

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xilmac 1000 mg/200 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää amoksisilliinatriumia vastaten 1000 mg amoksisilliinia ja kaliumklavulaanaattia vastaten 200 mg klavulaanihappoa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: natrium ja kalium.

Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää 63 mg (2,7 mmol) natriumia ja 39 mg (1,0 mmol) kaliumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten.

Valkoinen tai lähes valkoinen steriili jauhe laskimoon annettavaa injektio- tai infuusioliuosta varten.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- vakavat korva-, nenä- ja kurkkuinfektiot (kuten mastoidiitti, nielurisan infektiot, epiglottiitti sekä sinuiitti, kun siihen liittyy vakavia systeemisiä merkkejä ja oireita)
- akuutti kroonisen bronkiitin pahenemisvaihe (asianmukaisesti diagnosoitu)
- avohoitokeuhkokuume
- kystiitti
- pyelonefriitti
- iho- ja pehmytkudosinfektiot, erityisesti selluliitti, eläinten puremat, vaikeat hammasperäiset abskessit, joihin liittyy etenevä selluliitti
- luu- ja nivelinfektiot, erityisesti osteomyeliitti
- vatsansisäiset infektiot
- naisten sukuelininfektiot

Infektioiden ehkäisyyn aikuispotilaille suurten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä, kun toimenpiteen kohteena on esimerkiksi:

- maha-suolikanava
- lantion alue
- pään ja kaulan alue
- sappiteiden leikkaus.

Antibakteeristen aineiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annokset ilmaistaan kauttaaltaan amoksisilliini/klavulaanihappopitoisuuksina paitsi silloin, kun annokset ilmoitetaan erillisinä komponentteina.

Seuraavat seikat on otettava huomioon valittaessa amoksisilliini-klavulaanihappoannosta tietyn infektion hoitoon:

- otaksutut patogeenit ja niiden todennäköinen herkkyys bakteerilääkkeille (ks. kohta 4.4)
- infektion vaikeusaste ja sijainti
- potilaan ikä, paino ja munuaisten toiminta, kuten alla esitetään.

Amoksisilliini-klavulaanihapon vaihtoehtoisia lääkemuoja (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).

Alla esitettyjen suositusten mukaisessa päivittäisessä kokonaisannoksessa Xilmac injektio/infuusioiokuiva-aine liuosta varten -valmistetta on 3000 mg amoksisilliinia ja 600 mg klavulaanihappoa. Jos suurempi päivittäinen amoksisilliiniannos katsotaan tarpeelliseksi, on suositeltavaa valita vaihtoehtoinen laskimoon annettava amoksisilliini-klavulaanihappoformulaatio, jotta vältetään tarpeettoman suurilta päivittäisiltä klavulaanihappoannoksilta.

Hoidon kesto tulee määrittellä potilaan hoitovasteen mukaan. Joissakin infektioiden (esim. osteomyeliitti) tarvitaan pitempi hoitoaika. Hoitoa ei tule jatkaa yli 14:ää päivää ilman uudelleenarviointia (ks. kohdasta 4.4 pitkäkestoista hoitoa koskevat ohjeet).

Amoksisilliini-klavulaanihapon sopivia antovälejä koskevat paikalliset ohjeet on otettava huomioon.

Aikuiset ja vähintään 40 kg painavat lapset

Kohdassa 4.1 mainittujen infektioiden hoito: 1000 mg/200 mg kahdeksan tunnin välein.

Infektioiden ehkäisy leikkausten yhteydessä

- Alle tunnin kestävässä toimenpiteessä amoksisilliini-klavulaanihapon suositeltu annos on 1000 mg/200 mg - 2000 mg/200 mg anestesian alussa (2000 mg/200 mg annos voidaan saada käyttämällä vaihtoehtoisia amoksisilliini-klavulaanihapon laskimoon annettavaa formulaatiota).
- Yli tunnin kestävässä toimenpiteessä amoksisilliini-klavulaanihapon suositeltu annos on 1000 mg/200 mg - 2000 mg/200 mg anestesian alussa ja enintään kolme 1000 mg/200 mg annosta 24 tunnin aikana.

Selvät kliiniset merkit infektiosta toimenpiteen aikana edellyttävät normaalia suonensisäistä tai suun kautta otettavaa hoitoa toimenpiteen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Alle 40 kg painavat lapset

Suosittelu annos

- Vähintään 3 kuukauden ikäisille lapsille: 25 mg/5 mg painokiloa kohti kahdeksan tunnin välein
- Alle 3 kuukauden ikäisille tai alle 4 kg painaville lapsille: 25 mg/5 mg painokiloa kohti 12 tunnin välein.

Iäkkäät

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosten muutokset perustuvat amoksisilliinipitoisuuksien enimmäissuosituksiin.

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on yli 30 ml/min.

Aikuiset ja vähintään 40 kg painavat lapset

CrCl: 10–30 ml/min	Aloitussuositus 1000 mg/200 mg ja sen jälkeen 500 mg/100 mg kahdesti päivässä
--------------------	---

CrCl: <10 ml/min	Aloitusannos 1000 mg/200 mg ja sen jälkeen 500 mg/100 mg 24 tunnin välein
Hemodialyysi	Aloitusannos 1000 mg/200 mg ja sen jälkeen 500 mg/100 mg 24 tunnin välein sekä 500 mg/100 mg annos dialyysin jälkeen (koska sekä amoksisilliiniin että klavulaanihapon pitoisuus seerumissa pienenee)

Alle 40 kg painavat lapset

CrCl: 10–30 ml/min	25 mg/5 mg painokiloa kohti 12 tunnin välein
CrCl: <10 ml/min	25 mg/5 mg painokiloa kohti 24 tunnin välein
Hemodialyysi	25 mg/5 mg painokiloa kohti 24 tunnin välein sekä dialyysin jälkeen 12,5 mg/2,5 mg annos painokiloa kohti (koska sekä amoksisilliiniin että klavulaanihapon pitoisuus seerumissa pienenee).

Maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

Xilmac annetaan laskimoon.

Xilmac voidaan antaa joko hitaana 3–4 minuuttia kestäväenä injektiona suoraan laskimoon tai tippaletkun kautta taikka 30–40 minuuttia kestäväenä infuusiona. Xilmac ei sovellu annettavaksi lihakseen.

Alle 3 kuukauden ikäisille lapsille Xilmac-valmisteeseen saa antaa vain infuusiona.

Xilmac-hoito voidaan aloittaa laskimonsisäisellä valmisteella ja jatkaa kyseiselle potilaalle sopivalla suun kautta annettavalla valmisteella.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteeseen saattamisesta käyttökuuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antamista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, jollekin penisilliinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Aiempi vakava välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksia) 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 on selvítettävä huolellisesti mahdolliset aiemmat penisilliinien, kefalosporiinien tai muiden beetalaktaamien aiheuttamat yliherkkyysreaktiot (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Penisilliinihoitoa saavilla potilailla on kuvattu vakavia ja joskus kuolemaan johtavia yliherkkyysreaktioita (mukaan lukien anafylaksian kaltaiset reaktiot ja vakavat ihoreaktiot). Yliherkkyysreaktio voi kehittyä Kounisin oireyhtymäksi, vakavaksi allergiseksi reaktioksi, joka voi johtaa sydäninfarktiin (ks. kohta 4.8). Näitä reaktioita esiintyy todennäköisemmin henkilöillä, joilla on esiintynyt yliherkkyyttä penisilliinille tai jotka ovat atooppisia. Jos potilas saa allergisen reaktion, amoksisilliini-klavulaanihappohoito on lopetettava ja aloitettava sopiva vaihtoehtoinen hoito.

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

Tämä amoksisilliini-klavulaanihappovalmiste ei ehkä sovellu käytettäväksi silloin kun on olemassa suuri riski, että oletetut patogeenit ovat resistenttejä beetalaktaamivalmisteille, eikä tämä resistenssi välity sellaisten beetalaktamaasien kautta, jotka ovat herkkiä klavulaanihappoinhibitorille. Koska käytettävissä ei ole spesifisiä T>MIC-tuloksia ja vastaavien suun kautta annettavien lääkemuojojen

arvot ovat raja-alueella, tämä lääkekuoto (ilman ylimääräistä amoksisilliiniä) ei ehkä sovellu penisilliinille resistentin *S. pneumoniae*n aiheuttamien infektioiden hoitoon.

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

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

Allopurinolin samanaikainen käyttö amoksisilliinihoidon aikana voi lisätä allergisten ihoreaktioiden mahdollisuutta.

Pitkäaikainen käyttö voi toisinaan aiheuttaa valmisteelle resistenttien organismien lisääntymistä.

Hoidon aloitusvaiheessa esiintyvä kuumeinen yleistynyt eryteema, johon liittyy märkärakkuloita, saattaa olla oire akuutista yleistyneestä märkärakkulaisesta eksanteemasta (AGEP) (ks. kohta 4.8). Tämä reaktio edellyttää amoksisilliini-klavulaanin hoidon keskeyttämistä ja on jatkossa amoksisilliinihoidon vasta-aihe.

Amoksisilliini-klavulaanin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on todettu merkkejä maksan vajaatoiminnasta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.8).

Maksatapahtumia on todettu pääasiassa miehillä ja iäkkäillä potilailla, ja ne saattavat liittyä pitkäaikaiseen hoitoon. Lapsilla näitä tapahtumia on raportoitu hyvin harvoin. 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. Ne ovat yleensä korjaantuvia. Maksatapahtumat voivat kuitenkin olla vakavia ja erittäin harvinaisissa tapauksissa ne ovat johtaneet kuolemaan. Tällöin potilaalla on lähes aina ollut jokin vakava perussairaus tai samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään voivan aiheuttaa maksavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös amoksisilliinin, käytön yhteydessä on raportoitu antibiootteihin liittyvää koliittia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen (ks. kohta 4.8). Siksi on tärkeää ottaa tämän diagnoosin mahdollisuus huomioon, jos potilaalla esiintyy ripulia minkä tahansa antibioottilääkityksen aikana tai sen jälkeen. Jos antibioottilääkitykseen liittyvää koliittia esiintyy, amoksisilliini-klavulaanin hoito on lopetettava heti, on 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 systeemin toimintaa.

Protrombiiniajan pidentymistä on raportoitu harvoissa tapauksissa amoksisilliini-klavulaanin hoidon saaneilla potilailla. Antikoagulantteja samanaikaisesti käyttävien potilaiden asianmukaisesta seurannasta on huolehdittava. Suun kautta annettavien antikoagulanttien annosta voidaan joutua muuttamaan halutun antikoagulaatiotason säilyttämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annostusta on muutettava vajaatoiminnan asteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla on pienentynyt virtsaneritys, on todettu hyvin harvoin kidevirtsaaisuutta (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio), pääasiallisesti parenteraalisen hoidon yhteydessä. Suuria amoksisilliiniannoksia annettaessa tulee huolehtia riittävästä nesteestä ja virtsanerityksestä amoksisilliinin aiheuttaman kidevirtsaaisuuden mahdollisuuden vähentämiseksi. Jos potilaalla on virtsakatetri, on säännöllisesti tarkistettava, ettei katetri ole tukkeutunut (ks. kohta 4.8 ja 4.9).

Kun amoksisilliinihoidon aikana tutkitaan virtsan glukoosia, tulee käyttää entsyymattisia glukoosioksidaasimenetelmiä, sillä ei-entsyymattisilla menetelmillä voi esiintyä vääriä positiivisia tuloksia.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä klavulaanihappo voi aiheuttaa IgG:n ja albumiinin ei-spesifisen sitoutumisen punasolujen kalvoille, mikä voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen Coombsin testissä.

Amoksisilliini-klavulaanihappovalmistetta saaneilla potilailla on ilmoitettu positiivisia tuloksia Bio-Rad Laboratories -yhtiön Platelia *Aspergillus* EIA -testissä, vaikka myöhemmin todettiin, että potilailla ei ollut *Aspergillus*-infektiota. Muiden kuin *Aspergillus*-mikrobin tuottamien polysakkaridien ja polyfuraanien on ilmoitettu ristireagoineen Bio-Rad Laboratories -yhtiön Platelia *Aspergillus* EIA -testin kanssa.

Siksi amoksisilliini-klavulaanihappohoitoa saavien potilaiden positiivisiin testituloksiin on suhtauduttava varauksella ja ne on vahvistettava muilla diagnostisilla menetelmillä.

Lääkkeen aiheuttamaa enterokoliittista oireyhtymää (drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) on raportoitu pääasiassa amoksisilliini-klavulaanihappoa saavilla lapsilla (ks. kohta 4.8). Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä on allerginen reaktio, jonka pääoire on pitkittynyt oksentaminen (1-4 tuntia lääkkeen annostelusta) 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.

Yksi injektioampulli tätä lääkevalmistetta sisältää 62,9 mg (2,7 mmol) natriumia. Määrä vastaa 3,1:tä prosenttia WHO:n suosittelemasta aikuisten päivittäisen natriumin saannin enimmäismäärästä (2 g). Yksi injektioampulli tätä lääkevalmistetta sisältää 39,3 mg (1,0 mmol) kaliumia. Tämä on otettava huomioon potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on ruokavalion kaliumrajoitus.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suun kautta otettavat antikoagulantit

Suun kautta otettavia antikoagulantteja ja penisilliinantibiootteja on käytetty laajalti käytännön työssä ilman raportoituja yhteisvaikutuksia. Kirjallisuudessa on kuitenkin kuvattu tapauksia, joissa INR-arvo (International Normalized Ratio) on noussut, kun asenokumarolia tai varfariinia käyttäville potilaille on määrätty amoksisilliinikuuri. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, protrombiiniaikaa tai INR-arvoa on seurattava tarkasti, kun amoksisilliini lisätään hoitoon tai sen käyttö lopetetaan. Suun kautta annettavien antikoagulanttien annosta voidaan myös joutua muuttamaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Metotreksaatti

Penisilliinit saattavat vähentää metotreksaatin erittymistä, mikä voi johtaa toksisuuden lisääntymiseen.

Probenesidi

Yhteiskäyttöä probenesidin kanssa ei suositella. Probenesidi vähentää amoksisilliinin erittymistä munuaistubulusten kautta. Probenesidin samanaikainen käyttö voi suurentaa veren amoksisilliinipitoisuuksia ja hidastaa amoksisilliinin poistumista verestä, mutta klavulaanihappoon sillä ei ole tällaista vaikutusta.

Mykofenolaattimofetiili

Kun mykofenolaattimofetiilia saavilla potilailla on aloitettu suun kautta hoito amoksisilliinilla ja klavulaanihapolla, hoidon aloittamisen jälkeen on havaittu, että valmisteen aktiivisen metaboliitin, mykofenolihapon (MPA), pitoisuus pienenee noin 50 % ennen seuraavaa annosta. Pitoisuusmuutos ennen seuraavaa annosta ei välttämättä kuvasta tarkasti mykofenolihapon kokonaisaltistuksen muutosta. Siksi mykofenolaattimofetiiliannosta ei yleensä tarvitse muuttaa, jos kliinistä näyttöä siirteen toimintahäiriöstä ei ole. Huolellinen kliininen seuranta on kuitenkin tarpeen yhdistelmähoidon aikana sekä jonkin aikaa antibiootihoidon päätyttyä.

4.6 HedeImällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria eikä välillisiä haitallisia vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Rajalliset tiedot amoksisilliini-klavulaanin hapon raskaudenaikaisesta käytöstä eivät viittaa kasvaneeseen synnynnäisten epämuodostumien vaaraan. Yksittäisessä tutkimuksessa naisilla, joilla sikiökalvo oli revennyt ennen aikaisesti, profylaktisen amoksisilliini-klavulaanin hapon ilmoitettiin mahdollisesti liittyvän suurentuneeseen nekrotisoivan enterokoliitin riskiin vastasyntyneillä. Käyttöä on vältettävä raskauden aikana, ellei hoitava lääkäri katso sitä välttämättömäksi.

Imetys

Molemmat aineet erittyvät rintamaitoon (klavulaanin hapon vaikutuksia imeväiseen ei tunneta). Tällöin rintaruokittavalle lapselle voi kehittyä ripuli tai limakalvojen sieni-infektio, jolloin imettäminen on lopetettava. Herkistymisen mahdollisuus on otettava huomioon. Amoksisilliini-klavulaanin hapon saa käyttää imetyksen aikana ainoastaan lääkärin tekemän hyöty/riski-arvion jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn vaikuttavia haittavaikutuksia saattaa kuitenkin esiintyä (esim. allergiset reaktiot, huimaus, kouristukset) (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu.

Seuraavassa luetellaan amoksisilliini-klavulaanin hapon valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa esiin tulleet haittavaikutukset elinryhmittäin MedDRA-luokituksen mukaan.

Haittavaikutusten yleisyysluokitus on seuraava: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<i>Infektiot</i>	
Mukokutaaninen kandidaasi	Yleinen
Resistenttien mikrobien liikakasvu	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>Immuunijärjestelmä²</i>	
Angioneuroottinen edeema	Tuntematon
Anafylaksia	Tuntematon
Seerumisairauden kaltainen oireyhtymä	Tuntematon
Yliherkkyysvaskuliitti	Tuntematon
<i>Hermosto</i>	
Huimaus	Melko harvinainen
Päänsärky	Melko harvinainen
Kouristukset ³	Tuntematon
Aseptinen meningiitti	Tuntematon
<i>Sydän</i>	

Kounisin oireyhtymä	Tuntematon
<i>Verisuonisto</i>	
Tromboflebiitti ⁴	Harvinainen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Ripuli	Yleinen
Pahoinvointi	Melko harvinainen
Oksentelu	Melko harvinainen
Ruansulatushäiriöt	Melko harvinainen
Antibiootihoidon yhteydessä esiintyvä suolitulehdus ⁵	Tuntematon
Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä	Tuntematon
Akuutti haimatulehdus	Tuntematon
<i>Maksa ja sappi</i>	
ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu ⁶	Melko harvinainen
Hepatiitti ⁷	Tuntematon
Kolestaattinen ikterus ⁷	Tuntematon
<i>Iho ja ihonalainen kudος⁸</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 (AGEP) ⁹	Tuntematon
Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)	Tuntematon
Lineaarinen IgA-sairaus	Tuntematon
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
Interstitiaalinfriitti	Tuntematon
Kidevirtsaus ¹⁰ (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio)	Tuntematon
¹ Ks. kohta 4.4. ² Ks. kohdat 4.3 ja 4.4. ³ Ks. kohta 4.4. ⁴ Injektiokohdassa. ⁵ Mukaan lukien pseudomembranoottinen suolitulehdus ja vuotava suolitulehdus (ks. kohta 4.4). ⁶ Kohtalaista ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousua on todettu potilailla, joita on hoidettu beetalaktaamiantibiooteilla, mutta näiden löydösten merkitystä ei tunneta. ⁷ Näitä tapahtumia on todettu muilla penisilliineillä ja kefalosporiineilla (ks. kohta 4.4). ⁸ Jos yliherkkyyteen viittaavia ihoreaktioita esiintyy, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.4). ⁹ Ks. kohta 4.4. ¹⁰ Ks. kohta 4.9.	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon 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 löydökset

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

Kouristuksia voi esiintyä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai suurilla annoksilla saavilla potilailla. Amoksisilliiniin on ilmoitettu kertyvän virtsatiekatetriin, yleisimmin laskimoon annettujen suurten annosten yhteydessä. Katetrin aukiolo on varmistettava säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

Yliannostuksen hoito

Maha-suolikanavan oireet voidaan hoitaa oireenmukaisesti kiinnittäen huomiota neste- ja elektrolyyttitasapainoon.

Amoksisilliini-klavulaanihappo voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Penisilliinien yhdistelmävalmisteet, myös beetalaktamaasin estäjät, ATC-koodi: J01CR02.

Vaikutusmekanismi

Amoksisilliini on puolisynteettinen penisilliini (beetalaktaamiantibiotti), joka estää vähintään yhden entsyymin (kutsutaan usein penisilliiniä sitoviksi proteiineiksi, PBP) toimintaa bakteerien peptidoglykaanin biosynteesireitillä. Peptidoglykaani on bakteerin soluseinämän olennainen rakenneosia. Peptidoglykaanin synteesin esto johtaa soluseinämän heikkenemiseen, jota yleensä seuraa solun hajoaminen ja kuolema.

Amoksisilliini on herkkä resistenttien bakteerien tuottamien beetalaktamaasien hajottavalle vaikutukselle, joten pelkkä amoksisilliini ei ole tehokas näitä entsyymejä tuottavia mikrobeja vastaan. Klavulaanihappo on beetalaktaami, joka on rakenteellisesti sukua penisilliineille. Se inaktivoi joitakin beetalaktamaasientsyymejä estäen siten amoksisilliinin inaktivaation. Klavulaanihapolla yksinään ei ole kliinisesti hyödyllistä antibakteerista tehoa.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Aikaa, jonka pitoisuus pysyy pienimmän estävän pitoisuuden yläpuolella ($T > MIC$), pidetään tärkeimpänä amoksisilliinin tehon mittarina.

Resistenssimekanismit

Kaksi pääasiallista resistenssimekanismia amoksisilliini-klavulaanihapolle ovat

- Inaktivaatio sellaisten bakteerien tuottamien beetalaktamaasien aikaansaamana, joiden toimintaa klavulaanihappo ei estä, myös ryhmät B, C ja D.
- Penisilliiniä sitovien proteiinien muutokset, jotka vähentävät antibakteerisen lääkkeen affiniteettia kohteeseen.

Bakteerien läpäisemättömyys tai effluksipumppumeکانismit voivat aiheuttaa bakteerien resistenssiä tai myötävaikuttaa siihen, erityisesti gramnegatiivisilla bakteereilla.

Raja-arvot

Amoksisilliini-klavulaanihapon MIC-rajat ovat EUCAST:n (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittelyn mukaiset

<i>Mikrobi</i>	<i>Herkkyden raja-arvot (mikrog/ml)</i>		
	<i>Herkkä</i>	<i>Kohtalaisen herkkä</i>	<i>Resistentti</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1

Mikrobi	Herkkyyden raja-arvot (mikrog/ml)		
	Herkkä	Kohtalaisen herkkä	Resistentti
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaasinegatiiviset stafylokokit ²	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1–2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegatiiviset anaerobit ¹	≤ 4	8	> 8
Grampositiiviset anaerobit ¹	≤ 4	8	> 8
Lajeista riippumattomat raja-arvot ¹ :	≤ 2	4–8	> 8

¹Raportoidut arvot koskevat amoksisilliinipitoisuuksia. Herkkyydestejä varten klavulaanihappopitoisuus on vakioitu tasolle 2 mg/l.
²Raportoidut arvot koskevat oksasilliinipitoisuuksia.
³Taulukon raja-arvot perustuvat ampisilliinin raja-arvoihin.
⁴Resistenssin raja-arvoa R>8 mg/l käyttämällä varmistetaan, että resistenteiksi ilmoitetaan kaikki isolaatit, joilla on resistenssimekanismi.
⁵Taulukon raja-arvot perustuvat bentsyyliipenisilliinin raja-arvoihin.

Tiettyjen lajien resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on toivottavaa etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa on kysyttävä neuvoa asiantuntijoilta, mikäli paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että lääkkeen hyöty ainakin joidenkin infektioyppien hoidossa on kyseenalainen.

<i>Yleisesti herkkä lajit</i>
<u>Grampositiiviset aerobiset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkät) ¹ Koagulaasinegatiiviset stafylokokit (metisilliinille herkät) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ² <i>Streptococcus pyogenes</i> ja muut beetahemolyyttiset streptokokit <i>Streptococcus viridans</i> -ryhmä
<u>Gramnegatiiviset aerobiset mikro-organismit</u> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ³ <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ⁴ <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<i>Lajit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia</i>
<u>Grampositiiviset aerobiset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecium</i> ⁵
<u>Gramnegatiiviset aerobiset mikro-organismit</u> <i>Escherichia coli</i>

<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<i>Luontaisesti resistentit organismit</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobiset mikro-organismit</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Muut mikro-organismit</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
¹ Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä amoksisilliini-klavulaanihapolle ² Tämä amoksisilliini-klavulaanihappovalmiste ei välttämättä sovi penisilliinille resistenttien <i>Streptococcus pneumoniae</i> -kantojen hoitamiseen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). ³ Joissakin EU-maissa on ilmoitettu yli 10 %:n kannoista olevan herkkyydeltään heikentyneitä. Kaikki amoksisilliinille resistentit kannat, joiden resistenssi ei ole beetalaktamaasivälitteinen, ovat resistenttejä amoksisilliini-klavulaanihapolle ⁵ Luonnostaan kohtalainen herkkyys ilman hankittua resistenssimekanismia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Farmakokineettiset tulokset tutkimuksista, joissa amoksisilliini-klavulaanihappoa annettiin terveiden tutkittavien ryhmille joko 500 mg/100 mg tai 1000 mg/200 mg bolusinjektiona laskimoon.

Farmakokineettiset parametrit, keskiarvo (±SD)					
<i>Bolusinjektio laskimoon</i>					
Annos	Amoksisilliini				
	Annos	Keskimääräinen huippupitoisuus seerumissa (mikrogrammaa/ml)	T _{1/2} (h)	AUC (h.mg/l)	Virtsaan erittyminen (% 0–6 h)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Klavulaanihappo					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoksisilliini, CA – klavulaanihappo					

Jakautuminen

Noin 25 % plasman kokonaisklavulaanihakosta ja 18 % plasman kokonaisamoksisilliinista sitoutuu proteiineihin. Amoksisilliinin näennäinen jakautumistilavuus on noin 0,3–0,4 l/kg ja klavulaanihapon noin 0,2 l/kg.

Laskimoon antamisen jälkeen sekä amoksisilliinia että klavulaanihappoa on havaittu sappirakossa, vatsakudoksessa, ihossa, rasva- ja lihaskudoksessa, nivelnesteessä, peritoneaalinesteessä, sapessa ja märkäeritteessä. Amoksisilliini ei jakaudu riittävässä määrin aivo-selkäydinnesteeseen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu viitteitä siitä, että kummastakaan lääkeaineesta peräisin olevia jäämiä kertyisi merkittävästi kudoksiin.

Amoksisilliini erittyy rintamaitoon, kuten useimmat penisilliinit. Myös klavulaanihapon jäämiä on havaittu rintamaidossa (ks. kohta 4.6).

Sekä amoksisilliinin että klavulaanihapon on osoitettu läpäisevän istukan (ks. kohta 4.6).

Biotransformaatio

Osa amoksisilliinista erittyy virtsaan inaktiivisena penisilloinihappona määrinä, jotka vastaavat 10–25 % annetusta annoksesta. Ihmisellä klavulaanihappo metaboloituu suuressa määrin ja eliminoituu virtsan ja ulosteen mukana sekä uloshengitysilmaan hiilidioksidina.

Eliminaatio

Amoksisilliini eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, kun taas klavulaanihappo poistuu sekä munuaisteitse että muita reittejä.

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 % klavulaanihakosta erittyy muuttumattomana virtsaan ensimmäisten kuuden tunnin kuluessa yhden laskimoon annetun 500/100 mg:n tai 1000/200 mg:n bolusinjektion jälkeen. Eri tutkimuksissa on todettu, että virtsaan erittyy 24 tunnin kuluessa 50–85 % amoksisilliinista ja 27–60 % klavulaanihakosta. Klavulaanihappo erittyy pääasiassa ensimmäisten 2 tunnin aikana lääkkeen antamisen jälkeen.

Probenesidin samanaikainen käyttö hidastaa amoksisilliinin eritystä mutta ei klavulaanihapon munuaispoistumaa (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Ikä

Amoksisilliinin eliminaation puoliintumisaika on samanlainen 3 kuukauden – 2 vuoden ikäisillä lapsilla, vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla.

Hyvin nuorilla lapsilla (myös keskosilla) annostiheys ei saa ensimmäisen elinviikon aikana olla suurempi kuin kahdesti vuorokaudessa munuaiseliminaatioreitin kehittymättömyyden vuoksi. Koska iäkkäillä potilailla munuaistoiminnan heikkeneminen on yleisempää, annos on valittava huolellisesti ja munuaistoiminnan seuranta voi olla hyödyllistä.

Munuaisten vajaatoiminta

Amoksisilliini-klavulaanihapon kokonaispuhdistuma seerumista vähenee suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen. Puhdistuma vähenee jyrkemmin amoksisilliinin kuin klavulaanihapon kohdalla, koska amoksisilliini erittyy suuremmissa määrin munuaisteitse. Munuaisten vajaatoiminnassa annokset on siis valittava siten, että vältetään amoksisilliinin liiallisen kumulaation riski mutta klavulaanihappopitoisuus pysyy riittävänä (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilaiden annos on valittava huolellisesti ja maksan toimintaa on seurattava säännöllisin väliajoin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Koirilla tehdyissä amoksisilliini-klavulaanihapon toistuvaisannosten toksisuustutkimuksissa havaittiin mahaärsytystä, oksentelua ja kielen värjäytymistä. Amoksisilliini-klavulaanihapolla tai sen yksittäisillä komponenteilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa verivalmisteiden, muiden proteiinia tai proteiinin kaltaisia aineita sisältävien nesteiden, kuten proteiinihydrolysaattien, eikä laskimoon annettavien rasvaemulsioiden kanssa. Jos tätä lääkevalmistetta määrätään samanaikaisesti aminoglykosidin kanssa, antibiootteja ei saa sekoittaa ruiskussa, infuusiosäiliössä eikä nesteensiirtolaitteistossa, koska aminoglykosidin teho voi heiketä näissä olosuhteissa.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa glukoosia, dekstraania tai bikarbonaattia sisältävien infuusioiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Jauhe injektiopulloissa

24 kuukautta

Käyttövalmiit injektiopullot (laskimoinjektiota varten tai ennen laimentamista infuusiota varten)

Käyttövalmiiksi saatettu liuos (yhden injektiopullon sisältö liuotettuna 20 ml:aan injektioneesteisiin käytettävää vettä) on käytettävä tai laimennettava heti.

Laimennettu liuos laskimonsisäistä infuusiota varten

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos (yhden käyttövalmiiksi saatetun injektiopullon sisältö laimennettuna vähintään 100 ml:lla infuusionestettä) on käytettävä heti.

Mikäli antibioottiliuosta jää yli, se on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Käyttökuuntoon saatetun/ laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Kirkkaat 20 millilitran lasiset injektiopullot (tyyppi III), joissa on klorobutylikumikorkki (tyyppi I) ja alumiininen suljin.

Pakkauksessa on 1, 10, 25, 50 tai 100 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kertakäyttöinen. Hävitä käyttämättä jäänyt liuos.

Käyttövalmiiksi saattaminen ja laimentaminen pitää suorittaa aseptisissä olosuhteissa. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen antamista mahdollisten hiukkasten tai värimuutosten varalta. Liuoksen saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuoksen valmistaminen laskimoon annettavaa injektiota varten

Normaalisti liuottimena on injektioihin käytettävä vesi. Xilmac liuotetaan 20 millilitraan liuotinta. Näin saadaan noin 20,6 millilitraa liuosta yhtä käyttökertaa varten.

Käyttövalmiiksi saattamisen aikana liuos voi näyttää hetkellisesti vaaleanpunertavalta, mutta niin ei välttämättä tapahdu. Käyttövalmiiksi saatetut liuokset ovat normaalisti värittömiä tai kellertäviä.

Xilmac tulee antaa heti käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Liuoksen valmistaminen laskimoon annettavaa infuusiota varten

Xilmac saatetaan käyttövalmiiksi edellä kuvatulla menettelyllä samalla tavoin kuin injektiota varten. Käyttövalmiiksi saatettu liuos lisätään heti 100 millilitraan infuusionestettä käyttäen minibag-infuusiopussia tai siirtoletkua, jossa on byretti. Voidaan käyttää seuraavia infuusionesteitä: Injektionesteisiin käytettävä vesi, 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä, Ringerin liuos tai Ringerin laktaattiliuos. Käytettävä heti laimentamisen jälkeen.

Xilmac-injektiopullot eivät sovellu moniannoskäyttöön.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Kööpenhamina NV
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38124

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.08.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

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

Officiella riktlinjer om korrekt användning av antibiotika ska beaktas.

4.2 Dosering och 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/klavulansyra för att behandla en särskild infektion:

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

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

Xilmac pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning ger en total daglig dos på 3 000 mg amoxicillin och 600 mg klavulansyra när det administreras enligt rekommendationerna nedan. Om det anses att en högre daglig dos av amoxicillin krävs, bör en annan formulering av amoxicillin/klavulansyra väljas för att undvika administrering av onödigt höga dagliga doser av klavulansyra.

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

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

Vuxna och barn ≥ 40 kg

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

För kirurgisk profylax

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

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

Pediatrisk population

Barn < 40 kg

Rekommenderad dos för:

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

Äldre

Ingen dosjustering bedöms vara nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Dosjusteringar baseras på den högsta rekommenderade nivån av amoxicillin.

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

Vuxna och barn ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	Startdos om 1 000 mg/200 mg och därefter 500 mg/100 mg två gånger om dagen
--------------------	--

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

Barn <40 kg

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

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Xilmac är avsett för intravenös användning.

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

Xilmac är inte lämpligt för intramuskulär administrering.

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

Den här formuleringen av amoxicillin/klavulansyra är inte lämplig att använda om det föreligger en stor risk att presumtiva patogener har nedsatt känslighet eller resistens mot betalaktamer som inte medieras av betalaktamaser känsliga för hämning av klavulansyra. Eftersom inga specifika data för T>MIC finns tillgängliga och data för jämförbara orala formuleringar ligger på gränsen, kanske denna formulering (utan ytterligare amoxicillin) inte är lämplig för behandling av penicillinresistenta *S. pneumoniae*.

Kramper kan uppträda hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos patienter som får höga doser (se avsnitt 4.8).

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

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

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

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

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

Hepatiska händelser har rapporterats främst hos män och äldre patienter och kan förknippas med långvarig behandling. Sådana händelser har i mycket sällsynta fall rapporterats hos barn. Hos alla populationer inträffar tecken och symptom vanligtvis under eller kort efter behandlingen, men kan i vissa fall visa sig först flera veckor efter att behandlingen har avslutats.

Dessa är vanligtvis reversibla. Hepatiska händelser kan vara svåra och i extremt sällsynta fall har dödsfall rapporterats.

Dessa har nästan alltid inträffat hos patienter med allvarlig bakomliggande sjukdom eller patienter som samtidigt tar läkemedel som har potential för hepatiska effekter (se avsnitt 4.8).

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

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

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

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

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

Under administrering av höga doser av amoxicillin bör ett adekvat vätskeintag och adekvat urinutsöndring bibehållas för att minska risken för kristalluri försakad av amoxicillin. Kontrollera regelbundet hos patienter med blåskateter att katetern är öppen (se avsnitt 4.8 och 4.9).

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

Förekomsten av klavulansyra i det här läkemedlet kan leda till en icke-specifik bindning av IgG och albumin av de röda blodkropparnas membran, vilket leder till ett falskt positivt Coombs test.

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

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Oral antikoagulantia

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

Metotrexat

Penicillin kan minska utsöndringen av metotrexat och leda till en potentiell ökning av toxicitet.

Probenecid

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

Mykofenolatmofetil

Hos patienter som får mykofenolatmofetil, har en reduktion i pre-dos koncentration av den aktiva metaboliten mykofenolsyra (MPA) på ungefär 50 % rapporterats när behandling med oralt amoxicillin plus klavulansyra initierats. Förändringen i predosnivå representerar inte nödvändigtvis förändringarna i den totala MPA-exponeringen. En förändring av mykofenolatmofetil-dosen bör därför normalt inte vara nödvändig i frånvaro av kliniska tecken på transplantatdysfunktion. Dock krävs noggrann klinisk övervakning under kombinationsbehandlingen och under en kort tid efter antibiotikabehandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Begränsade data om användning av amoxicillin/klavulansyra under graviditet hos människor tyder inte på någon ökad risk för medfödda missbildningar. En studie på kvinnor med prematur fosterhinneruptur visade att profylaktisk behandling med amoxicillin/klavulansyra kan förknippas med en ökad risk för

nekrotiserande enterokolit hos nyfödda barn. Användning ska undvikas under graviditet, om inte läkaren anser att det är absolut nödvändigt.

Amning

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

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är diarré, illamående och kräkningar.

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

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

<i>Infektioner och infestationer</i>	
Mukokutan candidiasis	Vanliga
Överväxt av icke-känsliga organismer	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Reversibel leukopeni (inklusive neutropeni)	Sällsynta
Trombocytopeni	Sällsynta
Reversibel agranulocytos	Ingen känd frekvens
Hemolytisk anemi	Ingen känd frekvens
Förlängd blödnings- och protrombintid ¹	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet²</i>	
Angioneurotiskt ödem	Ingen känd frekvens
Anafylaxi	Ingen känd frekvens
Syndrom liknande serumsjuka	Ingen känd frekvens
Överkänslighetsvaskulit	Ingen känd frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Yrsel	Mindre vanliga
Huvudvärk	Mindre vanliga
Krampanfall ³	Ingen känd frekvens

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

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

⁹Se avsnitt 4.4.

¹⁰Se avsnitt 4.9.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken på överdosering

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. betalaktamshämmare, ATC-kod: J01CR02.

Verkningsmekanism

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

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

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Resistensmekanismer

De två huvudsakliga resistensmekanismerna för amoxicillin/klavulansyra är:

- Inaktivering orsakad av de bakteriella betalaktamaser som inte själva hämmas av klavulansyra, t.ex. klass B, C och D.
- Förändring av penicillinbindande proteiner, vilka minskar det antibakteriella medlets affinitet för målet.

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

Brytpunkter

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

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

¹Rapporterade värden avser amoxicillinkoncentrationer. I syfte att testa känslighet är koncentrationen av klavulansyra fastställd vid 2 mg/l.
²Rapporterade värden avser oxacillinkoncentrationer.
³Brytpunktsvärden i tabellen är baserade på brytpunkter för ampicillin.
⁴Den resistenta brytpunkten på R>8 mg/l garanterar att alla isolat med resistensmekanismer är rapporterade som resistenta.
⁵Brytpunktsvärden 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. Vid behov ska expertråd sökas när den lokala resistensprevalensen är sådan att användningen av läkemedlet vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Vanliga känsliga arter
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänsliga) ¹
Koagulasnegativa stafylokokker (meticillinkänsliga)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²
<i>Streptococcus pyogenes</i> och andra betahemolytiska streptokocker
<i>Streptococcus viridans</i> -gruppen
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u>
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ³
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ⁴

<i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<i>Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem</i>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecium</i> ⁵
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<i>Organismer med inneboende resistens</i>
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Andra mikroorganismer</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
¹ Alla meticillinresistanta stafylokocker är resistenta mot amoxicillin/klavulansyra ² Den här formuleringen av amoxicillin/klavulansyra kanske inte är lämplig för behandling av <i>Streptococcus pneumoniae</i> som är resistent mot penicillin (se avsnitt 4.2 och 4.4). ³ Stammar med minskad känslighet har rapporterats i vissa EU-länder med en frekvens högre än 10 %. ⁴ Alla stammar med resistens mot amoxicillin som inte förmedlas av beta-laktamas är resistenta mot amoxicillin/klavulansyra. ⁵ Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av förvärvad resistensmekanism.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

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

Distribution

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

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

Djurstudier visar inga tecken på signifikant vävnadsretention av läkemedelsderivat material för någon komponent.

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

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Amoxicillin/klavulansyra har en genomsnittlig elimineringshalveringstid på cirka en timme och en genomsnittlig total clearance på cirka 25 l/timme hos friska personer. Cirka 60-70 % av amoxicillin och cirka 40-65 % av klavulansyra utsöndras oförändrat i urin under de första 6 timmarna efter administrering av en enkel dos 500 mg/100 mg eller en enkel 1 000 mg/200 intravenös bolusinjektion. Olika studier har visat att urinutsöndringen är 50-85 % för amoxicillin och 27-60 % för klavulansyra under en 24-timmarsperiod. När det gäller klavulansyra utsöndras den största mängden läkemedel under de två första timmarna efter administrering.

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

Särskilda populationer

Ålder

Elimineringshalveringstiden för amoxicillin är likartad för barn runt 3 månader till 2 år och hos äldre barn och vuxna.

För mycket små barn (inklusive prematura nyfödda) ska administreringsintervallet inte överstiga administrering två gånger om dagen under den första veckan, på grund av omognad i fråga om den renala elimineringsvägen. Eftersom det är mer troligt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion ska försiktighet iaktas vid val av dos, och det kan vara bra att övervaka njurfunktionen.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

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

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

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

6.3 Hållbarhet

Pulver i flaska

24 månader

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

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

Utspädd för intravenös infusion

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

Utspädd antibiotika som eventuellt blivit över ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Kassera oanvänd lösning.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Beredning av lösning för intravenös injektion

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

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

Xilmac bör administreras omedelbart efter rekonstituering.

Beredning av lösning för intravenös infusion

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

Xilmac-flaskorna är inte lämpliga för flerdosanvändning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn NV
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38124

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.08.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07.11.2023