

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amorion Comp 500 mg/125 mg kalvopäällysteiset tabletit
Amorion Comp 875 mg/125 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

500 mg/125 mg: Amoksisilliinitrihydraatti, joka vastaa 500 mg amoksisilliinia ja kaliumklavulanaatti, joka vastaa 125 mg klavulaanihappoa.

875 mg/125 mg: Amoksisilliinitrihydraatti, joka vastaa 875 mg amoksisilliinia ja kaliumklavulanaatti, joka vastaa 125 mg klavulaanihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

500 mg/125 mg: Valkoinen tai vaaleankeltainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti. Toisella puolella on merkintä GG N6. Tabletin koko 10 x 21 mm.

875 mg/125 mg: Valkoinen tai vaaleankeltainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakouurre molemmin puolin. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin. Tabletin koko 10 x 22 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annokset ilmaistaan kauttaaltaan amoksisilliinina/klavulaanihappona paitsi silloin kun annokset

ilmoitetaan yksittäisinä komponentteina.

Seuraavat asiat on huomioitava valittaessa Amorion Compin annosta tietyn 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.

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).

500 mg/125 mg:n tabletit:

Aikuiset ja ≥ 40 kg painavat lapset

Yksi 500 mg/125 mg:n annos kolme kertaa vuorokaudessa

Lapset < 40 kg

20 mg/5 mg/kg/vuorokausi – 60 mg/15 mg/kg/vuorokausi jaettuna kolmeen annokseen. Korkeintaan 6-vuotiaiden lasten Amorion Comp -hoito pitäisi toteuttaa oraalisuspensiona.

Ei ole olemassa kliinisiä tietoja amoksisilliini/klavulaanihapon 4:1-formulaatioiden annoksista, jotka ovat suurempia kuin 40 mg/10 mg/kg/vuorokausi alle 2-vuotiailla lapsilla.

Läkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

875 mg/125 mg:n tabletit:

Aikuiset ja ≥ 40 kg painavat lapset

Suosittelut annos:

- standardiannos (kaikki käyttöaiheet): 875 mg/125 mg kaksi kertaa päivässä
- korotettu annos (erityisesti välikorvan-, poskiontelon-, alempien hengitysteiden ja virtsatietulehduksessa): 875 mg/125 mg kolme kertaa päivässä.

Läkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosten säätämiset perustuvat amoksisilliinin suositeltuun enimmäismäärään.

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joiden kreatiinipuhdistuma (CrCl) on suurempi kuin 30 ml/min.

500 mg/125 mg:n tabletit:

Aikuiset ja lapset ≥ 40 kg

CrCl: 10–30 ml/min	500 mg/125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg kerran vuorokaudessa
Hemodialyysi	500 mg/125 mg joka 24. tunti sekä 500 mg/125 mg dialyysin aikana, joka toistetaan dialyysin lopussa (kun sekä amoksisilliinin että klavulaanihapon seerumipitoisuudet laskevat)

Lapset < 40 kg

CrCl: 10–30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (enimmäismäärä 500 mg/125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg yhtenä annoksena vuorokaudessa (enimmäismäärä 500 mg/125 mg)
Hemodialyysi	15 mg/3,75 mg/kg vuorokaudessa kerran vuorokaudessa. Ennen hemodialyysia 15 mg/3,75 mg/kg. Jotta veressä kiertävät lääkemäärät ylläpidettäisiin, tulee antaa 15 mg/3,75 mg/kg hemodialyysin jälkeen.

875 mg/125 mg:n tabletit:

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

Maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

Amorion Comp otetaan suun kautta.

Annos tulee ottaa aterian yhteydessä, jotta voidaan minimoida mahdollinen gastrointestinaalinen intoleranssi.

Hoito voidaan aloittaa parenteraalisesti noudattaen laskimoon annettavan valmisteiden valmisteyhteenvedon ohjeita, ja jatkaa suun kautta annettavalla valmisteella.

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

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 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 Amorion Comp -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 klavulaanihappoinhibitorille. Tätä valmistetta ei pidäkäyttää 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 amoksisilliiniä saaneilla potilailla.

Allopurinolin samanaikainen käyttö amoksisilliinihoidon aikana voi lisätä allergisten ihoreaktioiden mahdollisuutta.

Pitkäaikainen käyttö voi toisinaan aiheuttaa valmisteelle resistenttien mikrobien lisääntymistä.

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

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

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

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

Antibiootteihin liittyvää koliittia on ilmoitettu melkein kaikkien antibakteeristen lääkkeiden, myös amoksisilliinin, käytön yhteydessä. Se voi vaihdella 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 antibiootihoidon liittyvää koliittia esiintyy, Amorion Comp -hoito on lopetettava heti, neuvoteltava lääkärin kanssa ja aloitettava asianmukainen hoito. Suolen peristaltiikkaa heikentäviä lääkkeitä ei saa käyttää tässä tilanteessa.

Pitkäkestoisien 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 saannista ja virtsanerityksestä, jotta amoksisilliiniin 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 entsyymattisia glukoosioksidaasimenetelmiä, koska vääriä positiivisia tuloksia saattaa esiintyä ei-entsyymattisilla menetelmillä.

Amorion Compissa oleva klavulaanihappo voi aiheuttaa IgG:n ja albumiinin ei-spesifisen sitoutumisen punasolujen kalvoille johtaen vääriin positiiviseen 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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Oraaliset antikoagulantit

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

Metotreksaatti

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

Probenesidi

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

Mykofenolaatti

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

Molemmat vaikuttavat aineet erittyvät rintamaitoon (klavulaanihapon vaikutuksia imetettävään lapseen ei tunneta). Näin ollen imetettävän lapsen ripuli ja limakalvojen sieni-infektio ovat mahdollisia, joten imetys täytyy mahdollisesti lopettaa. Amoksisilliini-klavulaanihappoa tulee käyttää imetyksen aikana ainoastaan lääkärin tekemän hyöty/riski-arvion jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja 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 amoksisilliini-klavulaanihappovalmisteiden kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa esiin tulleet haittavaikutukset elinryhmittäin MedDRA-luokituksen mukaan.

Seuraavia termejä on käytetty haittavaikutusten esiintymistiheyden luokittelussa:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$),

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Mukokutaaninen kandidiaasi			Resistenttien mikrobien lisääntyminen
Veri ja imukudos				Korjautuva leukopenia (myös neutropenia), trombosytopenia	Korjautuva agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia, vuotoajan ja protrombiiniajan pidentyminen ¹
Immuunijärjestelmä					Angioneuroottinen ödeema, anafylaksi, seerumisairausten kaltainen oireyhtymä, allerginen vaskuliitti
Hermosto			Huimaus, päänsärky		Korjautuva hyperaktiivisuus, kouristukset ² , aseptinen aivokalvontulehdus
Sydän					Kounisin oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Pahoinvointi ³ , oksentelu	Ruoansulatushäiriöt		Antibiotehoidon yhteydessä esiintyvä suolitulehdus ⁴ , mustanukainen kieli, lääkkeen aiheuttama

					enterokoliittinen oireyhtymä, akuutti haimatulehdus
Maksa ja sappi			ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu ⁵		Hepatiitti ⁶ , kolestaattinen keltaisuus ⁶
Iho ja ihonalainen kudus ⁷			Ihottuma, kutina, urtikaria	Erythema multiforme	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, rakkulainen kesivä ihottuma, akuutti yleistynyt märkärakkulainen eksanteema ⁹ , lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS), lineaarinen IgA -sairaus
Munuaiset ja virtsatiet					Interstitiaali-nefriitti, kidevirtsaisuus (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio) ⁸

¹ Ks. kohta 4.4

² Ks. kohta 4.4

³ Pahoinvointi liittyy useimmiten suuriin peroraalisiin annoksiin. Mahdollisia ruoansulatuskanavan reaktioita voidaan vähentää ottamalla Amorion Comp 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 4.3

¹⁰ Ks. kohta 4.4

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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 elektrolyyttitasapainon häiriöitä. Amoksisilliinista johtuvaa kidevirtaisuutta, joka on joissakin tapauksissa johtanut munuaisten vajaatoimintaan, on todettu (ks. kohta 4.4).

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

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

Myrkytyksen hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

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

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

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

Resistenssimekanismit

Kaksi pääasiallista resistenssimekanismia amoksisilliini-klavulaanihapolle:

- inaktivaatio, jonka aiheuttaa sellaiset bakteerbeetalaktamaasit, 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 gramnegatiivisilla bakteereilla.

Raja-arvot

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

Mikro-organismi	Raja-arvot (mikrog/ml)		
	Herkkä	Kohtalaisen herkkä	Resistentti

<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moxarella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaasi-negatiiviset stafylokokit ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1–2	> 2
<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

¹ Raportoidut arvot tarkoittavat amoksisilliinipitoisuuksia. Herkkyystestejä varten

klavulaanihappopitoisuus on vakioitu tasolle 2 mg/l.

² Raportoidut arvot tarkoittavat oksasilliinipitoisuuksia.

³ Taulukon raja-arvot perustuvat ampisilliinin raja-arvoihin.

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

⁵ Taulukon raja-arvot perustuvat bentsyyllipenisilliinin raja-arvoihin.

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

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

Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Luonnostaan resistentit mikro-organismit

Gramnegatiiviset aerobiset mikro-organismit

Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Muut mikro-organismit

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Luonnostaan kohtalainen herkkyys ilman hankittua resistenssimekanismia

£ Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä amoksisilliini-klavulaanihapolle.

¹ *Streptococcus pneumoniae* -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. Suun kautta annettaessa amoksisilliinin ja klavulaanihapon biologinen hyötyosuus on noin 70 %. Molempien komponenttien plasmaprofiilit ovat samanlaiset ja huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika (t_{max}) on molempien kohdalla noin yksi tunti.

Alla esitetään farmakokineettiset tulokset tutkimuksesta, jossa amoksisilliini/klavulaanihappoa (500 mg/125 mg:n tabletit kolme kertaa vuorokaudessa) annettiin paastoaville terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden ryhmille.

Farmakokineettiset parametrit, keskiarvo (\pm SD)					
Annettu vaikuttava aine (aineet)	Annos (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} * (h)	AUC _(0-24h) (μ g.h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
Amoksisilliini					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 \pm 2,26	1,5 (1,0–2,5)	53,5 \pm 8,87	1,15 \pm 0,20
Klavulaanihappo					
AMX/CA 500/125 mg	125	2,40 \pm 0,83	1,5 (1,0–2,0)	15,72 \pm 3,86	0,98 \pm 0,12
AMX-amoksisilliini, CA-klavulaanihappo * Mediaani (vaihteluväli)					

Alla esitetään Farmakokineettiset tulokset tutkimuksesta, jossa amoksisilliini-klavulaanihappoa (875 mg/125 mg tabletit kaksi kertaa vuorokaudessa) annettiin paastoaville terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden ryhmille.

Farmakokineettiset parametrit, keskiarvo (\pm SD)

Annettu vaikuttava aine	Annos (mg)	C _{max} (mikrog/ml)	t _{max} * (h)	AUC _(0-24h) (mikrog.h/ml)	t _{1/2} (h)
Amoksisilliini					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0–2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
Klavulaanihappo					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0–2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
AMX – amoksisilliini, CA - klavulaanihappo					
* Mediaani (vaihteluväli)					

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

Jakautuminen

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

Laskimonsisäisen annon jälkeen sekä amoksisilliiniä että klavulaanihappoa on mitattu sappirakosta, vatsan kudoksista, ihosta, rasva- ja lihaskudoksesta, nivel- ja peritoneaalineesteestä, sapestasta 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-klavulaanihapotabletin kerta-annoksen jälkeen. Eri tutkimuksissa on todettu, että virtsaan erittyy 24 tunnin kuluessa 50–85 % amoksisilliinista ja 27–60 % klavulaanihaposta. Klavulaanihaposta suurin osa erittyy 2 ensimmäisen tunnin aikana lääkkeen annosta.

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

Ikä

Amoksisilliinin eliminaation puoliintumisaika on noin 3 kuukauden – 2 vuoden ikäisillä lapsilla samanlainen kuin vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla. Vastasyntyneiden lasten (myös ennenaikaisesti syntyneiden) ensimmäisen elinvuoron aikana annostiheys ei saisi ylittää kahta kertaa vuorokaudessa munuaisista riippuvan poistumisreitien 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 amoksisilliiniin eikä klavulaanihapon farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Amoksisilliini-klavulaanihapon kokonaispuhdistuma seerumista pienenee samassa suhteessa kuin munuaistoiminta heikkenee. Lääkkeen puhdistuman pienentyminen on huomattavampaa amoksisilliiniin kuin klavulaanihapon osalta, koska suurempi osa amoksisilliinista erittyy munuaisten kautta. Kun harkitaan annosta potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, on vältettävä amoksisilliinin kumuloitumista, mutta turvattava riittävät klavulaanihappopitoisuudet (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien tutkimusten eikliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty Amorion Compilla eikä sen komponenteilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

500 mg/125 mg:

Tablettiydin:

selluloosa, mikrokiteinen
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
magnesiumstearaatti
piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kalvopäällyste:

titaanidioksidi (E171)
talkki
etyyliselluloosaseos (sisältää myös natriumlauryylisulfaattia ja setyylialkoholia)
hypromelloosi
trietyylisitraatti

875 mg/125 mg:

Tablettiydin:

selluloosa, mikrokiteinen
kroskarmelloosinatrium
povidoni
talkki
magnesiumstearaatti
piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kalvopäällyste:

titaanidioksidi (E171)
talkki
etyyliselluloosaseos (sisältää myös natriumlauryylisulfaattia ja setyylialkoholia)
hypromelloosi
trietyylisitraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

500 mg/125 mg:n tabletit: 3 vuotta

875 mg/125 mg:n tabletit: 2 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/Polyetyleni -yksittäispakattu läpipainopakkaus.

500 mg/125 mg:n tabletit: 20 ja 30 tablettia

875 mg/125 mg:n tabletit: 10, 12 ja 14 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

31345 (500 mg/125 mg)

24772 (875 mg/125 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.3.2014 (500 mg/125 mg)

15.8.2008/25.1.2013 (875 mg/125 mg)

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.2.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amorion Comp 500 mg/125 mg filmdragerade tabletter
Amorion Comp 875 mg/125 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

500 mg/125 mg: Amoxicillintrihydrat, motsvarande 500 mg amoxicillin och kaliumklavulanat, motsvarande 125 mg klavulansyra.

875 mg/125 mg: Amoxicillintrihydrat, motsvarande 875 mg amoxicillin och kaliumklavulanat, motsvarande 125 mg klavulansyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

500 mg/125 mg: Vit eller ljusgul, oval, bikonvex, filmdragerad tablett. Märkning "GG N6" på ena sidan. Tablettens storlek 10 x 21 mm.

875 mg/125 mg: Vit eller ljusgul, oval, filmdragerad tablett med brytskåra på båda sidorna. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning. Tablettens storlek 10 x 22 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

enskilda komponenter.

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

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

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

500 mg/125 mg tabletter:

Vuxna och barn ≥ 40 kg

En 500 mg/125 mg dos tre gånger per dag

Barn < 40 kg

20 mg/5 mg/kg/dygn – 60 mg/15 mg/kg/dygn fördelat på tre doser. Amorion Comp ska ges som oral suspension till barn upp till 6-års ålder.

Det finns inga kliniska data för formuleringar av amoxicillin/klavulansyra 4:1 för doser som överstiger 40 mg/10 mg/kg/dag för barn under 2 år.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs.

875 mg/125 mg tabletter:

Vuxna och barn ≥ 40 kg

Rekommenderad dos:

- standarddos (alla indikationer): 875 mg/125 mg två gånger per dag
- förhöjd dos (särskilt för infektion i mellanörat, bihålor, nedre luftvägarna och urinvägsinfektion): 875 mg/125 mg tre gånger per dag.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt njurfunktion

Dosjusteringarna baseras på maximala rekommenderade doser av amoxicillin. Ingen dosjustering krävs för patienter med kreatininclearance (CrCl) som överstiger 30 ml/min.

500 mg/125 mg tabletter:

Vuxna och barn ≥ 40 kg

CrCl: 10–30 ml/min	500 mg/125 mg två gånger per dag
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg en gång per dag
Hemodialys	500 mg/125 mg var 24:e timme samt 500 mg/125 mg under dialys, som ska upprepas vid dialysens slut (eftersom serumkoncentrationerna av både amoxicillin och klavulansyra sjunker)

Barn < 40 kg

CrCl: 10–30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg två gånger per dygn (maximal dos 500 mg/125 mg två gånger per dygn)
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg per dygn som engångsdos (maximal dos 500 mg/125 mg)
Hemodialys	15 mg/3,75 mg/kg en gång per dygn. Före hemodialysen 15 mg/3,75 mg/kg. För att läkemedelskoncentrationerna i blodet ska upprätthållas, ges 15 mg/3,75 mg/kg efter hemodialysen.

875 mg/125 mg tabletter:

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

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Amorion Comp administreras oralt.

Dosen ska tas i samband med måltid, för att minska eventuell gastrointestinal intolerans.

Behandlingen kan påbörjas parenteralt enligt anvisningarna i produktresumén för IV-formuleringar av läkemedlet och fortsättas med läkemedel som administreras oralt.

4.3 Kontraindikationer

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

Anamnes på svår omedelbar överkänslighetsreaktion (t.ex. anafylaxi) mot ett annat betalaktampreparat (t.ex. cefalosporin, karbapenem eller monobaktam).

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaktoida reaktioner och allvarliga kutana reaktioner) har rapporterats hos patienter som behandlas med penicillin.

Överkänslighetsreaktioner kan även utvecklas till Kounis syndrom, en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt (se avsnitt 4.8). Det är mer sannolikt att dessa reaktioner inträffar hos patienter med anamnes på överkänslighet mot penicillin samt hos atopiska personer. Om patienten får en allergisk reaktion, ska amoxicillin-klavulansyrabehandlingen sättas ut och en lämplig alternativ behandling sättas in.

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

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

Om bakterierna som förorsakar infektionen har påvisats vara känsliga för amoxicillin, ska byte från amoxicillin-klavulansyra till amoxicillin enligt de officiella rekommendationerna övervägas.

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

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

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

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

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

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

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

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

Antibiotikautlöst kolit har rapporterats med nästan alla antibakteriella läkemedel, inklusive amoxicillin. Svårighetsgraden kan variera från mild till livshotande (se avsnitt 4.8). Därför är det viktigt att överväga den här diagnosen hos patienter som uppvisar diarré under eller efter administrering av alla antibiotika. Om antibiotikautlöst kolit uppträder, ska behandling med Amorion Comp avbrytas genast, läkare kontaktas och lämplig behandling påbörjas. Antiperistaltiska läkemedel är kontraindicerade i detta fall.

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

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

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

Hos patienter med nedsatt urinutsöndring har kristalluri (inklusive akut njurskada) observerats i sällsynta fall, till övervägande del vid parenteral behandling. Vid administrering av höga doser av amoxicillin ska ett tillräckligt vätskeintag och en tillräcklig urinutsöndring bibehållas för att minska risken för kristalluri förorsakad av amoxicillin. Patienter med blåskateter ska regelbundet kontrolleras för att säkerställa att katetern är öppen (se avsnitt 4.8 och 4.9).

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

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

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

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Orala antikoagulantia

Orala antikoagulantia och penicillinantibiotika har använts i stor omfattning utan rapporterade interaktioner. I litteraturen finns det dock fall av ökad INR (International Normalized Ratio) hos patienter som använder acenokumarol eller warfarin och som fått en amoxicillinkur. Om samtidig administrering är nödvändig, ska protrombintiden eller INR-värdet kontrolleras noggrant, när man lägger till eller tar bort amoxicillin från behandlingen. Dessutom kan det vara nödvändigt att justera dosen av perorala antikoagulantia (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Metotrexat

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

Probenecid

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

Mykofenolat

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Båda aktiva substanserna utsöndras i bröstmjölk (det saknas kunskap om effekterna av klavulansyra på det ammade barnet). Därför är diarré och svampinfektioner i slemhinnor möjliga hos det ammade barnet, så att amningen kanske måste avbrytas. Amoxicillin-klavulansyra ska endast användas under amning efter att läkare gjort en risk-/nyttabedömning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är diarré, illamående och kräkningar.

Biverkningar som härrör från kliniska studier och uppföljning efter marknadsintroduktion anges nedan, sorterade enligt MedDRA:s organklassificering.

Följande termer har använts för att klassificera biverkningarnas frekvensgrupper:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organgrupp	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Mukokutan kandidos			Ökning av resistent mikrober
Blodet och lymfsystemet				Reversibel leukopeni (inklusive neutropeni), trombocytopeni	Reversibel agranulocytos, hemolytisk anemi, förlängd blödningsstid och protrombintid ¹
Immunsystemet					Angioneurotiskt ödem, anafylaxi, syndrom liknande serumsjuka, allergisk vaskulit
Centrala och perifera nervsystemet			Yrsel, huvudvärk		Reversibel hyperaktivitet, krampanfall ² , aseptisk meningit
Hjärtsjukdomar					Kounis syndrom
Metabolism och nutrition	Diarré	Illamående ³ , kräkningar	Matsmälningsbesvär		Antibiotika-utlöst kolit ⁴ , svart hårig tunga, läkemedelsutlöst enterokolit, akut pankreatit
Lever och gallvägar			Ökning av ASAT- och/eller		Hepatit ⁶ , kolestatisk gulsot ⁶

			ALAT ⁵		
Hud och subkutan vävnad ⁷			Hudutslag, klåda, urtikaria	Erythema multiforme	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, bullös exfoliativ dermatit, akut generaliserad exantematös pustulos ⁹ , läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), linjär IgA-sjukdom
Njurar och urinvägar					Interstitiell nefrit, kristalluri (inklusive akut njurskada) ⁸

¹ Se avsnitt 4.4

² Se avsnitt 4.4

³ Illamående förknippas ofta med höga perorala doser. Gastrointestinala reaktioner kan minskas genom att Amorion Comp tas i början av en måltid.

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

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

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

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

⁸ Se avsnitt 4.9

⁹ Se avsnitt 4.3

¹⁰ Se avsnitt 4.4

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken på överdosering

Överdoser kan vara förknippade med gastrointestinala symtom och störningar i vätske- och elektrolytbalansen. Kristalluri förorsakad av amoxicillin, som i vissa fall har lett till nedsatt njurfunktion, har observerats (se avsnitt 4.4).

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

Fällning av amoxicillin i blåskatetrar har rapporterats, i huvudsak efter höga intravenösa doser.

Regelbundna kontroller att katetern är öppen ska göras (se avsnitt 4.4).

Behandling av intoxication

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, Kombinationer av penicilliner, inkl kombinationer med betalaktamashämmare ATC-kod: J01CR02

Verkningsmekanism

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

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

Klavulansyra är en betalaktam som strukturellt liknar penicillin. Den inaktiverar vissa betalaktamasenzymer och förhindrar därmed inaktivering av amoxicillin. Ensamt har klavulansyran ingen kliniskt användbar antibakteriell effekt.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

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

Resistensmekanismer

De två huvudsakliga resistensmekanismerna för amoxicillin/klavulansyra är:

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

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

Brytpunkter

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

Mikroorganism	Brytpunkter för känslighet (mikrogram/ml)		
	Känslig	Intermediär	Resistent
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moxarella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulasnegativa stafylokocker ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1–2	> 2

<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}		-	> 8
Gramnegativa anaerober ¹	≤ 4	8	> 8
Grampositiva anaerober ¹	≤ 4	8	> 8
Icke artrelaterade brytpunkter ¹	≤ 2	4-8	> 8

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

² De rapporterade värdena avser oxacillinkoncentrationer.

³ Tabellens brytpunktsvärden är baserade på brytpunkter för ampicillin.

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

⁵ Brytpunktsvärdena i tabellen är baserade på brytpunkter för benzympenicillin

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

<u>Allmänt känsliga arter</u>
<u>Gram-positiva aeroba mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (känslig för meticillin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> och andra beta-hemolytiska streptokocker <i>Streptococcus viridans</i> –gruppen
<u>Gram-negativa aeroba mikroorganismer</u> <i>Capnocytophaga spp.</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moxarella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella spp.</i>
Arter, vars förvärvade resistens kan orsaka problem
<u>Gram-positiva aeroba mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecium</i> §
<u>Gram-negativa aeroba mikroorganismer</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Naturligt resistenta mikroorganismer</u>
<u>Gram-negativa aeroba mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Legionella pneumophila</i>

Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Övriga mikroorganismer
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av förvärvad resistensmekanism

£ Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot amoxicillin-klavulansyra.

¹ *Streptococcus pneumoniae* -stammar, som är resistenta mot penicillin, ska inte behandlas med denna formulering av amoxicillin-klavulansyra (se avsnitt 4.2 och 4.4).

² Stammar med minskad känslighet har rapporterats i vissa EU-länder med en frekvens högre än 10 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Amoxicillin och klavulansyra löses fullständigt upp i vattenlösningar vid fysiologiskt pH. Båda komponenterna absorberas snabbt och väl vid oral administrering. Efter oral administrering är biotillgängligheten för amoxicillin och klavulansyra cirka 70 %. Plasmaprofilerna för båda komponenterna är likartade och tiden till maximal plasmakoncentration (t_{max}) för båda är cirka en timme.

De farmakokinetiska resultaten för en studie i vilken amoxicillin/klavulansyra (500 mg/125 mg tabletter tre gånger dagligen) administrerades i fastande tillstånd till en grupp friska frivilliga visas nedan.

Farmakokinetiska parametrar, medeltal (\pm SD)					
Administrerad aktiv substans (substanser)	Dos (mg)	C_{max} (μ g/ml)	t_{max} * (h)	AUC _(0-24h) (μ g.h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
Amoxicillin					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 \pm 2,26	1,5 (1,0–2,5)	53,5 \pm 8,87	1,15 \pm 0,20
Klavulansyra					
AMX/CA 500/125 mg	125	2,40 \pm 0,83	1,5 (1,0–2,0)	15,72 \pm 3,86	0,98 \pm 0,12
AMX-amoxicillin, CA-klavulansyra					
* Median (intervall)					

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 nedan.

Farmakokinetiska parametrar, medeltal (\pm SD)					
Administrerad aktiv substans	Dos (mg)	C_{max} (μ g/ml)	t_{max} * (h)	AUC _(0-24h) (μ g.h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
Amoxicillin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0–2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Klavulansyra					
AMX/CA	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0–2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12

875 mg/125 mg					
AMX – amoxicillin, CA - klavulansyra * Median (intervall)					

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

Distribution

Ungefär 25 % av total klavulansyra i plasma och 18 % av total amoxicillin i plasma är bundet till protein. Den 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 muskelfvävnader, synovial- och peritonealvätska, galla och var. Amoxicillin fördelas inte i tillräcklig mängd till cerebrospinalvätskan.

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

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

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

Ålder

Elimineringshalveringstiden för amoxicillin är likartad för barn runt 3 månader till 2 år jämfört med äldre barn och vuxna. För mycket små barn (inklusive prematura nyfödda) ska administreringsintervallet inte överstiga administrering två gånger om dagen under den första veckan, på grund av omognad i fråga om den renala elimineringsvägen. Eftersom det är mer troligt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion ska försiktighet iakttas vid val av dos, och det kan vara bra att övervaka njurfunktion.

Kön

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

Nedsatt njurfunktion

Total serumclearance för amoxicillin/klavulansyra minskar proportionellt med nedsatt njurfunktion.

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

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med Amorion Comp eller dess komponenter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

500 mg/125 mg:

Tablettkärna:

cellulosa, mikrokristallin
natriumstärkelseglykolat (typ A)
magnesiumstearat
kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Filmdragering:

titandioxid (E171)
talk
etylcellulosablandning (innehåller även natriumlaurilsulfat och cetylalkohol)
hypromellos
trietylcitrat

875 mg/125 mg:

Tablettkärna:

cellulosa, mikrokristallin
kroskarmellosnatrium
povidon
talk
magnesiumstearat
kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Filmdragering:

titandioxid (E171)
talk
etylcellulosablandning (innehåller även natriumlaurilsulfat och cetylalkohol)
hypromellos
trietylcitrat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

500 mg/125 mg tabletter: 3 år

875 mg/125 mg tabletter: 2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/Polyeten –endosblister.

500 mg/125 mg tabletter: 20 och 30 tabletter

875 mg/125 mg tabletter: 10, 12 och 14 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31345 (500 mg/125 mg)

24772 (875 mg/125 mg)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

12.3.2014 (500 mg/125 mg)

15.8.2008/25.1.2013 (875 mg/125 mg)

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.2.2023