förekomma med icke-enzymatiska metoder.

Förekomsten av klavulansyra i Amoxin comp kan leda till en icke-specifik bindning av IgG och albumin vid 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 trots att dessa senare befunnits vara fria från *Aspergillus*-infektion. Korsreaktioner med polysackarider och polyfuranoser som inte härrör sig från *Aspergillus* har rapporterats med Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test. Således ska positiva testresultat hos patienter som får amoxicillin/klavulansyra tolkas med försiktighet och bekräftas med andra diagnosmetoder.

Hjälpämnen

Aspartam (E 951)

Aspartam hydrolyseras i magtarmkanalen vid oralt intag. En av de huvudsakliga hydrolyseringsprodukterna är fenylalanin, som kan vara skadligt för personer med fenylketonuri (PKU). Det saknas prekliniska och

kliniska data för användning av aspartam till spädbarn som är yngre än 12 veckor.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml bruksfärdig oral suspension, d.v.s. är näst intill "natriumfritt"

Glukos

Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukosgalaktosmalabsorption.

Sorbitol (E 420)

Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

Svaveldioxid (E 220)

Kan i sällsynta fall ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftvägarna.

Bensylalkohol

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion, eller patienter som är gravida eller ammar p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Använd inte läkemedlet längre än 1 vecka till små barn (yngre än 3 år) p.g.a. ökad risk för ackumulering hos små barn.

Bensylalkohol har ett samband med risken för allvarliga biverkningar så som andningssvårigheter ("gaspingsyndrom") hos små barn.

Intravenös administrering av bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos nyfödda ("gaspingsyndrom"). Minsta mängd bensylalkohol som kan orsaka toxicitet är inte känd. Ge inte läkemedlet till nyfödda om inte läkare har ordinerat det.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Orala antikoagulantia

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

Metotrexat

Penicilliner kan minska utsöndringen av metotrexat och leda till en potentiell ökning av toxiciteten.

Probenecid

Samtidig användning av probenecid rekommenderas inte. Probenecid minskar den renala tubulära sekretionen av amoxicillin. En samtidig användning av probenecid kan leda till ökade och förlängda halter av amoxicillin, men inte av klavulansyra i blodet.

Mykofenolatmofetil

Hos patienter som får mykofenolatmofetil, har en reduktion i pre-dos koncentration av den aktiva metaboliten mykofenolsyra (MPA) på ungefär 50 % rapporterats efter behandling med oralt amoxicillin plus

klavulansyra. Förändringen i predosnivå representerar inte nödvändigtvis förändringarna i den totala MPA-exponeringen. En förändring av mykofenolatmofetil-dosen bör därför normalt inte vara nödvändig i frånvaro av kliniska tecken på transplantatdysfunktion. Emellertid krävs noggrann klinisk övervakning 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, förlösning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Begränsade data gällande användning av amoxicillin/klavulansyra under graviditet hos människor tyder inte på någon 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 absolut nödvändig.

Amning

Bägge aktiva substanser i detta preparat utsöndras i bröstmjolk (det saknas kunskap om effekterna av klavulansyra på det ammade barnet). Därför är diarré och svampinfektioner i slemhinnor möjliga hos det ammade barnet, vilket innebär att amningen eventuellt måste avbrytas. Risken för sensibilisering bör beaktas. Amoxicillin/klavulansyra ska endast användas under amning efter att ansvarig läkare gjort en risk-/nytta-bedömning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier gällande preparatets eventuella inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Biverkningar med eventuell inverkan på dessa förmågor kan dock förekomma (t.ex. allergiska reaktioner, yrsel, krampanfall) (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

De mest frekvent rapporterade biverkningarna utgörs av diarré, illamående och kräkningar. Följande förteckning innefattar biverkningar som rapporterats i samband med kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion av amoxicillin/klavulansyra. Biverkningarna presenteras grupperade enligt MedDRAs organsystemklassificering.

Följande termer har använts för att klassificera förekomsten av olika biverkningar:

- mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
- mycket sällsynta ($< 1/10000$)
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<i>Infektioner och infestationer</i>	
Mukokutan candidiasis	Vanliga
Överväxt av resistenta mikrober	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	
Reversibel leukopeni (inklusive neutropeni)	Sällsynta
Trombocytopeni	Sällsynta
Reversibel agranulocytos	Ingen känd frekvens
Hemolytisk anemi	Ingen känd frekvens
Förlängd blödnings- och protrombintid ¹	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i> ¹⁰	

Angioneurotiskt ödem	Ingen känd frekvens
Anafylaxi	Ingen känd frekvens
Syndrom liknande serumsjuka	Ingen känd frekvens
Allergisk vaskulit	Ingen känd frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Yrsel	Mindre vanliga
Huvudvärk	Mindre vanliga
Reversibel hyperaktivitet	Ingen känd frekvens
Krampanfall ²	Ingen känd frekvens
Aseptisk meningit	Ingen känd frekvens
<i>Hjärtat</i>	
Kounis syndrom	Ingen känd frekvens
<i>Magtarmkanalen</i>	
Diarré	Mycket vanliga
Illamående ³	Vanliga
Kräkningar	Vanliga
Matsmältningsbesvär	Mindre vanliga
Antibiotikautlöst kolit ⁴	Ingen känd frekvens
Svart hårig tunga	Ingen känd frekvens
Missfärgade tänder ¹¹	Ingen känd frekvens
Läkemedelsutlöst enterokolit	Ingen känd frekvens
Akut pankreatit	Ingen känd frekvens
<i>Lever och gallvägar</i>	
Ökningar av ASAT och/eller ALAT ⁵	Mindre vanliga
Hepatit ⁶	Ingen känd frekvens
Kolestatisk gulsot ⁶	Ingen känd frekvens
<i>Hud och subkutan vävnad⁷</i>	
Hudutslag	Mindre vanliga
Pruritus	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 (AGEP) ⁹	Ingen känd frekvens
Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	Ingen känd frekvens
Linjär IgA-sjukdom	Ingen känd frekvens
<i>Njurar och urinvägar</i>	
Interstitiell nefrit	Ingen känd frekvens
Kristalluri (inklusive akut njurskada) ⁸	Ingen känd frekvens

¹ Se avsnitt 4.4.

² Se avsnitt 4.4.

³ Illamående är i de flesta fall förknippat med höga orala doser. Eventuella gastrointestinala reaktioner kan reduceras genom att ta amoxicillin/klavulansyra i början av en 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 resultat är okänd.

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

⁷ Om några hudreaktioner som tyder på överkänslighet inträffar, ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.4).

⁸ Se avsnitt 4.9.

⁹ Se avsnitt 4.4

¹⁰ Se avsnitt 4.3 och 4.4

¹¹ Ytliga missfärgningar av tänderna har i mycket sällsynta fall rapporterats hos barn. En god munhygien kan förhindra missfärgningen. Missfärgningarna kan i allmänhet avlägsnas genom tandborstning.

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Symtom och tecken på överdos

En överdosering kan orsaka gastrointestinala symtom och störningar i vätske- och elektrolytbalansen.

Kristalluri förorsakad av amoxicillin, vilket i vissa fall har lett till njursvikt, har observerats (se avsnitt 4.4).

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

Fällningar av amoxicillin har rapporterats i blåskatetrar; huvudsakligen 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 särskild uppmärksamhet fäst vid kontroll av vätske-/elektrolytbalansen. Amoxicillin/klavulansyra kan avlägsnas ur cirkulationen med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kombinationer av penicilliner, inklusive kombinationer med betalaktamashämmare

ATC-kod: J01CR02

Verkningsmekanism

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

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

Klavulansyra är en betalaktam som är strukturellt besläktad med penicillinerna. Det inaktiverar vissa betalaktamasenzymer och förhindrar således inaktiveringen av amoxicillin. Klavulansyra ensamt har ingen kliniskt användbar antibakteriell effekt.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Den tid som överstiger minsta hämmande koncentration ($T > MIC$) anses vara bland de viktigaste av determinanterna för effekt av amoxicillin.

Resistensmekanism

De två huvudsakliga resistensmekanismerna för amoxicillin/klavulansyra är:

- en inaktivering orsakad av sådana bakteriella betalaktamaser som inte själva hämmas av klavulansyra, t.ex. klass B, C och D.
- förändringar av de penicillinbindande proteinerna som minskar det antibakteriella medlets affinitet till målvävnaden.

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

EUCAST Brytpunkter

MIC (minimum inhibitory concentration) -brytpunkter för amoxicillin/klavulansyra är de som anges av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (version 13.0, 2023-01-01).

Patogen	MIC-brytpunkt (mg/l)	
	Känslig	Resistent
Enterobakterier (oral, infektioner med ursprung i urinvägarna)	$\leq 0,001^1$	$> 8^1$
Enterobakterier (oral, endast okomplicerade urinvägsinfektioner)	$\leq 32^1$	$> 32^1$
Enterobakterier (oral, andra indikationer)	$(\leq 8)^1$	$(> 8)^1$
<i>Staphylococcus</i> spp.	Anm. ^{2,3,4}	Anm. ^{2,3,4}
<i>Enterococcus</i> spp. ⁵	$\leq 4^{1,6}$	$> 8^{1,6}$
Streptokocker grupp A, B, C och G ⁷	Anm. ⁸	Anm. ⁸
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (oral) ⁷	$\leq 0,5^1$	$> 1^1$
Streptokocker i viridansgruppen ⁷	Anm. ^{9,10}	Anm. ^{9,10}
<i>Haemophilus influenzae</i> (oral)	$\leq 0,001^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Pasteurella</i> spp.	$\leq 1^1$	$> 1^1$
PK-PD (icke-artrelaterade) brytpunkter	$\leq 2^1$	$> 8^1$

¹ Standardhalten för klavulansyra vid känslighetstest är 2 mg/l.

² De flesta stammarna av *S. aureus* producerar penicillinas och en del är resistenta mot meticillin. Någondera av dessa mekanismer orsakar stammarnas resistens mot amoxicillin. Isolat som testats känsliga för bensylpenicillin och cefoxitin kan anses känsliga för alla penicilliner. Vid oral administrering bör en tillräcklig exponering vid infektionsstället försäkras. Isolat som testats resistenta mot cefoxitin är resistenta mot alla penicilliner.

³ De flesta stafylokockarterna producerar penicillinas och en del är resistenta mot meticillin. Någondera av dessa mekanismer orsakar arternas resistens mot amoxicillin. För närvarande finns ingen metod som med säkerhet kan upptäcka penicillinasproduktion hos alla arter av stafylokocker.

⁴ Ampicillinkänsliga *S. saprophyticus*-bakterier är *mecA*-negativa och känsliga för amoxicillin (med eller utan betalaktamashämmare).

⁵ Amoxicillins brytpunkter för enterobakterier är baserade på intravenös administrering. Vid oral administrering gäller brytpunkterna endast för urinvägsinfektioner.

⁶ Hos *E. faecalis* är en känslighet för amoxicillin (med eller utan betalaktamashämmare) den förväntade fenotypen, medan resistens är allmänt hos *E. faecium*. Isolat som uppvisar resistens mot ampicillin kan rapporteras vara resistenta mot amoxicillin (med eller utan betalaktamashämmare). Om *E. faecalis* uppvisar resistens mot ampicillin i ett diskdiffusionstest ska resultatet ännu bekräftas med ett MIC-test.

⁷ Ett tillägg av betalaktamashämmare ger inte ökad klinisk nytta.

⁸ Penicillinkänsligheten hos streptokocker i grupp A, B, C och G har härletts från känsligheten för

bensylpenicillin.

⁹ Bensylpenicillin (MIC-test eller diskdiffusionstest) kan utnyttjas för att undersöka betalaktamresistens hos viridansgruppen av stafylokocker. Isolat som i undersökningen klassificeras som negativa kan rapporteras vara känsliga för betalaktamantibiotika i fall där de kliniska brytningspunkterna är definierade (inklusive dem med "Anm."). Isolat som klassificeras som positiva ska testas för känslighet per varje enskilt antibiotikum, eller rapporteras vara resistent.

¹⁰ Känsligheten hos bensylpenicillinnegativa isolat kan härledas från bensylpenicillin eller ampicillin. Känsligheten hos bensylpenicillinpositiva isolat kan härledas från ampicillin.

Dessa data har delvis producerats under ECDCs tjänstekontrakt och gjorts tillgängliga av EUCAST utan kostnad för användaren och kan nås på EUCAST webbplatsen www.eucast.org. EUCAST rekommendationerna uppdateras ofta och de senaste versionerna finns tillgängliga på www.eucast.org eller www.eucast.org/clinical_breakpoints/.

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

Generellt sett känsliga arter
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänsliga stammar) [†] koagulasnegativa stafylokocker (meticillinkänsliga stammar) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> och övriga betahemolytiska streptokocker <i>Streptococcus viridans</i> -gruppen <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> <u>Anaeroba mikroorganismer:</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem
<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>
Organismer med naturlig resistens
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer:</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i>

<i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Övriga mikroorganismer: <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 resistenta mot amoxicillin/klavulansyra. ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> -stammar med resistens 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 på mer 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. Absorptionen av amoxicillin/klavulansyra optimeras vid intag i början av en måltid. Efter oral administrering är biotillgängligheten för amoxicillin och klavulansyra cirka 70 %. Plasmaprofilerna för bägge komponenterna är likartade, och tiden till maximal plasmakoncentration (t_{max}) är cirka en timme för dem båda.

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

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)
<i>Amoxicillin</i>					
AMX/CA 875mg/125mg	875	11,64 $\pm 2,78$	1,50 (1,0–2,5)	53,52 $\pm 12,31$	1,19 $\pm 0,21$
<i>Klavulansyra</i>					
AMX/CA 875mg/125mg	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 är de samma som uppnås vid oral administrering av ekvivalenta doser av amoxicillin eller klavulansyra ensamt.

Distribution

Cirka 25 % av den totala mängden klavulansyra i plasma och 18 % av den totala mängden amoxicillin är bundet till plasmaproteiner. Den beräknade distributionsvolymen är cirka 0,3–0,4 l/kg för amoxicillin och cirka 0,2 l/kg för klavulansyra.

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

Djurstudier har inte visat på signifikant ackumulering av någondera komponenten i något organ. Amoxicillin kan, i likhet med de flesta penicilliner, påvisas i bröstmjölk. Små mängder klavulansyra kan också förekomma i bröstmjölk (se avsnitt 4.6).

Både amoxicillin och klavulansyra passerar placentabariären (se avsnitt 4.6).

Metabolism

En del av amoxicillindosen utsöndras i urinen i form av inaktiv penicilloinsyra i mängder som motsvarar 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 elimineringen av 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 en administrering av en enkel dos amoxicillin/klavulansyra i form av tabletter på 250 mg/125 mg eller 500 mg/125 mg. Olika studier har visat att urinutsöndringen är 50–85 % för amoxicillin och 27–60 % för klavulansyra under en period på 24 timmar. När det gäller klavulansyra utsöndras den största delen under de första två timmarna efter administreringen.

En samtidig administrering av probenecid fördröjer utsöndringen av amoxicillin, men inte njurutsöndringen 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 vara tätare än två gånger om dagen under den första veckan, på grund av omognad i fråga om den renala elimineringsvägen.

Eftersom det är mer troligt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion ska försiktighet iaktas vid val av dos, och det kan vara bra att övervaka njurfunktion.

Kön

Vid oral administrering av amoxicillin/klavulansyra till friska män och kvinnor har könet inte uppvisat någon signifikant inverkan på farmakokinetiken för varken amoxicillin eller klavulansyra.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Toxicitetsstudier som utförts med upprepad dosering på hundar med amoxicillin/klavulansyra har uppvisat gastrisk irritation och kräkningar samt missfärgad tunga.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med Amoxin comp 80 mg/11,4 mg/ml oral suspension eller dess komponenter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

citronsyra

trinatriumcitrat

aspartam (E951)

talk

guargalaktomannan

kiseldioxid

citronarom [naturliga aromer, naturidentiska aromämnen, glukos, maltodextrin, butylhydroxianisol (E 320), sorbitolsirap (E 420), svaveldioxid (E 220)]

persiko-aprikosarom [naturliga aromer, naturidentiska aromämnen, maltodextrin, butylhydroxianisol (E 320), sorbitolsirap (E 420), svaveldioxid (E 220)]

apelsinarom [innehåller bl.a. maltodextrin, koncentrerad apelsinolja, koncentrerad citronolja, vanillin, neroli absolut ur pomerans), bensylalkohol]

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Bruksfärdig oral suspension kan förvaras i sju dygn i kylskåp (vid 2–8 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Den bruksfärdiga suspensionen ska förvaras i kylskåp (2–8 °C) och bör användas inom sju dagar efter beredningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Originalförpackningen innehåller:

- en brun glasflaska (typ III glas) på 60, 120 eller 150 ml.
- ett skruvlock med skyddsfilm.
- en doseringspruta med gradering (5 ml) för flaskorna på 60 ml (förpackningsstorlekar 35 ml, 50 ml, 60 ml)
- en måttsked (5 ml) för flaskorna på 120 ml (förpackningsstorlekar 70 ml, 75 ml, 100 ml) och 150 ml (förpackningsstorlek 140 ml).

1 flaska med 5,6 g pulver (för beredning av 35 ml oral suspension)

1 flaska med 8,0 g pulver (för beredning av 50 ml oral suspension)

1 flaska med 9,6 g pulver (för beredning av 60 ml oral suspension)

1 flaska med 11,2 g pulver (för beredning av 70 ml oral suspension)

1 flaska med 12,0 g pulver (för beredning av 75 ml oral suspension)

1 flaska med 16,0 g pulver (för beredning av 100 ml oral suspension)

1 flaska med 22,4 g pulver (för beredning av 140 ml oral suspension)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den orala suspensionen tillreds i samband med expedieringen på följande vis:

Öppna skruvkorken och försäkra att flaskans skyddsfilm är hel och tätt fäst vid flaskmynningen. Använd inte produkten om skyddsfilmen inte är intakt. Detta läkemedel ska inte användas om det syns klumpar av pulvret innan tillredningen.

Skaka flaskan så att pulvret lossnar, avlägsna försiktigt skyddsfilmen och kassera den innan suspensionen tillreds. Fyll flaskan noggrant med vatten i två omgångar (total mängden, se nedan) och skaka väl efter varje tillägg.

Använd inte den beredda suspensionen om den inte är naturvit till färgen.

Flaskan ska skakas på nytt inför varje doseringstillfälle.

31,9 ml vatten behövs för tillredning av oral suspension i en flaska på 35 ml.

45,5 ml vatten behövs för tillredning av oral suspension i en flaska på 50 ml.

54,6 ml vatten behövs för tillredning av oral suspension i en flaska på 60 ml.

63,7 ml vatten behövs för tillredning av oral suspension i en flaska på 70 ml.

68,3 ml vatten behövs för tillredning av oral suspension i en flaska på 75 ml.

89,3 ml vatten behövs för tillredning av oral suspension i en flaska på 100 ml.

125,0 ml vatten behövs för tillredning av oral suspension i en flaska på 140 ml.

Den bruksfärdiga suspensionen är naturvit till färgen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18292

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.12.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 20.12.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.5.2023