

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amoxin comp 50 mg / 12,5 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml käyttövalmista oraalisuspensiota (vast. 0,125 g jauhetta) sisältää:

amoksisilliiniä	50 mg
vastaten amoksisilliini-trihydraattia	57,4 mg
klavulaanihappoa	12,5 mg
vastaten kaliumklavulanaattia	14,9 mg

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

1 ml käyttövalmista oraalisuspensiota sisältää:

1,7 mg aspartaamia (E 951)

0,36 mg sitruuna-aromia [sisältää glukoosia, sorbitolisiirappia (E 420), rikkidioksidia (E 220)]

0,86 mg persikka-aprikoosiaromia [sisältää glukoosia, sorbitolisiirappia (E 420), rikkidioksidia (E 220)]

4 mg appelsiiniaromia (sisältää glukoosia, bentsyylialkoholia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten.

Luonnonvalkoinen jauhe.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Amoxin comp 50 mg / 12,5 mg/ml oraalisuspensio on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1):

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

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

## 4.2. Annostus ja antotapa

### Annostus

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

Seuraavat asiat on huomioitava valittaessa amoksisilliini-klavulaanihapon annosta tietyn infektion hoitoon:

- oletetut patogeenit ja niiden todennäköinen herkkyys antibakteerisille lääkeaineille (ks. kohta 4.4)
- infektion vaikeus ja paikka
- potilaan ikä, paino ja munuaistoiminta, kuten alla on kuvattu.

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

Aikuisten ja  $\geq 40$  kg painavien lasten kokonaisvuorokausiannos on tätä amoksisilliini-klavulaanihapon lääkemuotoa käytettäessä 1500 mg amoksisilliinia/ 375 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti. Alle 40 kg painavien lasten enimmäisannos vuorokaudessa on tätä amoksisilliini-klavulaanihapon lääkemuotoa käytettäessä 2400 mg amoksisilliinia/ 600 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti. Jos tarvitaan suurempaa päivittäistä amoksisilliiniannosta, suositellaan toisen amoksisilliini-klavulaanihappovalmisteeseen valitsemista, jotta vältetään tarpeettoman suurilta päivittäisiltä klavulaanihappoannoksilta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

### Aikuiset ja $\geq 40$ kg painavat lapset

Yksi 500mg/125 mg annos kolme kertaa päivässä.

### Alle 40 kg painavat lapset

20 mg/5 mg/kg/vrk - 60 mg/15 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen.

Lapsille voidaan amoksisilliini-klavulaanihappo antaa tabletteina tai oraalisuspensiona, 6-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille mieluummin oraalisuspensiona.

Kliinistä tutkimustietoa ei ole saatavilla koskien amoksisilliini-klavulaanihapon 4:1 formulaatioiden käyttöä alle 2-vuotiaille lapsilla, kun annos on yli 40 mg/10 mg/kg vuorokaudessa.

### Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

### Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muutokset perustuvat korkeimpiin suositeltuihin amoksisilliinitasoihin.

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

### Aikuiset ja $\geq 40$ kg painavat lapset

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg kaksi kertaa päivässä
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg kerran päivässä
hemodialyysi	500 mg/125 mg 24 tunnin välein, lisäksi 500 mg/125 mg dialyysin aikana, toistetaan dialyysin lopussa (kun amoksisilliinin ja klavulaanihapon pitoisuudet seerumissa ovat laskeneet)

#### Alle 40 kg painavat lapset

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg kaksi kertaa päivässä (korkeintaan 500 mg/125 mg kaksi kertaa päivässä)
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg kerran päivässä (korkeintaan 500 mg/125 mg)
hemodialyysi	15 mg/3,75 mg/kg kerran päivässä. Ennen hemodialyysiä 15 mg/3,75 mg/kg. Jotta kierrossa olevat lääkeainetasot säilyvät, annostellaan 15 mg/3,75 mg/kg dialyysin jälkeen.

#### Maksan vajaatoiminta

Annettava varoen. Maksan toimintaa on seurattava säännöllisin väliajoin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Antotapa

Amoxin comp 50 mg / 12,5 mg/ml oraalisuspensio otetaan suun kautta.

Amoxin comp tulee annostella aterian yhteydessä, jotta voidaan minimoida mahdollinen gastrointestinaalinen intoleranssi.

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

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

#### **4.3. Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, jollekin penisilliinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aiempi vaikea välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksi) toiselle beetalaktaamivalmisteelle (esim. kefalosporiinille, karbapeneemille tai monobaktaamille).
- Aiempi amoksisilliini-klavulaanihaposta johtunut keltatauti/maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

#### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

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

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

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

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

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

4.8).

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

Allopurinolin samanaikainen käyttö amoksisilliinihoidon aikana voi lisätä allergisten ihoreaktioiden mahdollisuutta.

Pitkäaikainen käyttö voi toisinaan aiheuttaa valmisteelle resistenttien mikrobien lisääntymistä.

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

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

Maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia on todettu pääasiassa miehillä ja iäkkäillä potilailla, ja ne saattavat liittyä pitkäaikaiseen hoitoon. Näitä tapahtumia on raportoitu hyvin harvoin lapsilla. Kaikissa väestöryhmissä oireet ja löydökset tulevat esiin yleensä hoidon aikana tai pian sen jälkeen, mutta joskus ne saattavat ilmaantua vasta useiden viikkojen kuluttua hoidon päättymisestä. Maksavaikutukset ovat yleensä korjaantuvia, mutta ne voivat olla vaikeita, ja erittäin harvoin on raportoitu kuolemantapauksia. Tällöin potilaalla on lähes aina ollut jokin vakava perussairaus tai muu samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään voivan aiheuttaa maksavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

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

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

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

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, annosta on muutettava 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 amoksisilliinin 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, pitäisi käyttää entsyymaattisia glukoosioksidaasimenetelmiä, koska vääriä positiivisia tuloksia saattaa esiintyä ei-entsyymaattisilla menetelmillä.

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

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

### Apuaineet

#### *Aspartaami (E 951)*

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

#### *Natrium*

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

#### *Glukoosi*

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

#### *Sorbitoli (E 420)*

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

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

#### *Rikkidioksidi (E 220)*

Saattaa harvoissa tapauksissa aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireyksiä ja bronkospasmeja.

#### *Bentsyylialkoholi*

Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

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

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

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

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

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

### Oraaliset antikoagulantit

Oraalisia antikoagulantteja ja 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.

#### Mykofenolaattimofetiili

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

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

#### Raskaus

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet suoraa tai epäsuoraa vahingollista vaikutusta raskauteen, alkion/sikiönkehitykseen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Rajalliset tiedot amoksisilliini-klavulaanihapon raskaudenaikaisesta käytöstä eivät viittaa 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 on vältettävä raskauden aikana, ellei hoitava lääkäri pidä sitä välttämättömänä.

#### Imetys

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

### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

### **4.8. Haittavaikutukset**

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu.

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

Seuraavia termejä on käytetty haittavaikutusten esiintymistiheyden luokittelussa:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )
harvinainen ( $\geq 1/10,000$ , $< 1/1000$ )

hyvin harvinainen (<1/10,000)

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

esiintymistiheys	hyvin yleinen	yleinen	melko harvinainen	harvinainen	tuntematon
elinjärjestelmä					
infektiot ja loistartunnat		mukokutaaninen kandidiaasi			resistenttien mikrobien lisääntyminen
veri ja imukudos				korjautuva leukopenia (myös neutropenia); trombosytopenia	korjautuva agranulosytoosi; hemolyyttinen anemia; vuotoajan ja protrombiiniajan pidentyminen <sup>1</sup>
immuunijärjestelmä <sup>10</sup>					angioneuroottinen edeema; anafylaksia; serumisairausten kaltainen oireyhtymä; yliherkkyyssvaskuliitti
hermosto			huimaus; päänsärky		korjautuva hyperaktiivisuus; kouristukset <sup>2</sup> ; aseptinen meningiitti
sydän					Kounisin oireyhtymä
ruoansulatuselimistö		ripuli, pahoinvointi <sup>3</sup> ; oksentelu	ruoansulatushäiriöt		antibioottihoidon yhteydessä esiintyvä suolitulehdus <sup>4</sup> ; musta, nukkainen kieli, hampaiden värjäytyminen <sup>11</sup> ; lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä; akuutti haimatulehdus
maksa ja sappi			ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu <sup>5</sup>		hepatiitti <sup>6</sup> ; kolestaattinen keltaisuus <sup>6</sup>
iho ja ihonalainen kudos <sup>7</sup>			ihottuma; kutina; urtikaria	<i>erythema multiforme</i>	Stevens-Johnsonin oireyhtymä; toksinen, epidermaalinen nekrolyysi; rakkulainen, kesivä ihottuma; akuutti, yleistynyt, märkärakkulainen eksanteema <sup>9</sup> , lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio

					(DRESS); lineaarinen IgA-sairaus
munuaiset ja virtsatiet					interstitiaalfriitti; kidevirtsaus (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio) <sup>8</sup>

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

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

<sup>3</sup> Pahoinvointi liittyy useimmiten suuriin peroraalisiin annoksiin. Mahdollisia ruoansulatuskanavan reaktioita voidaan vähentää ottamalla Amoxin comp aterian yhteydessä.

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

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

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

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

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

<sup>9</sup> Ks. kohta 4.4

<sup>10</sup> Ks. kohdat 4.3 ja 4.4

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

#### **4.9. Yliannostus**

##### Yliannostuksen oireet ja merkit

Yliannostukseen voi liittyä ruoansulatuskanavan oireita sekä neste- ja elektrolyytitasapainon häiriöitä.

Amoksisilliinista johtuvaa kidevirtsausutua, joka on joissakin tapauksissa johtanut munuaisten vajaatoimintaan, on todettu (ks. kohta 4.4).

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

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

##### Myrkytyksen hoito

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



## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Penisilliinien yhdistelmävalmisteet, myös beetalaktamaasin estäjät

ATC-koodi: J01CR02.

#### Vaikutusmekanismi

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

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

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

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

#### Resistenssimekanismit

Kaksi pääasiallista resistenssimekanismia amoksisilliini-klavulaanihapolle:

- inaktivaatio, jonka aiheuttaa sellaiset 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 gram-negatiivisilla bakteereilla.

#### EUCAST raja-arvot

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

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

<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 <sup>1</sup>	> 1 <sup>1</sup>
<i>Pasteurella</i> spp.	≤ 1 <sup>1</sup>	> 1 <sup>1</sup>
PK-PD (lajista riippumattomat) raja-arvot	≤ 2 <sup>1</sup>	> 8 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Herkkyydesteji varten klavulaanihappopitoisuus on vakioitu tasolle 2 mg/l.

<sup>2</sup> Useimmat *S. aureus* -kannat tuottavat penisillinaasia ja osa niistä on metisilliiniresistenttejä. Jompikumpi näistä mekanismeista aiheuttaa kyseisten kantojen amoksisilliiniresistenssin. Bentsyylipenisilliinille ja kefoksitiinille herkät isolaatit voivat olla herkkiä kaikille penisillineille. Suun kautta tapahtuvan annostelun yhteydessä on huolehdittava infektioalueen riittävästä altistumisesta antibiootille. Kefoksitiinille resistentit isolaatit ovat resistenttejä kaikille penisillineille.

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

<sup>4</sup> Ampisilliinierkät *S. saprophyticus* -bakteerit ovat *mecA*-negatiivisia ja herkkiä amoksisilliinille (sekä beetalaktamaasin estäjän kera että ilman sitä).

<sup>5</sup> Aminopenisilliinien raja-arvot enterobakteerien hoidossa perustuvat laskimonsisäiseen antoon. Suun kautta tapahtuvaa antoa ajatellen raja-arvot soveltuvat ainoastaan virtsatieinfektioihin.

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

<sup>7</sup> Beetalaktamaasin toimintaa estävän aineen lisääminen ei lisää kliinistä hyötyä.

<sup>8</sup> Streptokokki A, B, C ja G -ryhmien herkkyydet penisillineille voidaan päätellä bentsyylipenisilliinillä todettujen herkkyyksien perusteella.

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

<sup>10</sup> Bentsyylipenisilliineille negatiivisten isolaattien herkkyydet voidaan päätellä bentsyylipenisilliinin tai ampisilliinin perusteella. Bentsyylipenisilliineille positiivisten isolaattien herkkyydet voidaan päätellä ampisilliinin perusteella.

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

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

#### Yleisesti herkkät lajit

<p><u>Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit:</u>  <i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Gardnerella vaginalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä)£  koagulaasi-negatiiviset stafylokokit (metisilliinille herkkä)  <i>Streptococcus agalactiae</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>1</sup>  <i>Streptococcus pyogenes</i> ja muut beetahemolyttiset streptokokit  <i>Streptococcus viridans</i> –ryhmä</p> <p><u>Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit:</u>  <i>Capnocytophaga</i> spp.  <i>Eikenella corrodens</i>  <i>Haemophilus influenzae</i><sup>2</sup>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Anaerobiset mikro-organismit:</u>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Fusobacterium nucleatum</i>  <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><b>Lajit, joiden hankittu resistenssi saattaa aiheuttaa ongelmia</b></p> <p><u>Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit:</u>  <i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p><u>Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit:</u>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><b>Luonnostaan resistentit mikro-organismit</b></p> <p><u>Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit:</u>  <i>Acinetobacter</i> sp.  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter</i> sp.  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Providencia</i> spp.  <i>Pseudomonas</i> sp.  <i>Serratia</i> sp.  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Muut mikro-organismit:</u>  <i>Chlamydophila pneumoniae</i>  <i>Chlamydophila psittaci</i>  <i>Coxiella burnetti</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>

§ Luonnostaan kohtalainen herkkyys ilman hankittua resistenssimekanismia

£ Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä amoksisilliini-klavulaanilahapelle.

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

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

## 5.2. 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.

Farmakokineettiset tulokset tutkimuksesta, jossa amoksisilliini-klavulaanihappoa (500 mg/125 mg tabletit kolme kertaa vuorokaudessa) annettiin paastotilanteessa terveille vapaaehtoisille, esitetään seuraavassa taulukossa.

Farmakokineettiset parametrit, keskiarvo ( $\pm$  SD)

annettu vaikuttava aine	annos (mg)	$C_{max}$ (mikrog/ml)	$t_{max}^*$ (h)	$AUC_{(0-24h)}$ (mikrog.h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
amoksisilliini					
AMX/CA 500mg/125mg	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 500mg/125mg	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)					

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

### Jakautuminen

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

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

Eläinkokeissa ei ole havaittu kummankaan yhdisteen kertyvän merkittävästi mihinkään elimeen.

Amoksisilliiniä, kuten useimpia penisilliinejä, voidaan todeta rintamaidossa. Myös klavulaanihappoa voi esiintyä rintamaidossa hyvin vähäisinä määrinä (ks. kohta 4.6).

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

Amoksisilliini-klavulaanihapon keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on yksi tunti ja keskimääräinen kokonaispuhdistuma noin 25 l/h terveillä henkilöillä. Noin 60–70 % amoksisilliinista ja noin 40–65 % klavulaanihaposta erittyy muuttumattomana virtsaan ensimmäisten kuuden tunnin kuluessa yhden

250/125 mg:n tai 500/125 mg:n amoksisilliini-klavulaanihappotabletin kerta-annoksen jälkeen. Eri tutkimuksissa on todettu, että virtsaan erittyy 24 tunnin kuluessa 50–85 % amoksisilliinista ja 27–60 % klavulaanihaposta. Klavulaanihaposta suurin osa erittyy kahden ensimmäisen tunnin aikana lääkkeen annosta.

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

#### Ikä

Amoksisilliinin eliminaation puoliintumisaika on noin 3 kuukauden–2 vuoden ikäisillä lapsilla samanlainen kuin vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla. Vastasyntyneiden lasten (myös ennenaikaisesti syntyneiden) ensimmäisen elinviikon 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

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

### **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty Amoxin comp 50 mg / 12,5 mg/ml -oraalisuspensiolla eikä sen komponenteilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

aspartaami (E951)

sitruunahappo

trinatriumsitraatti

talkki

guar

püdioksidi

sitruuna-aromi [makuaineet ja -seokset, butyylihydroksianisoli (E 320), sitruunahappo, dekstroosi (D-glukoosi), arabikumi (E 414), maltodekstriini, sorbitolisiirappi (E 420), rikkidioksidi (E 220)]

persikka-aprikoosiaromi [luontaiset makuaineet ja -seokset, maltodekstriini, sorbitolisiirappi (E 420),

arabikumi (E 414), butyylihydroksianisoli (E 320), rikkidioksidi (E 220), safroli, metyyli Eugenoli] appelsiiniaromi [makuaineet ja -seokset, maltodekstriini, alfatokoferoli (E 307), bentsyylialkoholi]

## 6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

## 6.3. Kestoaika

3 vuotta.

Käyttövalmis oraalisuspensio säilyy seitsemän vuorokautta 2 °C–8 °C:ssa.

## 6.4. Säilytys

Amoxin comp 50 mg / 12,5 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten tulee säilyttää alle 25 °C.

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

## 6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alkuperäispakkaus sisältää

- ruskea lasipullo: 60 ml, 75 ml, 100 ml tai 150 ml
- suojakalvoinen kierrekorkki
- polypropyleenista valmistettu mittalusikka (5 ml)

1 pullo sisältää 7,5 g jauhetta (60 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

2 pulloa, kumpikin sisältää 7,5 g jauhetta (2 x 60 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

1 pullo sisältää 9,38 g jauhetta (75 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

2 pulloa, kumpikin sisältää 9,38 g jauhetta (2 x 75 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

1 pullo sisältää 10 g jauhetta (80 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

1 pullo sisältää 12,5 g jauhetta (100 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

1 pullo sisältää 15 g jauhetta (120 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

### Oraalisuspension valmistaminen:

Käyttövalmis oraalisuspensio saadaan lisäämällä puhdistettua vettä jauhetta sisältävään pulloon.

Avaa kierrekorkki ja varmista, että pullon suojakalvo on ehjä ja tiukasti kiinni pullon suussa. Älä käytä valmistetta, jos suojakalvo ei ole ehjä. Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos pullossa näkyy kuiva-ainepaakkuja ennen käyttöön valmistusta.

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

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

Ravista pulloa hyvin aina ennen lääkeannoksen ottamista.

käyttövalmista oraalisuspensiota	puhdistettua vettä	jauhemäärä
60 ml	54 ml	7,5 g
75 ml	67,5 ml	9,38 g
80 ml	72 ml	10 g

100 ml	90 ml	12,5 g
120 ml	108 ml	15 g

Käyttövalmis oraalisuspensio on väritään luonnonvalkoinen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

14870

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.3.2000  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.11.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.8.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amoxin comp 50 mg/12,5 mg/ml pulver till oral suspension

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml färdigberedd oral suspension (motsvarar 0,125 g pulver) innehåller:

amoxicillin	50 mg
motsvarande amoxicillintrihydrat	57,4 mg
klavulansyra	12,5 mg
motsvarande kaliumklavulanat	14,9 mg

#### Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml bruksfärdig oral suspension innehåller

1,7 mg aspartam (E 951)

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

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

4 mg apelsinarom (innehåller glukos, bensylalkohol).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral suspension.

Naturvitt pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Amoxin comp 50 mg/12,5 mg/ml oral suspension är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1):

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

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



## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

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

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

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

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

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

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

### Vuxna och barn $\geq 40$ kg

1 dos på 500 mg/125mg tre gånger dagligen.

### Barn $< 40$ kg

20 mg/5 mg/kg/dygn – 60 mg/15 mg/kg/dygn fördelat på tre deldoser.

Barn kan behandlas med amoxicillin/klavulansyra antingen i form av tabletter eller oral suspension (barn upp till 6 år helst med oral suspension).

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

### Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs.

### Nedsatt njurfunktion

Dosjusteringarna baseras på högsta rekommenderade amoxicillinnivåer.

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

### Vuxna och barn $\geq 40$ kg

CrCl: 10–30 ml/min	500 mg/125 mg två gånger dagligen
CrCl $< 10$ ml/min	500 mg/125 mg en gång dagligen
Hemodialys	500 mg/125 mg med 24 timmars intervaller och dessutom 500 mg/125 mg under dialysen samt en upprepad dos efter avslutad dialys (då halterna av amoxicillin och klavulansyra har sjunkit i serum)

Barn under 40 kg

CrCl: 10–30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg två gånger dagligen (högst 500 mg/125 mg två gånger dagligen)
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg en gång dagligen (högst 500 mg/125 mg)
Hemodialys	15 mg/3,75 mg/kg en gång dagligen. Före dialys 15 mg/3,75 mg/kg. För upprätthållande av halterna i cirkulationen administreras 15 mg/3,75 mg/kg efter avslutad dialys.

#### Nedsatt leverfunktion

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

#### Administreringssätt

Amoxin comp 50 mg/12,5 mg/ml oral suspension tas via munnen.

Amoxin comp ska tas i samband med måltid för att minimera risken för gastrointestinal intolerans.

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

För instruktioner gällande beredning av den bruksfärdiga orala suspensionen, se avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot något penicillin, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Anamnes på svår omedelbar överkänslighetsreaktion (t.ex. anafylaxi) mot andra betalaktamer (t.ex. cefalosporin, karbapenem eller monobaktam).
- Anamnes på gulsot/leversvikt på grund av tidigare kur med amoxicillin/klavulansyra (se avsnitt 4.8).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

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

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

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

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

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

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

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

Långvarig användning kan ibland leda till överväxt av resistenta organismer.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Hjälpämnen

#### *Aspartam (E 951)*

Aspartam hydrolyseras i magtarmkanalen vid oralt intag. En av de huvudsakliga hydrolysisprodukterna är fenyylalanin, som kan vara skadligt för personer med fenyylketonuri (PKU). Det saknas prekliniska och kliniska data för användning av aspartam till spädbarn som är yngre än 12 veckor.

#### *Natrium*

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

#### *Glukos*

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

#### *Sorbitol (E 420)*

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

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

#### *Svaveldioxid (E 220)*

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

#### *Bensylalkohol*

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

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

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

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

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

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

### Orala antikoagulantia

Orala antikoagulantia och penicillinantibiotika har använts i stor omfattning utan rapporter om interaktioner. I litteraturen finns det dock fall av ökad INR (international normalised ratio) hos patienter som står på

acenokumarol eller warfarin och som fått en kur amoxicillin. Om samtidig administrering är nödvändig, ska protrombintid eller INR kontrolleras noggrant med tillägg eller utsättande av amoxicillin. Dessutom kan det vara nödvändigt att justera dosen orala antikoagulantia (se avsnitt 4.4 och 4.8).

#### Metotrexat

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

#### Probenecid

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

#### Mykofenolatmofetil

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

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

#### Amning

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

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

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

### **4.8 Biverkningar**

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

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

mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )
--------------------------------

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

Organsystem \ Frekvens	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		mukokutan candidiasis			överväxt av resistenta mikrober
Blodet och lymfsystemet				reversibel leukopeni (inklusive neutropeni), trombocytopeni	reversibel agranulocytos, hemolytisk anemi, förlängd blödnings- och protrombintid <sup>1</sup>
Immunsystemet <sup>10</sup>					angioneurotiskt ödem, anafylaxi, syndrom som påminner om serumsjuka, överkänslighetsvaskulit
Centrala och perifera nervsystemet			yrsel, huvudvärk		reversibel hyperaktivitet, krampanfall <sup>2</sup> , aseptisk meningit
Hjärtat					Kounis syndrom
Magtarmkanalen		diarré, illamående <sup>3</sup> , kräkningar	matsmältningsbesvär		antibiotika-utlöst kolit <sup>4</sup> , svart och hårig tunga, missfärgade tänder <sup>11</sup> ; läkemedelsutlöst enterokolit; akut pankreatit
Lever och gallvägar			ökade ASAT- och/eller ALAT-värden <sup>5</sup>		hepatit <sup>6</sup> , kolestatisk gulsot <sup>6</sup>
Hud och subkutan vävnad <sup>7</sup>			hudutslag, pruritus, urtikaria	<i>erythema multiforme</i>	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, bullös exfoliativ dermatit, akut generaliserad exantematös

					pustulos (AGEP) <sup>9</sup> , läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS); linjär IgA-sjukdom
Njurar och urinvägar					interstitiell nefrit, kristalluri (inklusive akut njurskada) <sup>8</sup>

<sup>1</sup> Se avsnitt 4.4.

<sup>2</sup> Se avsnitt 4.4.

<sup>3</sup> Illamående är i de flesta fall förknippat med höga orala doser. Eventuella gastrointestinala reaktioner kan reduceras genom att ta Amoxin comp i samband med en måltid.

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

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

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

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

<sup>8</sup> Se avsnitt 4.9.

<sup>9</sup> Se avsnitt 4.4.

<sup>10</sup> Se avsnitt 4.3 och 4.4.

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

## 4.9 Överdoser

### Symtom och tecken på överdos

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

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

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

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

### Behandling av intoxication

Gastrointestinala symtom kan behandlas symtomatiskt, med särskild uppmärksamhet fäst vid kontroll av vätske-/elektrolytbalansen. Amoxicillin/klavulansyra kan avlägsnas ur cirkulationen med hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kombinationer av penicilliner, inklusive kombinationer med 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 bakteriellt peptidoglykan, som är en central strukturell komponent i den bakteriella cellväggen. Hämmningen av peptidoglykansyntesen leder till en försvagning av cellväggen, som vanligtvis följs av cellys och celledöd.

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

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

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

#### Resistensmekanism

De två huvudsakliga resistensmekanismerna för amoxicillin/klavulansyra är:

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

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

#### EUCAST Brytpunkter

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

Patogen	MIC-brytpunkt (mg/l)	
	Känslig	Resistent
Enterobakterier (oral, infektioner med ursprung i urinvägarna)	$\leq 0,001^1$	$> 8^1$
Enterobakterier (oral, endast okomplicerade urinvägsinfektioner)	$\leq 32^1$	$> 32^1$
Enterobakterier (oral, andra indikationer)	$(\leq 8)^1$	$(> 8)^1$
<i>Staphylococcus</i> spp.	Anm. <sup>2,3,4</sup>	Anm. <sup>2,3,4</sup>
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>5</sup>	$\leq 4^{1,6}$	$> 8^{1,6}$
Streptokocker grupp A, B, C och G <sup>7</sup>	Anm. <sup>8</sup>	Anm. <sup>8</sup>



<i>Streptococcus pneumoniae</i> (oral) <sup>7</sup>	≤ 0,5 <sup>1</sup>	> 1 <sup>1</sup>
Streptokocker i viridansgruppen <sup>7</sup>	Anm. <sup>9,10</sup>	Anm. <sup>9,10</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> (oral)	≤ 0,001 <sup>1</sup>	> 2 <sup>1</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 <sup>1</sup>	> 1 <sup>1</sup>
<i>Pasteurella</i> spp.	≤ 1 <sup>1</sup>	> 1 <sup>1</sup>
PK-PD (icke-artrelaterade) brytpunkter	≤ 2 <sup>1</sup>	> 8 <sup>1</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> Ampicillinkänsliga *S. saprophyticus*-bakterier är *mecA*-negativa och känsliga för amoxicillin (med eller utan betalaktamshämmare).

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

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

<sup>7</sup> Ett tillägg av betalaktamshämmare ger inte ökad klinisk nytta.

<sup>8</sup> Penicillinkänsligheten hos streptokocker i grupp A, B, C och G har härletts från känsligheten för bensylpenicillin.

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

<sup>10</sup> Känsligheten hos bensylpenicillinnegativa isolat kan härledas från bensylpenicillin eller ampicillin. Känsligheten hos bensylpenicillinpositiva isolat kan härledas från ampicillin.

Dessa data har delvis producerats under ECDCs tjänstekontrakt och gjorts tillgängliga av EUCAST utan kostnad för användaren och kan nås på EUCAST webbplatsen [www.eucast.org](http://www.eucast.org). EUCAST rekommendationerna uppdateras ofta och de senaste versionerna finns tillgängliga på [www.eucast.org](http://www.eucast.org) eller [www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

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

<b>Generellt sett känsliga arter</b>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer:</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänsliga stammar) <sup>‡</sup>
koagulasnegativa stafylokocker (meticillinkänsliga stammar)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> och övriga betahemolytiska streptokocker
<i>Streptococcus viridans</i> -gruppen

<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer:</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <u>Anaeroba mikroorganismer:</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<b>Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem</b>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer:</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>§</sup> <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>
<b>Organismer med naturlig resistens</b>
<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>Övriga mikroorganismer:</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<sup>§</sup> Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av förvärvad resistensmekanism. <sup>£</sup> Alla meticillinresistanta stafylokocker är resistenta mot amoxicillin/klavulansyra. <sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> -stammar med resistens mot penicillin bör inte behandlas med denna formulering av amoxicillin/klavulansyra (se avsnitt 4.2 och 4.4). <sup>2</sup> Stammar med minskad känslighet har rapporterats i vissa EU-länder med en frekvens på mer än 10 %.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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

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

Farmakokinetiska parametrar, medeltal ( $\pm$ SD)

Administrerad aktiv substans	Dos (mg)	C <sub>max</sub> (mikrog/ml)	t <sub>max</sub> * (h)	AUC <sub>(0-24h)</sub> (mikrog•h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
<b>Amoxicillin</b>					
AMX/CA 500mg/125mg	500	7,19 ±2,26	1,5 (1,0 - 2,5)	53,5 ±8,87	1,15 ±0,20
<b>Klavulansyra</b>					
AMX/CA 500mg/125mg	125	2,40 ±0,83	1,5 (1,0 - 2,0)	15,72 ±3,86	0,98 ±0,12
AMX – amoxicillin; CA – klavulansyra *median (intervall)					

De serumkoncentrationer av amoxicillin och klavulansyra som uppnåddes med amoxicillin/klavulansyra är de samma som uppnås vid oral administrering av ekvivalenta doser av amoxicillin eller klavulansyra ensamt.

### Distribution

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

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

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

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

### Metabolism

En del av amoxicillindosen utsöndras i urinen i form av inaktiv penicilloinsyra i mängder som motsvarar upp till 10–25 % av den initiala dosen. Klavulansyra metaboliseras i hög grad hos människa och elimineras i urin och faeces och som koldioxid i utandningsluft.

### Eliminering

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

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

En samtidig administrering av probenecid fördröjer utsöndringen av amoxicillin, men inte njurutsöndringen av klavulansyra (se avsnitt 4.5).

### Ålder

Elimineringshalveringstiden för amoxicillin är likartad för barn runt 3 månader till 2 år jämfört med äldre barn och vuxna. För nyfödda barn (inklusive prematura nyfödda) ska administreringsintervallet inte vara tätare än två gånger om dagen under den första veckan, på grund av omognad i fråga om den renala

elimineringssvågen.

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

### Kön

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

### Nedsatt njurfunktion

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

### Nedsatt leverfunktion

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med Amoxin comp 50 mg/12,5 mg/ml oral suspension eller dess komponenter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

aspartam (E 951)

citronsyra

trinatriumcitrat

talk

guar

kiseldioxid

citronarom [innehåller aromämnen och -blandningar, butylhydroxianisol (E 320), citronsyra, dextros (D-glukos), gummi arabicum (E 414), maltodextrin, sorbitolsirap (E 420), svaveldioxid (E 220)]

persiko-aprikosarom [innehåller naturliga aromämnen och -blandningar, maltodextrin, sorbitolsirap (E 420), gummi arabicum (E 414), butylhydroxianisol (E 320), svaveldioxid (E 220), safrol, metyleugenol]

apelsinarom [innehåller aromämnen och -blandningar, maltodextrin, alfa-tokoferol (E 307), bensylalkohol]

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

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

#### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Amoxin comp 50 mg/12,5 mg/ml pulver till oral suspension ska förvaras vid högst 25 °C. Den bruksfärdiga suspensionen ska förvaras i kylskåp (2–8 °C) och bör användas inom sju dagar efter beredningen.

#### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Originalförpackningen innehåller:

- en brun glasflaska på 60, 75, 100 eller 150 ml.
- ett skruvlock med skyddsfilm.
- en måttsked av polypropen (5 ml).

1 flaska med 7,5 g pulver (för beredning av 60 ml oral suspension)  
2 flaskor med 7,5 g pulver i bägge (för beredning av 2 x 60 ml oral suspension)  
1 flaska med 9,38 g pulver (för beredning av 75 ml oral suspension)  
2 flaskor med 9,38 g pulver (för beredning av 2 x 75 ml oral suspension)  
1 flaska med 10 g pulver (för beredning av 80 ml oral suspension)  
2 flaskor med 10 g pulver (för beredning av 2 x 80 ml oral suspension)  
1 flaska med 12,5 g pulver (för beredning av 100 ml oral suspension)  
1 flaska med 15 g pulver (för beredning av 120 ml oral suspension)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

##### Instruktioner för beredning av den orala suspensionen

Den bruksfärdiga orala suspensionen tillreds genom tillsats av rent vatten i flaskan med pulver. Öppna skruvkorken och försäkra att flaskans skyddsfilm är hel och tätt fäst vid flaskmynningen. Använd inte produkten om skyddsfilmen inte är intakt. Detta läkemedel ska inte användas om det syns klumpar av pulvret innan tillredningen.

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

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

Flaskan ska skakas på nytt inför varje doseringstillfälle.

Mängden bruksfärdig suspension	Rent vatten	Pulvermängd
60 ml	54 ml	7,5 g
75 ml	67,5 ml	9,38 g
80 ml	72 ml	10 g
100 ml	90 ml	12,5 g
120 ml	108 ml	15 g

Den bruksfärdiga suspensionen är naturvit till färgen.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

14870

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

Datum för det första godkännandet: 6.3.2000  
Datum för den senaste förnyelsen: 24.11.2010

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

9.8.2023