

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Spectracillin 500 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amoxicillínþríhýdrat sem samsvarar 500 mg af amoxicillíni og kalíumklavúlanat sem samsvarar 125 mg af klavúlansýru.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvít eða næstum hvít 22 mm á lengd og 8 mm á breidd aflöng filmuhúðuð tafla með deiliskoru.

Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Amoxicillín/klavúlansýra er ætlað til meðferðar við eftirfarandi sýkingum hjá fullorðnum og börnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1):

- Bráðri skútabólgu af völdum baktería (greind á fullnægjandi hátt)
- Bráðri miðeyrnabólgu
- Bráð versnun á langvinnri berkjubólgu (greind á fullnægjandi hátt)
- Lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss (community acquired pneumonia)
- Blöðrubólgu
- Nýra- og skjóðubólgu
- Sýkingum í húð og mjúkvefjum, einkum húðbeðsbólgu, dýrabitum, alvarlegum tannígerðum ásamt dreifðri húðbeðsbólgu
- Sýkingum í beinum og liðum, einkum bein- og mergbólgu (osteomyelitis)

Hafa skal hliðsjón af opinberum leiðbeiningum um viðeigandi notkun sýklalyfja.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Skammtar eru gefnir upp eftir innihaldi amoxicillíns/klavúlansýru, nema þegar skammtar eru tilgreindir fyrir einstök innihaldsefni.

Skammturinn af Spectracillin sem valinn er til meðferðar við einstökum sýkingum skal miðast við:

- Sýkingarvaldana sem reiknað er með og líklegu næmi þeirra fyrir sýklalyfjum (sjá kafla 4.4)
- Alvarleika og staðsetningu sýkingarinnar
- Aldur, þyngd, og nýrnastarfsemi sjúklingsins eins og sýnt er hér fyrir neðan.

Hafa skal í huga notkun annarra samsetninga af amoxicillíni/klavúlansýru (t.d. þeirra sem gefa stærri amoxicillínskammta og/eða mismunandi hlutföll amoxicillíns og klavúlansýru) eftir þörfum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Fyrir fullorðna og börn  $\geq 40$  kg, gefur Spectracillin 500 mg/125 mg heildardagsskammt sem er 1.500 mg af amoxicillíni/375 mg af klavúlansýru þegar það er gefið eins og ráðlagt er hér fyrir neðan.

Hjá börnum  $<40$  kg gefur þessi samsetning af Spectracillin hámarksdagsskammt sem er 2.400 mg af amoxicillíni/600 mg af klavúlansýru, þegar það er gefið eins og ráðlagt er hér fyrir neðan.

Ef talin er þörf á stærri dagsskammti af amoxicillíni, er mælt með því að önnur samsetning af amoxicillíni/klavúlansýru sé valin til að forðast óþarflega stóra dagsskammta af klavúlansýru (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Lengd meðferðar skal ákveða samkvæmt svörun sjúklingsins. Sumar sýkingar (t.d. bein- og mergbólga) þarfnast meðferðar í lengri tíma. Meðferð skal ekki standa yfir lengur en í 14 daga án endurmats (sjá kafla 4.4 varðandi langvarandi meðferð).

### Fullorðnir og börn $\geq 40$ kg

Ein 500 mg/125 mg tafla þrisvar á dag.

### Börn $< 40$ kg

20 mg/5 mg/kg/dag til 60 mg/15 mg/kg/dag gefið í þremur aðskildum skömmtum.

Börn má meðhöndla með amoxicillín/klavúlansýru töflum, dreifum eða skammtapokum fyrir börn.

Vegna þess að ekki er hægt að skipta töflunum í jafna skammta, skal ekki gefa börnum undir 25 kg Spectracillin töflur.

Taflan hér fyrir neðan sýnir skammtinn (mg/kg líkamsþyngdar) hjá börnum sem eru 25 kg til 40 kg eftir töku einnar 500 mg/125 mg töflu.

Líkamsþyngd [kg]	40	35	30	25	Stakur ráðlagður skammtur [mg/kg líkamsþyngdar] (sjá að ofan)
Amoxicillín [mg/kg líkamsþyngdar] í stökum skammti (1 filmuhúðuð tafla)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 - 20
Klavúlansýra [mg/kg líkamsþyngdar] í stökum skammti (1 filmuhúðuð tafla)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 - 5

Börn sem eru 6 ára og yngri á helst að meðhöndla með amoxicillín/klavúlansýru dreifu eða skammtapokum fyrir börn.

Engin klínísk gögn liggja fyrir um amoxicillíns/klavúlansýru 4:1 samsett lyf í stærri skömmtum en 40 mg/10 mg/kg á dag hjá börnum yngri en 2 ára.

### Aldraðir

Skammtaaðlögun er ekki talin nauðsynleg.

### Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun byggir á hæstu ráðlögðu þéttni af amoxicillíni.

Engrar skammtaaðlögunar er þörf hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun (CrCl) yfir 30 ml/mín.

Fullorðnir og börn  $\geq$  40 kg

CrCl: 10-30 ml/mín.	500 mg/125 mg tvisvar á dag
CrCl < 10 ml/mín.	500 mg/125 mg einu sinni á dag
Blóðskilun	500 mg/125 mg á 24 klst. fresti, og 500 mg/125 mg meðan á blóðskilun stendur, endurtekið við lok blóðskilunar (vegna þess að sermispéttni bæði amoxicillíns og klavúlansýru minnkar)

Börn < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/mín.	15 mg/3,75 mg/kg tvisvar á dag (hámark 500 mg/125 mg tvisvar á dag)
CrCl < 10 ml/mín.	15 mg/3,75 mg/kg í einum skammti einu sinni á dag (hámark 500 mg/125 mg)
Blóðskilun	15 mg/3,75 mg/kg í einum skammti einu sinni á dag. Fyrir blóðskilun 15 mg/3,75 mg/kg. Til þess að viðhalda styrk lyfsins í blóði skal gefa 15 mg/3,75 mg á kg eftir blóðskilun.

### Lifrabílan

Notist með varúð og fylgist reglulega með lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Lyfjagjöf

Spectracillin töflur eru til inntöku.

Gefið í upphafi máltíðar til að lágmarka hugsanlegt óþol í meltingarvegi og hámarka frásog amoxicillíns/klavúlansýru.

Meðferð má hefja með stungulyfi samkvæmt samantekt á eiginleikum amoxicillín/klavúlansýru stungulyfs og halda áfram með lyfjaformi til inntöku.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum, penicillínsamböndum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Saga um alvarleg skyndileg ofnæmisviðbrögð (t.d. bráðaofnæmi) fyrir öðru beta-laktamlyfi (t.d. cefalósporíni, karbapenemi eða mónóbaktami).

Saga um gulu eða aðra skerðingu á lifrarstarfsemi tengda amoxicillíni/klavúlansýru (sjá kafla 4.8).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Áður en meðferð með amoxicillíni/klavúlansýru er hafin skal kanna vandlega hvort ofnæmisviðbrögð við penicillínum, cefalósporínum eða öðrum beta-laktamlyfjum hafi áður komið fram (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Tilkynnt hefur verið um alvarleg og stundum banvæn ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmislíkar og svæsnar aukaverkanir í húð) hjá sjúklingum sem fá meðferð með penisillíni. Ofnæmisviðbrögð geta líka þróast yfir í Kounis heilkenni sem felur í sér alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta valdið hjartadrepi (sjá kafla 4.8). Líklegur er að þessi viðbrögð komi fram hjá einstaklingum með sögu um ofnæmi fyrir penisillíni og hjá einstaklingum sem hafa hneigið til bráðaofnæmis. Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð þarf að hætta meðferð með amoxicillíni/klavúlansýru og hefja aðra viðeigandi meðferð.

Aðallega hefur verið tilkynnt um heilkenni garna- og ristilbólgu af völdum lyfs (Drug-induced enterocolitis syndrome) hjá börnum sem fá amoxicillín/klavúlansýru (sjá kafla 4.8). Heilkenni garna- og ristilbólgu af völdum lyfs felur í sér ofnæmisviðbrögð þar sem helstu einkennin eru langvinn uppköst (1-4 klst. eftir inntöku lyfs) án ofnæmiseinkenna í húð eða öndunarferum. Frekari einkenni geta verið kviðverkir, niðurgangur, lágþrýstingur eða hvítfrumnafjölgun ásamt daufkyrningafjölgun. Vart hefur orðið við svæsin tilfelli, þ.m.t. sem leitt hafa til losts.

Ef sýnt hefur verið fram á að sýkingin sé af völdum amoxicillín næmrar lífveru(a) á að íhuga að skipta af amoxicillíni/klavúlansýru yfir í amoxicillín samkvæmt opinberum ráðleggingum.

Þessi samsetning af Spectracillin hentar ekki þegar mikil hættu er á að líklegir sýkingarvaldar séu ónæmir fyrir beta-laktam lyfjum sem ekki er vegna beta-laktamasa sem er næmur fyrir klavúlansýru (t.d. penicillínónæmur *S. Pneumoniae*).

Krampar geta komið fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem fá stóra skammta (sjá kafla 4.8).

Forðast skal amoxicillín/klavúlansýru ef grunur leikur á einkyrningasótt, þar sem útbrot sem líkjast mislingaútbrotum hafa verið tengd þessu ástandi eftir notkun amoxicillíns.

Notkun allópúrinóls, samhliða meðferð með amoxicillíni getur aukið líkur á ofnæmisviðbrögðum í húð.

Langvarandi notkun getur stöku sinnum valdið ofvexti ónæmra lífvera.

Ef í upphafi meðferðar verður vart við útbreidd roðapöt ásamt hita og greftri geta það verið einkenni um bráð, útbrot með graftarbólum (acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)) (sjá kafla 4.8). Þessi viðbrögð valda því að hættu þarf meðferð með Spectracillin og eru í framhaldinu frábending gegn hvers konar notkun amoxicillíns.

Gæta skal varúðar við notkun amoxicillíns/klavúlansýru hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.8).

Greint hefur verið frá aukaverkunum á lifur aðallega hjá körlum og öldruðum sjúklingum og gætu tengst langvinnri meðferð. Örsjaldan hefur verið greint frá þessum aukaverkunum hjá börnum. Hjá öllum hópum koma vísbendingar og einkenni yfirleitt fram meðan á meðferð stendur eða stuttu eftir að henni lýkur, en í sumum tilvikum verða þau ekki greinileg fyrr en nokkrum vikum eftir að meðferð er hætt. Þetta gengur yfirleitt til baka. Aukaverkanir á lifur geta verið alvarlegar og örsjaldan hefur verið greint frá dauðsföllum. Þau hafa nær alltaf komið fram hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi sjúkdóma, eða þeim sem taka samhliða lyf sem vitað er að geta haft áhrif á lifur (sjá kafla 4.8).

Greint hefur verið frá ristilbólgu við notkun nær allra sýklalyfja, þ.m.t. amoxicillíns, sem getur verið allt frá því að vera væg til að vera lífshættuleg (sjá kafla 4.8). Því er mikilvægt að hafa þessa sjúkdómsgreiningu í huga hjá sjúklingum sem fá niðurgang meðan á notkun hvers konar sýklalyfja stendur eða í kjölfar slíkrar notkunar. Ef ristilbólga tengd sýklalyfjum kemur fram skal strax hætta notkun amoxicillíns/klavúlansýru, leita ráða hjá lækni og hefja viðeigandi meðferð. Ekki má nota lyf sem hindra iðrahreyfingar við þessar aðstæður.

Reglulegt mat á virkni líffærakerfa, þ.m.t. virkni nýrna, lifrar og blóðmyndunar er ráðlagt við langvinna meðferð.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá lengingu prótrombín tíma hjá sjúklingum sem fá amoxicillín/klavúlansýru. Viðhafa skal viðeigandi eftirlit þegar segavarnarlyfjum er ávísað samhliða. Aðlaga gæti þurft skammtinn af segavarnarlyfjum til inntöku til að viðhalda æskilegri blóðþynningu (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi skal aðlaga skammta eftir því hve skerðingin er mikil (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með minnkuð þvaglát varð örsjaldan vart við kristallamigu (þ.m.t. bráður nýrnaskaði) einkum við gjöf með inndælingu. Við gjöf stórra skammta af amoxicillíni er ráðlagt að viðhalda nægri inntöku vökva og þvaglátum til þess að draga úr líkum á myndun amoxicillínkristalla. Hjá sjúklingum með þvaglegg skal ganga reglulega úr skugga um að hann haldist opin (sjá kafla 4.8 og 4.9).

Meðan á meðferð með amoxicillíni stendur skal nota aðferðir sem byggjast á ensímvirkni glúkósaoxíðasa þegar prófa þarf fyrir glúkósa í þvagi, vegna þess að fólks jákvæð svör geta komið fram við notkun aðferða sem ekki byggja á ensímvirkni.

Klavúlansýran í Spectracillin getur valdið ósértækri bindingu IgG og albúmíns í hinnum rauðra blóðkorna og valdið fólsku jákvæðu Coombs-prófi.

Greint hefur verið frá jákvæðum niðurstöðum prófa við notkun Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA prófs hjá sjúklingum sem fengu amoxicillín/klavúlansýru og reyndust síðan lausir við *Aspergillus* sýkingu. Greint hefur verið frá víxlverkun við fjölsykrur og pólýfúranósa sem ekki eru frá *Aspergillus* með Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA prófi. Því skal gæta varúðar við túlkun jákvæðra niðurstaðna úr prófum hjá sjúklingum sem taka amoxicillín/klavúlansýru og staðfesta þær með öðrum greiningaraðferðum.

Spectracillin inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

##### Segavarnarlyf til inntöku

Segavarnarlyf til inntöku og penicillínsýklalyf hafa mikið verið notuð án þess að greint hafi verið frá milliverkunum. Þó hefur verið greint frá tilfellum um hækkað INR hlutfall hjá sjúklingum sem taka asenókúmaról eða warfarín og er ávísað meðferð með amoxicillíni. Ef samhliðanotkun er nauðsynleg, á að fylgjast vandlega með prótrombín tíma eða INR-hlutfalli þegar notkun amoxicillíns er hafin eða henni hætt. Skammtaaðlögun segavarnarlyfja til inntöku getur einnig verið nauðsynleg (sjá kafla 4.4 og 4.8).

##### Metótrexat

Penicillín geta dregið úr útskilnaði metótrexats og hugsanlega valdið auknum eiturverkunum.

##### Próbenesíð

Ekki er mælt með samhliðanotkun próbenesíðs. Próbenesíð dregur úr seytingu amoxicillíns í nýrnarpíplum. Samhliðanotkun próbenesíðs getur leitt til þess að þétni amoxicillíns, en ekki klavúlansýru, hækkar og helst há lengur.

##### Mýcófénólatmofetíl

Hjá sjúklingum sem fá mýcófénólatmofetíl hefur verið greint frá u.þ.b. 50% minnkun á þétni virka umbrotsefnisins mýcófénólsýru fyrir skömmtun, eftir að meðferð með amoxicillíni og klavúlansýru til inntöku er hafin. Breytingin á þétninni fyrir skömmtun þarf ekki að endurspeglar nákvæmlega breytingu á heildarúsetningu fyrir mýcófénólsýru.

Því á almennt ekki að þurfa að breyta skammti mýcófénólatmofetíls þegar ekki liggur fyrir klínísk vísbending um truflun á starfsemi ígrædds líffæris. Samt sem áður skal hafa nákvæmt eftirlit meðan á samhliðameðferð stendur og í stuttan tíma eftir sýklalyfjameðferðina.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Takmörkuð gögn varðandi notkun amoxicillíns/klavúlansýru á meðgöngu hjá konum benda ekki til aukinnar hættu á fæðingargöllum. Í stakri rannsókn hjá konum með ótímabært belgrof, var greint frá því að varnandi meðferð með amoxicillíni/klavúlansýru gæti verið tengd aukinni hættu á garnadrepsbólgu (necrotising enterocolitis) hjá nýburum. Fordast skal notkun á meðgöngu nema lækni telji brýna nauðsyn til.

##### Brjóstgjöf

Bæði efnin eru skilin út í brjóstamjól (ekkert er vitað um áhrif klavúlansýru á brjóstmylkinginn). Því er hugsanlegt að niðurgangur og sveppasýkingar í slímhúðum geti komið fram hjá brjóstmylkingnum, þannig að hætta gæti þurft brjóstgjöfinni.

Aðeins skal nota amoxicillín/klavúlansýru samhliða brjóstgjöf eftir að lækniinn sem stýrir

meðferðinni hefur metið ávinning/áhættu.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Aukaverkanir gætu samt komið fram (t.d. ofnæmisviðbrögð, sundl, krampar) sem gætu haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

#### 4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eru niðurgangur, ógleði og uppköst. Hér á eftir eru skráðar aukaverkanir sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum eða greint hefur verið frá eftir að amoxicillín/klavúlansýra kom á markað, samkvæmt MedDRA-flokkun eftir líffærum.

Eftirfarandi framsetning hefur verið notuð við tíðniflokkun aukaverkana:

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )

Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )

Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )

Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )

Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
Hvítuveppasýking í húð og slímhúð	Algengar
Ofvöxtur ónæmra lífvera	Tíðni ekki þekkt
<b>Blóð og eitlar</b>	
Afturkræf hvítkornafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð)	Mjög sjaldgæfar
Blóðflagnafæð	Mjög sjaldgæfar
Afturkræft kyrningahrap	Tíðni ekki þekkt
Blóðlýsublóðleysi	Tíðni ekki þekkt
Lenging blæðingar og prótrombín tíma <sup>1</sup>	Tíðni ekki þekkt
<b>Önæmiskerfi<sup>10</sup></b>	
Ofsabjúgur (angioneurotic oedema)	Tíðni ekki þekkt
Bráðaofnæmi	Tíðni ekki þekkt
Sermissóttarlíkt heilkenni	Tíðni ekki þekkt
Ofnæmisæðabólga	Tíðni ekki þekkt
<b>Taugakerfi</b>	
Sundl	Sjaldgæfar
Höfuðverkur	Sjaldgæfar
Ofvirkni sem gengur til baka	Tíðni ekki þekkt
Krampar <sup>2</sup>	Tíðni ekki þekkt
Heilahimnubólga án bakteríusýkingar	Tíðni ekki þekkt
<b>Hjarta</b>	
Kounis heilkenni <sup>10</sup>	Tíðni ekki þekkt
<b>Meltingarfæri</b>	
Niðurgangur	Mjög algengar
Ógleði <sup>3</sup>	Algengar
Uppköst	Algengar
Meltingartruflanir	Sjaldgæfar
Ristilbólga tengd sýklalyfjum <sup>4</sup>	Tíðni ekki þekkt
Svört loðin tunga	Tíðni ekki þekkt
Heilkenni garna- og ristilbólgu af völdum lyfs	Tíðni ekki þekkt
Bráð brisbólga	Tíðni ekki þekkt
<b>Lifur og gall</b>	
Hækkun á AST og/eða ALT <sup>5</sup>	Sjaldgæfar
Lifrabólga <sup>6</sup>	Tíðni ekki þekkt
Gula vegna gallteppu <sup>6</sup>	Tíðni ekki þekkt

<b>Húð og undirhúð<sup>7</sup></b>	
Húðútbrot	Sjaldgæfar
Kláði	Sjaldgæfar
Ofsakláði	Sjaldgæfar
Regnbogarodásótt	Mjög sjaldgæfar
Stevens-Johnson heilkenni	Tíðni ekki þekkt
Eitrunardreplos húðþekju	Tíðni ekki þekkt
Blöðruskinnflagningsbólga	Tíðni ekki þekkt
Bráð, útbreidd, exemkennd húðútbrot (Acute generalised exanthemous pustulosis (AGEP)) <sup>9</sup>	Tíðni ekki þekkt
Lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)	Tíðni ekki þekkt
Línulegur IgA sjúkdómur	Tíðni ekki þekkt
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Millivefsbólga í nýra	Tíðni ekki þekkt
Kristallamiga (þ.m.t. bráður nýrnaskaði) <sup>8</sup>	Tíðni ekki þekkt
<sup>1</sup> Sjá kafla 4.4 <sup>2</sup> Sjá kafla 4.4 <sup>3</sup> Ógleði fylgir oftast stærri skömmtum til inntöku. Ef viðbrögð í meltingarfærum koma fram, má draga úr þeim með því að taka Spectracillin við upphaf máltíðar. <sup>4</sup> Þ.m.t. sýndarhimnuristilbólga og blæðandi ristilbólga (Sjá kafla 4.4) <sup>5</sup> Miðlungsmikil hækkun á AST og/eða ALT hefur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með beta-laktamsýklalyfjum, en þýðing þessara niðurstaðna er ekki ljós. <sup>6</sup> Þessi einkenni hafa komið fram við notkun annarra penicillína og cefalósporína (Sjá kafla 4.4). <sup>7</sup> Ef ofnæmishúðbólga kemur fram, skal meðferð hætt (Sjá kafla 4.4). <sup>8</sup> Sjá kafla 4.9. <sup>9</sup> Sjá kafla 4.3 <sup>10</sup> Sjá kafla 4.4	

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

#### **4.9 Ofskömmun**

##### Einkenni og vísbendingar um ofskömmun

Einkenni frá meltingarvegi og truflanir á vökva- og blóðsaltajafnvægi geta komið fram. Kristallamiga af völdum amoxicillíns, sem stundum veldur nýrnabilun, hefur komið fyrir (sjá kafla 4.4).

Krampar hafa komið fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem fá stóra skammta.

Greint hefur verið frá amoxicillínútfellingum í þvagleggjum, einkum eftir gjöf stórra skammta í bláæð. Fylgjast skal reglulega með því að leggirnir séu ekki stíflaðir (sjá kafla 4.4).

##### Meðferð við eiturvekunum

Einkennabundin meðferð við einkennum frá meltingarvegi, fylgjast skal með vatns-/blóðsaltajafnvægi.

Amoxicillín/klavúlansýru má fjarlægja úr blóðrásinni með blóðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf, blöndur penicillína, þ.m.t. beta-laktamasahemlar, ATC-flokkur: J01CR02.

#### Verkunarháttur

Amoxicillín er hálfamtengt penicillín (beta-laktam sýklalyf), sem hindrar eitt eða fleiri ensím (oft nefnd penicillín-bindiprótein, PBP) í nýmyndunarferli peptídóglýkans í bakteríunni, sem er ómissandi byggingarþáttur í frumuvegg bakteríunnar. Hindrun á nýmyndun peptídóglýkans veikir frumuegginn, sem leiðir yfirleitt til frumurofs og dauða.

Amoxicillín er næmt fyrir niðurbroti af völdum beta-laktamasa sem ónæmar bakteríur framleiða og því nær virknisvið amoxicillíns eins sér ekki til lífvera sem framleiða þessi ensím.

Klavúlansýra er beta-laktamsamband, byggingarlega skylt penicillínnum, sem gerir suma beta-laktamasa óvirka og kemur þannig í veg fyrir að amoxicillín sé gert óvirkt. Klavúlansýran ein sér hefur ekki bakteríudrepandi áhrif af klínískri þýðingu.

#### Samband lyfjahvarfa/lyfhrifa

Tíminn yfir lágmarksheftistyrk ( $T > MIC$ ) er talinn vera sá þáttur sem hefur mest áhrif á virkni amoxicillíns.

#### Orsakir ónæmis

Tvær meginorsakir ónæmis fyrir amoxicillíni/klavúlansýru eru:

- Óvirkjun með þeim gerðum beta-laktamasa í bakteríum sem klavúlansýran hindrar ekki, þ.m.t. flokkar B, C og D.
- Breytingar á penicillín-bindipróteinum, sem draga úr sækni sýklalyfsins í markstaðinn.

Ógegndræpi baktería eða útdælingarkerfi gætu orsakað eða haft áhrif á ónæmi baktería, einkum Gram-neikvæðra baktería.

#### Næmismörk

Næmismörk fyrir lágmarksheftistyrk fyrir amoxicillín/klavúlansýru eru mörk Evrópunefndarinnar fyrir næmisprófanir baktería (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST)

Lífvera	Næmismörk fyrir næmi ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Næmar	Miðlungsnæmar	Ónæmar
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$
Storkuhvataneikvæðir stafýlókokkar <sup>2</sup>	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	$\leq 0,5$	1-2	$> 2$
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	$> 8$
Lofthælnar Gram neikvæðar örverur <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Lofthælnar Gram jákvæðar örverur <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Næmismörk óháð tegundum <sup>1</sup>	$\leq 2$	4-8	$> 8$

<sup>1</sup> Skráð gildi eru fyrir amoxicillínþéttni. Við prófanir á næmi er þéttni klavúlansýru ákveðin 2 mg/l/.

<sup>2</sup> Skráð gildi eru fyrir oxacillínþéttni.

<sup>3</sup> Næmismörk í töflunni eru byggð á viðmiðunarmörkum fyrir ampicillín.

<sup>4</sup>Næmismörk fyrir ónæmi sem eru R>8 mg/l tryggja að allir stofnar (isolates) sem geta myndað ónæmi teljast ónæmir.

<sup>5</sup>Næmismörk í töflunni eru byggð á viðmiðunarmörkum fyrir benzýlpenicillín.

Algengi ónæmis getur verið mismunandi, landfræðilega og háð tíma, fyrir ákveðnar tegundir og æskilegt er að fá staðbundnar upplýsingar um ónæmi, einkum við meðferð alvarlegra sýkinga. Ef nauðsyn krefur skal leita sérfræðiráðgjafar þegar staðbundið algengi ónæmis er þannig að notkun lyfsins gegn a.m.k. sumum tegundum sýkinga er vafasöm.

#### Tegundir sem algengt er að séu næmar

##### Loftháðar Gram-jákvæðar örverur

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (methicillín næmur)<sup>‡</sup>

Storkuhvataneikvæðir *staphylococci* (meticillín næmur)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes* og aðrir rauðaleysandi streptókokkar

*Streptococcus viridans* hópur

##### Loftháðar Gram-neikvæðar örverur

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

##### Loftfælnar örverur

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella* spp.

#### Tegundir þar sem áunnið ónæmi getur verið vandamál

##### Loftháðar Gram-jákvæðar örverur

*Enterococcus faecium*<sup>§</sup>

##### Loftháðar Gram-neikvæðar örverur

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

<u>Lífverur með arfbundið ónæmi</u>
<u>Loftháðar Gram-neikvæðar örverur</u> <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Aðrar örverur</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<sup>§</sup> Náttúrulegt miðlungsmikið næmi í fjarveru áunnins ónæmis. <sup>‡</sup> Allir meticcillínónæmir stafýlókokkar eru ónæmir fyrir amoxicillíni/klavúlansýru. <sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> sem eru ónæmir fyrir penicillíni skal ekki meðhöndla með þessari samsetningu af amoxicillíni/klavúlansýru (sjá kafla 4.2 and 4.4). <sup>2</sup> Greint hefur verið frá stofnum með skert næmi, í sumum löndum Evrópusambandsins, í tíðni sem er hærrí en 10%.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Amoxicillín og klavúlansýra eru aðskilin að fullu í vatnslausn við lífeðlisfræðilegt pH. Bæði efnin frásogast hratt og vel eftir inntöku. Hámarksfrásög amoxicillíns/klavúlansýru næst þegar lyfið er tekið í upphafi máltíðar. Eftir inntöku er aðgengi amoxicillíns/klavúlansýru um 70%. Þéttiferlar beggja efna í plasma eru svipaðir og tími að hámarksþéttni í plasma ( $t_{max}$ ) er í báðum tilvikum um ein klukkustund.

Hér fyrir neðan eru niðurstöður fyrir lyfjahvörf úr rannsókn þar sem amoxicillín/klavúlansýra (500 mg/125 mg töflur tvisvar á dag) var gefið hópum heilbrigðra sjálfboðaliða á fastandi maga.

Meðalgildi ( $\pm$ staðalfrávik) fyrir lyfjahvarfabreytur					
Virkt/virk efni gefið/gefin	Skammtur (mg)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	$t_{max}^*$ (klst.)	AUC <sub>(0-24h)</sub> ( $\mu$ g.klst./ml)	$t_{1/2}$ (klst.)
Amoxicillín					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 $\pm$ 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 $\pm$ 8,87	1,15 $\pm$ 0,20
Klavúlansýra					
AMX/CA 500 mg/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 – klavúlansýra *miðgildi (spönn)					

Þéttni amoxicillíns og klavúlansýru í sermi sem næst með amoxicillíni/klavúlansýru er svipuð þeirri þéttni sem fæst við inntöku jafngildra skammta af amoxicillíni eða klavúlansýru einum sér.

### Dreifing

U.þ.b. 25% af heildarmagni klavúlansýru og 18% af heildarmagni amoxicillíns í plasma eru próteinbundin. Áætlað dreifingarrúmmál er u.þ.b. 0,3-0,4 l/kg fyrir amoxicillín og u.þ.b. 0,2 l/kg fyrir klavúlansýru.

Eftir gjöf í æð hafa bæði amoxicillín og klavúlansýra greinst í gallblöðru, kviðvef, húð, fitu, vöðvavefjum, liðvökva, vökva í kvið, galli og grefti. Amoxicillín dreifist ekki á fullnægjandi hátt inn í heila- og mænuvökva.

Dýrarannsóknir benda ekki til þess að marktæk uppsöfnun verði í vefjum á efnnum sem rekja má til virku efnanna. Amoxicillín, eins og flest penicillín, má greina í brjóstamjólki. Einnig má greina klavúlansýru í snefilmagni í brjóstamjólki (sjá kafla 4.6).

Bæði amoxicillín og klavúlansýra hafa reynst fara yfir fylgju (sjá kafla 4.6).

#### Umbrot

Amoxicillín útskilst að hluta til í þvagi sem óvirk penicillóínsýra, í magni sem svarar til 10-25% af upphaflegum skammti. Klavúlansýra umbrotnar að verulegu leyti hjá mönnum og hverfur á brott með þvagi og hægðum og sem koltvísýringur í útöndunarlofti.

#### Brotthvarf

Aðal brotthvarfsleið amoxicillíns er um nýru, en klavúlansýru bæði um nýru og á annan hátt.

Amoxicillín/klavúlansýra hefur meðalhelmingunartíma brotthvarfs sem er um ein klukkustund og heildarúthreinsun sem er að meðaltali um 25 l/klst. hjá heilbrigðum einstaklingum. Um það bil 60-70% amoxicillínsins og u.þ.b. 40-65% klavúlansýrunnar eru skilin út óbreytt í þvagi á fyrstu 6 klst. eftir inntöku einnar amoksiklav/klavúlansýru 250 mg/125 mg töflu eða einnar 500 mg/125 mg töflu. Útskilnaður amoxicillíns í þvagi hefur í ýmsum rannsóknum reynst vera 50-85% og á milli 27-60% fyrir klavúlansýru á 24 klst. tímabili. Mest skilst út af klavúlansýru á fyrstu 2 klukkustundunum eftir gjöf.

Samhliðanotkun próbenesíðs seinkar útskilnaði amoxicillíns, en seinkar ekki útskilnaði klavúlansýru um nýru (sjá kafla 4.5).

#### Aldur

Helmingunartími brotthvarfs fyrir amoxicillín er svipaður hjá ungum börnum á aldrinum kringum 3 mánaða til 2 ára og eldri börnum og fullorðnum. Hjá mjög ungum börnum (þ.m.t. fyrirburum) skal fyrstu vikuna eftir fæðingu ekki gefa lyfið oftar en tvisvar á dag þar sem brotthvarfsferlið um nýru hefur ekki náð fullum þroska. Vegna þess að líklegri er að aldraðir sjúklingar hafi skerta nýrnastarfsemi skal velja skammtinn vandlega og eftirlit með nýrnastarfsemi gæti reynst gagnlegt.

#### Kyn

Eftir inntöku amoxicillíns/klavúlansýru hjá heilbrigðum körlum og konum, reyndist kyn ekki hafa nein marktæk áhrif á lyfjahvörf hvorki amoxicillíns né klavúlansýru.

#### Skert nýrnastarfsemi

Heildarúthreinsun amoxicillíns/klavúlansýru úr sermi minnkar í hlutfalli við minnkandi nýrnastarfsemi. Úthreinsun amoxicillíns skerðist meira en úthreinsun klavúlansýru, því hærra hlutfall amoxicillíns er skilið út um nýru. Skömmtun við skerta nýrnastarfsemi þarf því að koma í veg fyrir óæskilega uppsöfnun amoxicillíns, á sama tíma og viðhaldið er hæfilegri þéttni af klavúlansýru (sjá kafla 4.2).

#### Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við skömmtun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og fylgjast reglulega með lifrarstarfsemi.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðæfni og eiturverkunum á æxlun.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sem gerðar voru hjá hundum með amoxicillíni/klavúlansýru, sýndu fram á ertingu í maga og uppköst og upplitun á tungu.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með amoxicillíni/klavúlansýru eða virkum efnum þess.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### *Töflukjarni*

Örkristallaður sellulósi (E460)

Krospóvidon, Teg. A (E1202)

Natríumkroskarmellósa (E468)

Vatnsfrí kísilkvoða (E551)

Magnesiumsterat (E470b)

#### *Filmuhúð*

Bútýleraður metakrílat-kópólýmer

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm (E553b)

Makrógól 6000

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

OPA/Ál/PVC-Álþynnupakkningar:

4/5/6/10/12/14/15/16/18/20/21/24/30/36/42/48/54/60/66/72/78/84/90/96/100/500 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Williams & Halls ehf.

Reykjavíkurvegi 62

220 Hafnarfjörður

Ísland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/16/101/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. nóvember 2016.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31. janúar 2020.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

31. maí 2023.