

1. HEITI LYFS

Spectracillin (400 mg + 57 mg)/5 ml mixtúruduft, dreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af tilbúinni mixtúru inniheldur 80 mg amoxicillín (*Amoxicillinum*), sem amoxicillínþríhýdrat og 11,4 mg klavúlansýru (*Acidum clavulanicum*) sem kalíumklavúlanat.

Hjálparefni með þekkta verkun:

1 ml af tilbúinni mixtúru inniheldur 1,7 mg aspartam (E 951), 2,23 mg kalíum, 0,272 mg natríum og glúkósa

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúruduft, dreifa.

Hvít til ljósgult duft; eftir blöndun með vatni fæst einsleit dreifa

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Spectracillin er ætluð til meðferðar við eftirfarandi sýkingum hjá börnum og fullorðnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1):

- Bráð skútabólga (greind með viðeigandi hætti).
- Bráð miðeyrnabólga.
- Bráð versnun á langvinnri berkjubólgu (greind með viðeigandi hætti).
- Lungnabólga sem smitast utan sjúkrahúss (community acquired pneumonia).
- Blöðrubólga.
- Nýrna- og skjóðubólga.
- Sýkingar í húð og mjúkvefjum, einkum húðbeðsbólga, dýrabít, alvarleg tannígerð ásamt dreifðri húðbeðsbólgu.
- Sýkingar í beinum og liðum, einkum bein- og mergbólga (osteomyelitis).

Hafa skal hliðsjón af opinberum leiðbeiningum um viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar eru gefnir upp eftir innihaldi amoxicillíns og klavúlansýru, nema þegar skammtar eru tilgreindir sem 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 sýklalyfjunum (sjá kafla 4.4).
- Alvarleika og staðsetningu sýkingarinnar.
- Aldur, þyngd og nýrnastarfsemi sjúklingsins, eins og sýnt er hér að neðan.

Hafa skal í huga notkun annarra lyfjaforma eða samsetninga af Spectracillin (t.d. þeirra sem gefa stærri amoxicillín skammta og/eða mismunandi hlutföll amoxicillíns og klavúlansýru) eins og þörf krefur (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Þessi samsetning af Spectracillin sem notuð er handa fullorðnum og börnum ≥ 40 kg, gefur heildardagsskammt sem er 1750 mg af amoxicillíni og 250 mg af klavúlansýru þegar lyfið er gefið

tvisvar á dag, og 2625 mg af amoxicillíni og 375 mg af klavúlansýru þegar lyfið er gefið þrisvar á dag, þegar það er gefið eins og ráðlagt er hér fyrir neðan.

Hjá börnum < 40 kg; gefur þessi samsetning af Spectracillin hámarksdagsskammt sem er 1.000-2.800 mg amoxicillín og 143-400 mg 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 Spectracillin sé valin til að forðast óþarflega stóra dagsskammta af klavúlansýru (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Lengd meðferðar skal ákveðin 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 um langvarandi meðferð).

Fullorðnir og börn > 40 kg

Nota skal lyfjaform og styrkleika af amoxicillín/klavúlansýru samsettum lyfjum sem hentar fullorðnum.

Börn <40 kg

Börn má meðhöndla með amoxicillín/klavúlansýru samsettum lyfjum í formi taflna og mixtúrudufts, dreifu, í viðeigandi styrkleika.

Ráðlagðir skammtar:

- (25 mg+3,6 mg)/kg/dag til (45 mg+6,4 mg)/kg/dag, gefin í tveimur aðskildum skömmtum;
- íhuga má að gefa allt að (70 mg+10 mg)/kg/dag í tveimur aðskildum skömmtum við sumum sýkingum (svo sem miðeyrnabólgu, skútabólgu og sýkingum í neðri hluta öndunarfæra).

Engin klínísk gögn liggja fyrir um skömmtun amoxicillín/klavúlansýru 7:1 samsetninga stærri en (45 mg+6,4 mg)/kg á dag hjá börnum yngri en 2 ára.

Engin klínísk gögn liggja fyrir um skömmtun amoxicillín/klavúlansýru 7:1 samsetninga hjá sjúklingum yngri en 2 mánaða. Því er ekki hægt að gefa skammtaráðleggingar fyrir þennan hóp.

Aldraðir

Engin aðlögun skammta er talin nauðsynleg.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun (CrCl) yfir 30 ml/mín. Hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun minni en 30 ml/mín., er ekki mælt með notkun lyfjaforma með hlutfall amoxicillíns á móti klavúlansýru 7:1, þar sem ráðleggingar um skammtaaðlögun liggja ekki fyrir.

Skert lifrarstarfsemi

Gætið varúðar við skömmtun og fylgist reglulega með lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4)

Lyfjagjöf

Spectracillin er til inntöku.

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

Meðferð má hefja með stungulyfi samkvæmt SmPC stungulyfsins og halda áfram með lyfjaformi til inntöku.

Hristið flöskuna til að losa um duftið, bætið við tilskildu magni af vatni, hvolfið og hristið. Hristið flöskuna fyrir hverja gjöf (sjá kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

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

Saga um alvarleg skyndileg ofnæmisviðbrögð (t.d. bráðaofnæmi) fyrir öðru beta-laktam lyfi (t.d. cefalosporini, carbapenemi eða monobactami).

Saga um gulu eða skerta lifrarstarfsemi af völdum amoxicillíns eða klavúlansýru (sjá kafla 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áður en meðferð með amoxicillíni/klavúlansýru er hafin skal athuga vandlega hvort sjúklingur hafi áður sýnt ofnæmisviðbrögð við penicillínum, cefalósporínunum eða öðrum beta-laktam lyfjum (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Tilkynnt hefur verið um alvarleg og einstaka sinnum banvæn ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmi og alvarleg húðviðbrögð) hjá sjúklingum í meðferð með penicillíni. Ofnæmisviðbrögð geta líka þróast yfir í Kounis heilkenni sem felur í sér alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta valdið hjartadrepum (sjá kafla 4.8). Meiri líkur eru á að slík viðbrögð komi fram hjá einstaklingum sem hafa sögu um penicillín ofnæmi og hjá ofnæmiseinstaklingum (atopic). Ef ofnæmi kemur fram skal 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 öndunarfærum. Frekari einkenni geta verið kviðverkir, niðurgangur, lágþrýstingur eða hvítfrumna fjölgun ásamt daufkyrningafjölgun. Vart hefur orðið við svæsin tilfelli, þ.m.t. sem leitt hafa til losts.

Ef sýnt er fram á að sýking er af völdum amoxicillínnaemra(r) lífvera(u) ætti að íhuga að skipta af amoxicillíni/klavúlansýru yfir í amoxicillín, samkvæmt opinberum ráðleggingum.

Þessi samsetning Spectracillin hentar ekki þegar mikil hætta er á að líklegir sýkingavaldar hafi ónæmi gegn beta-laktam lyfjum, þegar ónæmið er ekki vegna beta-laktamasa sem er næmur fyrir klavúlansýru. Þetta lyf á ekki að nota til að meðhöndla sýkingar af völdum penicillínónæmra *S. pneumoniae*.

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

Forðast skal notkun amoxicillíns/klavúlansýru ef grunur leikur á einkirningasótt (mononucleosis), þar sem útbrot sem líkjast mislingaútbrotum hafa verið tengd þessum sjúkdómi eftir notkun amoxicillíns.

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

Langvarandi notkun getur stundum valdið fjölgun ónæmra lífvera.

Rodaþot ásamt hita og greftri í upphafi meðferðar geta verið einkenni um bráð, útbreidd graftarútpot (acute generalised exanthemous pustulosis (AGEP)) (sjá kafla 4.8). Ef þessi viðbrögð koma fram þarf að hætta meðferð með amoxicillín/klavúlansýru og eru þau í framhaldinu frábending við hvers konar notkun amoxicillíns.

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

Aukaverkanir í lifur hafa aðallega verið tilkynntar hjá körlum og öldruðum sjúklingum og gætu tengt 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 hana, en í sumum tilvikum verða þau ekki greinileg fyrr en nokkrum vikum eftir að meðferð er hætt. Þessi einkenni ganga yfirleitt til baka. Aukaverkanir á lifur geta verið alvarlegar og örsjaldan hefur verið greint frá dauðsföllum. Þær hafa nær alltaf komið fram hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi sjúkdóma, eða þeim sem nota lyf samhliða sem vitað er að geta haft áhrif á lifur (sjá kafla 4.8).

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

Reglulegt mat á starfsemi líffærakerfa, þ.m.t. nýrna-, lifrar- og blóðmyndunarstarfsemi, er ráðlagt við langvinna meðferð.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur komið fram lenging á prótrombín tíma hjá sjúklingum á meðferð með amoxicillíni/klavúlansýru. Viðhafa skal viðeigandi eftirlit þegar segavarnarlyfjum er ávísað samhliða. Skammtaáðlögun segavarnarlyfja til inntöku gæti verið nauðsynleg 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 skert þvagmagn, hefur örsjaldan komið fram útfelling í þvagi, (þ.m.t. bráður nýrnaskaði) einkum ef lyfið er gefið í æð. Við gjöf stórra skammta af amoxicillíni er ráðlagt að viðhalda nægilegri vökvainntöku og nægilegum þvagútskilnaði til að minnka líkurnar á útfellingu amoxicillíns í þvagi. Hjá sjúklingum sem eru með þvaglegg skal fylgjast reglulega með því að þeir séu ekki stíflaðir (sjá kafla 4.8 og 4.9).

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

Klavúlansýran í Spectracillin getur valdið ósértækri bindingu á IgG og albúmíni í hinnum rauðra blóðkorna og valdið fölsku 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 krossverkun við fjölsykrur og pólýfuranósa 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 nota amoxicillín/klavúlansýru og staðfesta þær með öðrum greiningaraðferðum.

Hjálparefni

1 ml af tilbúinni Spectracillin mixtúru, dreifu (400 mg + 57 mg)/5 ml inniheldur 1,7 mg af aspartami, sem breytist fenýlalanín. Þetta lyfjaform ætti að nota með varúð hjá sjúklingum með fenýlketónmigu. 5 ml af tilbúinni mixtúru, dreifu innihalda 8,5 mg af aspartami (E 951). Aspartam breytist í fenýlalanín. Það getur verið skaðlegt þeim sem eru með fenýlketónmigu. Þetta er sjaldgæfur erfðasjúkdómur þar sem útskilnaður fenýlalaníns er óeðlilegur og það safnast fyrir í líkamanum.

Engin gögn eru fyrirbyggjandi til að meta notkun aspartams handa ungbörnum yngri en 12 vikna, hvorki klínísk né önnur.

Að teknu tilliti til ráðlagðra skammta sem lýst er í kafla 4.2 er hámarks magn af aspartami sem gefa má sjúklingi í einum hámarksskammti 18,64 mg og hámarks sólarhringsmagn 59,67 mg.

Lyfið inniheldur glúkósa

Sjúklingar með glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Lyfið inniheldur 2,69 mg af natríum í hverjum 5 ml af tilbúinni mixtúru. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 5 ml af tilbúinni mixtúru, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Að teknu tilliti til ráðlagðra skammta sem lýst er í kafla 4.2 er hámarks magn af natríum sem gefa má sjúklingi í einum hámarksskammti 5,99 mg og hámarks sólarhringsmagn 19,19 mg.

Hver skammtur af lyfinu inniheldur 11,6 mg af kalíum (0,29 mmól) sem þarf að hafa í huga hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum á kalíumskertu fæði. Að teknu tilliti til ráðlagðra skammta sem lýst er í kafla 4.2 er hámarks magn af kalíum sem gefa má sjúklingi í einum hámarksskammti 24,46 mg (0,63 mmól) og hámarks sólarhringsmagn 78,32 mg (2,00 mmól). Þetta ætti að hafa í huga hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum á kalíumskertu fæði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Segavarnarlyf til inntöku

Segavarnarlyf til inntöku og penicillín sýklalyf hafa verið mikið notuð án þess að greint hafi verið frá milliverkunum. Hins vegar hafa komið fram tilfelli um hækkað INR-hlutfall hjá sjúklingum sem nota acenocoumarol eða warfarin og er ávísað meðferð með amoxicillíni. Ef samhliða notkun er nauðsynleg ætti að fylgjast náið með prótrombín tíma eða INR-hlutfalli þegar notkun amoxicillíns er hafin og þegar henni er hætt. Skammtaaðlögun segavarnarlyfja til inntöku getur einnig verið nauðsynleg (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Metótrexat

Penicillín geta dregið úr útskilnaði metótrexats og þar með hugsanlega valdið aukinni eiturverkun.

Próbensíð

Ekki er mælt með samhliða notkun próbensíðs. Próbensíð dregur úr seytingu amoxicillíns í nýrnáplum. Samhliða notkun próbensíðs getur leitt til þess að þéttni amoxicillíns, en ekki klavúlansýru, eykst og helst há lengur.

Mýcófénólatmofetíl

Hjá sjúklingum sem fá mýcófénólatmofetíl hefur verið greint frá u.þ.b. 50% minnkun á þéttni virka umbrotsefnisins mýcófénólsýru (MPA) fyrir skömmtun, eftir að meðferð með amoxicillíni og klavúlansýru til inntöku er hafin. Breytingin á þéttni fyrir skömmtun þarf ekki að endurspeglar nákvæmlega breytingu á heildarútsettingu fyrir MPA. Því á almennt ekki að þurfa að breyta skammti mýcófénólatmofetíls þegar ekki liggur fyrir klínísk vísbending um truflun á starfsemi ígrædds líffæris. Hins vegar 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- og fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Takmörkuð gögn um 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. Forðast skal notkun á meðgöngu nema lækni telji brýna nauðsyn til.

Brjóstgjöf

Bæði efnin eru skilin út í brjóstamjólk (ekki 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 brjóstgjöfina. Taka skal tillit til möguleika á auknu næmi. Aðeins skal nota amoxicillín/klavúlansýru samhliða brjóstgjöf eftir að lækurinn 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 hins vegar komið fram (t.d. ofnæmisviðbrögð, sundl, krampi) 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 taldar upp aukaverkanir sem komið hafa fram með amoxicillíni/klavúlansýru í klíniskum rannsóknum eða greint hefur verið frá eftir markaðssetningu, samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt:

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)

<i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</i>	
Candidasýking í húð og slímhúð	Algengar
Ofvöxtur ónæmra lífvera	Tíðni ekki þekkt
<i>Blód og eitlar</i>	
Afturkræf hvítkornafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð)	Mjög sjaldgæfar
Blóðflagnafæð	Mjög sjaldgæfar
Afturkræft kyrningahrap	Tíðni ekki þekkt
Blóðlýsublóðleysi	Tíðni ekki þekkt
Lenging blæðingar- og prótrómbíntíma ¹	Tíðni ekki þekkt
<i>Ónæmiskerfi¹⁰</i>	
Ofsabjúgur	Tíðni ekki þekkt
Bráðaofnæmi	Tíðni ekki þekkt
Sermissóttarlíkt heilkenni	Tíðni ekki þekkt
Ofnæmisæðabólga	Tíðni ekki þekkt
<i>Taugakerfi</i>	
Sundl	Sjaldgæfar
Höfuðverkur	Sjaldgæfar
Ofvirkni sem gengur til baka	Tíðni ekki þekkt

Krampar ²	Tíðni ekki þekkt
Heilahimnubólga án bakteríusýkingar (aseptic meningitis)	Tíðni ekki þekkt
<i><u>Hjarta</u></i>	
Kounis heilkenni	Tíðni ekki þekkt
<i><u>Meltingarfæri</u></i>	
Niðurgangur	Algengar
Ógleði ³	Algengar
Uppköst	Algengar
Meltingartruflanir	Sjaldgæfar
Ristilbólga tengd sýklalyfjum ⁴	Tíðni ekki þekkt
Svört loðin tunga	Tíðni ekki þekkt
Upplitun tanna ¹¹	Tíðni ekki þekkt
Heilkenni garna- og ristilbólgu af völdum lyfs	Tíðni ekki þekkt
Bráð brisbólga	Tíðni ekki þekkt
<i><u>Lifur og gall</u></i>	
Hækkun á AST og/eða ALT ⁵	Sjaldgæfar
Lifrabólga ⁶	Tíðni ekki þekkt
Gula vegna gallteppu ⁶	Tíðni ekki þekkt
<i><u>Húð og undirhúð⁷</u></i>	
Húðútbrot	Sjaldgæfar
Kláði	Sjaldgæfar
Ofsakláði	Sjaldgæfar
Regnbogaroði	Mjög sjaldgæfar
Stevens-Johnson heilkenni	Tíðni ekki þekkt
Eitrunardrep í húðþekju	Tíðni ekki þekkt
Blöðruskinnflagningsbólga	Tíðni ekki þekkt
Bráð, útbreidd graftarúthot (AGEP) ⁹	Tíðni ekki þekkt
Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)	Tíðni ekki þekkt
Línulegur IgA sjúkdómur	Tíðni ekki þekkt
<i><u>Nýru og þvagsfæri</u></i>	
Millivefsbólga í nýra	Tíðni ekki þekkt
Útfelling í þvagi (þ.m.t. bráður nýrnaskaði) ⁸	Tíðni ekki þekkt
¹ Sjá kafla 4.4. ² Sjá kafla 4.4. ³ Ógleði fylgir oftar stærri skömmtum til inntöku. Ef viðbrögð í meltingarfærum koma fram, má draga úr þeim með því að taka amoxicillín/klavúlansýru við upphaf máltíðar. ⁴ Þ.m.t. sýndarhimnuristilbólga og blæðandi ristilbólga (sjá kafla 4.4). ⁵ Miðlungsmikil hækkun á AST og/eða ALT hefur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með betalaktamsýklalyfjum, en þýðing þessara niðurstaðna er ekki ljós ⁶ Þessi einkenni hafa komið fram við notkun annarra penicillína og cefalósporína (sjá kafla 4.4).	

⁷Ef ofnæmishúðbólga kemur fram skal meðferð hætt (sjá kafla 4.4).

⁸Sjá kafla 4.9.

⁹Sjá kafla 4.4.

¹⁰Sjá kafla 4.3 and 4.4.

¹¹Upplitun tanna hjá börnum hefur örsjaldan verið tilkynnt. Góð tannhirða getur hindrað að þetta gerist og oftast hverfur þetta við burstun.

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.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni og vísbendingar um ofskömmtnun

Einkenni frá meltingarvegi og truflun á vökva- og blóðsaltajafnvægi geta komið fram.

Amoxicillín útfelling í þvagi, 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 útfellingu amoxicillíns í þvagleggjum, einkum eftir gjöf stórra skammta í æð. Fylgjast skal reglulega með því að leggirnir séu ekki stíflaðir (sjá kafla 4.4).

Meðferð við eiturverkun

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: Blöndur penicillína, þ.m.t. beta-laktamasa hemlar

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 frumuvegnum. Hindrun á nýmyndun peptídóglýkans veikir frumuvegginn, 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. Hún gerir suma beta-laktamasa óvirka og kemur þannig í veg fyrir að amoxicillín sé gert óvirkt. Klavúlansýran ein sér hefur ekki klínísk bakteríudrepanði áhrif.

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 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 Gramneikvæðra baktería.

Viðmiðunarmörk

Viðmiðunarmörk fyrir lágmarksheftistyrk fyrir amoxicillín/klavúlansýru eru þau mörk sem Evrópunefndin fyrir næmisprófanir baktería (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) hefur sett.

Lífvera	Viðmiðunarmörk fyrir næmi [$\mu\text{g/mL}$] ¹		
	Næmar	Miðlungsmæmar ²	Ónæmar
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Storkuhvataneikvæðir stafýlókókkar ²	≤ 0.25		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0.25	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0.5	1-2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Lofthælnar Gram-neikvæðar örverur ¹	≤ 4	8	> 8
Lofthælnar Gram-jákvæðar örverur ¹	≤ 4	8	> 8
Viðmiðunarmörk óháð tegundum ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹Skrað gildi eru fyrir amoxicillínþéttni. Við prófanir á næmi er þéttni klavúlansýru ákveðin, 2 mg/l.

²Skrað gildi eru fyrir oxacillínþéttni.

³Viðmiðunarmörk í töflunni eru byggð á viðmiðunarmörkum fyrir ampicillín

⁴Viðmiðunarmörk fyrir ónæmi sem eru $R > 8$ mg/l tryggja að allir einangraðir stofnar sem geta myndað ónæmi teljast ónæm.

⁵Viðmiðunarmörkin í töflunni eru byggð á viðmiðunarmörkum fyrir benzýlpenicillín.

Útbreiðsla 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 staðbundin útbreiðsla ónæmis er þannig að notkun lyfsins gegn a.m.k. sumum tegundum sýkinga er vafasöm.

<u>Tegundir sem algengt er að séu næmar</u>
<u>Loftháðar Gram-jákvæðar örverur</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-næmur) [‡]
<i>Streptococcus agalactiae</i>

*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes og aðrir beta-blóðlýsu streptókokkar
Streptococcus viridans hópur

Loftháðar Gram-neikvæðar örverur

Capnocytophaga spp.
Eikenellacorrodens
*Haemophilus influenzae*²
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 §

Loftháðar Gram-neikvæðar örverur

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Lífverur með arfbundið ónæmi

Loftháðar Gram-neikvæðar örverur

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

Aðrar örverur

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Náttúrulegt miðlungsmikið næmi í fjarveru áunnins ónæmis.

£ Allir meticillínónæmir stafýlókokkar eru ónæmir fyrir amoxicillíni/klavúlansýru.

¹ *Streptococcus pneumoniae* sem eru ónæmir fyrir penicillíni skal ekki meðhöndla með þessari samsetningu af amoxillíni/klavúlansýru (sjá kafla 4.2 og 4.4).

² Greint hefur verið frá stofnum með skert næmi í sumum löndum Evrópusambandsins, í tíðni sem er hærri 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. Hámarksfrásog amoxicillíns/klavúlansýru næst þegar lyfið er tekið í upphafi máltíðar. Eftir inntöku er aðgengi amoxicillín/klavúlansýru um 70%. Þéttiferlar beggja efna í plasma eru svipaðir og tími að hámarksþéttni í plasma (T_{max}) er í hvoru tilviki um ein klukkustund.

Þéttni amoxicillíns og klavúlansýru í sermi sem næst með amoxicillíni/klavúlansýru er svipuð þeirri þéttni sem fæst við inntöku jafngilda 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 er hægt að greina bæði amoxicillín og klavúlansýru í gallblöðru, kviðvefjum, húð, fitu, vöðvavef, liðvökva, vökva í kvið, galli og grefti. Amoxicillín dreifist ekki á fullnægjandi hátt inn í heila- og mænuvökva.

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

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

Umbrot

Amoxicillín útskilst að hluta til, 10-25% af gefnum skammti, í þvagi sem óvirk penicillóínsýra. 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. Spectracillin skilst að mestu út í þvagi (amoxicillín – pípluútskilnaður, klavúlansýra – gauklasíun) og í litlu magni með hægðum. Eftir gjöf eins skammts til einstaklings með eðlilega nýrnastarfsemi skiljast 50-73% af amoxicillíni og um það bil 25 til 45% af klavúlansýru óbreytt í þvagi eftir 6 til 8 klst.

Samhliða notkun próbensíðs 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 líklegra 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. Skerðing úthreinsunar er meiri fyrir amoxicillín en fyrir klavúlansýru, þar sem 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 erfðaefni og eiturverkunum á æxlun.

Rannsóknir með notkun endurtekinna skammta, sem gerðar voru á 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 Spectracillin eða virkum efnum þess.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Gúargúmmí

Sílikon tvíoxíð

Kísilkvoða, vatnsfrí

Natríumsítrat, vatnsfrítt

Sítrónusýra, vatnsfrí

Appelsínubragðefni [maísmaltódestrín, umbreytt vaxkennd maíssterkja (E 1450), natríumsítrat (E 331)]

Trópíkalbragðefni [maltódestrín, glúkósi, arabískt gúmmí (E 414), pektín (E 440)]

Sítrónubragðefni [maltódestrín, glúkósi, arabískt gúmmí (E 414), pektín (E 440)]

Aspartam (E 951).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Mixtúruduft, dreifa – 3 ár.

Fullbúin mixtúra – 7 dagar þegar hún er geymd í kælikáp (2°C -8°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Mixtúruduft

Geymið við lægri hita en 25°C. Varið raka.

Fullbúin mixtúra – sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Gulbrún natríum-lime-kísil glerflaska (gerð III) lokuð með pólýprópýlentappa og pólýetýlen innsiglishring.

60 ml flaska inniheldur 6,3 g af mixtúrudufti til að blanda 35 ml dreifu

100 ml flaska inniheldur 12,6 g af mixtúrudufti til að blanda 70 ml dreifu

200 ml flaska inniheldur 25,2 g af mixtúrudufti til að blanda 140 ml dreifu

Hverri flösku er pakkað í öskju ásamt fylgiseðli.

Í öllum pakkningum er að finna mæliskeið þannig að hægt sé að gefa 1,25 ml, 2,5 ml eða 5 ml af dreifunni.

Að auki er í öllum pakkningum skömmtunarsprauta (hólkur: LDPE, stimpill: PS) með loki (LDPE) eða millistykki (PE) þannig að hægt sé að gefa allt að 5 ml af dreifunni með 0,1 ml nákvæmni.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Áður en tilskildu rúmmáli af hreinu vatni er bætt við lyfjaflöskuna skal hrista hana til þess að losa um duftið.

Flösku sem inniheldur 6,3 g af dufti skal fylla að marki á miðanum með vatni (31 ml). Hristið þar til að einsleit dreifa hefur myndast. Látið standa og fyllið að marki ef þess er þörf. Tilbúin dreifa er 35 ml.

Flösku sem inniheldur 12,6 g af dufti skal fylla að marki á miðanum með vatni (62 ml). Hristið þar til að einsleit dreifa hefur myndast. Látið standa og fyllið að marki ef þess er þörf. Tilbúin dreifa er 70 ml.

Flösku sem inniheldur 25,2 g af dufti skal fylla að marki á miðanum með vatni (124 ml). Hristið þar til að einsleit dreifa hefur myndast. Látið standa og fyllið að marki ef þess er þörf. Tilbúin dreifa er 140 ml.

5 ml af tilbúinni dreifu innihalda 400 mg af amoxicillíni og 57 mg af klavúlansýru.

2,5 ml af tilbúinni dreifu innihalda 200 mg af amoxicillíni og 28,5 mg af klavúlansýru.

1,25 ml af tilbúinni dreifu innihalda 100 mg af amoxicillíni og 14,25 mg af klavúlansýru.

Hristið flöskuna fyrir hverja gjöf.

Farga skal öllu ónotuðu lyfi eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa
Pólland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/24/180/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

18. desember 2024.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

14. október 2025.