

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Amoksiklav 250 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur

Amoksiklav 500 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur

Amoksiklav 875 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver 250 mg/125 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 250 mg af amoxicillíni á formi amoxicillínþríhýdrats og 125 mg af klavúlansýru á formi kalíumklavúlanats. Hlutfallið er 2:1.

Hver 500 mg/125 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af amoxicillíni á formi amoxicillínþríhýdrats og 125 mg af klavúlansýru á formi kalíumklavúlanats. Hlutfallið er 4:1.

Hver 875 mg/125 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 875 mg af amoxicillíni á formi amoxicillínþríhýdrats og 125 mg af klavúlansýru á formi kalíumklavúlanats. Hlutfallið er 7:1.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

250 mg/125 mg: Hvít til næstum hvít, sporöskjulaga, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla.

500 mg/125 mg: Hvít til næstum hvít, sporöskjulaga, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla.

875 mg/125 mg: Hvít til beinhvít, ílöng, filmuhúðuð tafla með skáa á hliðunum, deiliskoru og merkt 875/125 á annarri hliðinni og AMC á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

250/125 mg filmuhúðaðar töflur

- Bráðri skútábólgu af völdum baktería (greind með viðeigandi hætti)
- Blöðrubólgu
- Nýra- og skjóðubólgu
- Húðbeðsbólgu
- Dýrabitum
- Alvarlegum tannígerðum með dreifðri húðbeðsbólgu.

500 mg/125 mg og 875 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur

- Bráðri skútábólgu af völdum baktería (greind með viðeigandi hætti)
- Bráðri miðeyrnabólgu

- Bráð versnun á langvinnri berkjubólgu (greind með viðeigandi hætti)
- Lungnabólgu (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 eru gefnir upp eftir innihaldi amoxicillíns/klavúlansýru, nema þegar skammtar eru tilgreindir fyrir einstök innihaldsefni.

Skammturinn af Amoksiklav 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 Amoksiklav (t.d. þeirra sem gefa hærri amoxicillínskammta og/eða mismunandi hlutföll amoxicillíns og klavúlansýru) eftir þörfum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

250 mg/125 mg töflur

Fyrir fullorðna og börn ≥ 40 kg, gefur þessi samsetning af Amoksiklav heildardagsskammt sem er 750 mg af amoxicillíni/375 mg af klavúlansýru þegar það er gefið eins og ráðlagt er hér fyrir neðan. Ef talin er þörf á hærri dagsskammti af amoxicillíni, er mælt með því að önnur samsetning af Amoksiklav sé valin til að forðast óþarflega háa dagsskammta af klavúlansýru (sjá kafla 4.4 og 5.1).

500 mg/125 mg töflur

Fyrir fullorðna og börn ≥ 40 kg, gefur þessi samsetning af Amoksiklav 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 Amoksiklav 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 hærri dagsskammti af amoxicillíni, er mælt með því að önnur samsetning af Amoksiklav sé valin til að forðast óþarflega háa 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.

875 mg/125 mg töflur

Fyrir fullorðna og börn ≥ 40 kg, gefur þessi samsetning af Amoksiklav heildardagsskammt sem er 1.750 mg af amoxicillíni/250 mg af klavúlansýru þegar það er gefið tvisvar á dag og 2.625 mg af amoxicillíni/375 mg af klavúlansýru þegar það er gefið þrisvar á dag eins og ráðlagt er hér fyrir neðan. Hjá börnum <40 kg gefur þessi samsetning af Amoksiklav hámarksdagsskammt sem er 1.000-2.800 mg af amoxicillíni/143-400 mg af klavúlansýru, þegar það er gefið eins og ráðlagt er hér fyrir neðan. Ef talin er þörf á hærri dagsskammti af amoxicillíni, er mælt með því að önnur samsetning af amoxicillíni/klavúlansýru sé valin til að forðast óþarflega háa 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).

Skammtar

Fullorðnir og börn \geq 40 kg

250 mg/125 mg töflur

Ein tafla þrisvar á dag.

500 mg/125 mg töflur

Ein tafla þrisvar á dag.

875 mg/125 mg

Ráðlagðir skammtar:

- venjulegur skammtur: (fyrir allar ábendingar) 875 mg/125 mg tvisvar á dag;
- hærri skammtur - (sérstaklega gegn sýkingum svo sem miðeyrnabólgu, skútabólgu, sýkingum í neðri hluta öndunarfæra og þvagfærasýkingum); 875 mg/125 mg þrisvar á dag.

Börn $<$ 40 kg

250 mg/125 mg töflur

Ekki er mælt með Amoksiklav 250 mg/125 mg töflum fyrir börn $<$ 40 kg.

500 mg/125 mg töflur

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

Börn má meðhöndla með Amoksiklav töflum eða öðrum lyfjaformum amoxicillín/klavúlansýru svo sem dreifum eða skammtapokum fyrir börn. Börn 6 ára og yngri ættu helst að fá meðferð með amoxicillín/klavúlansýru dreifu eða skammtapokum fyrir börn.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir varðandi skammta Amoksiklav (4:1 samsetningar) hærri en 40 mg/10 mg/kg á dag hjá börnum yngri en 2 ára.

875 mg/125 mg töflur

Börn má meðhöndla með Amoksiklav töflum eða öðrum lyfjaformum amoxicillíns/klavúlansýru svo sem dreifum eða skammtapokum fyrir börn. Börn 6 ára og yngri ættu helst að fá meðferð með amoxicillín/klavúlansýru dreifu eða skammtapokum fyrir börn.

Ráðlagðir skammtar:

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

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir varðandi skömmtun amoxicillín/klavúlansýru 7:1 lyfjaforma hvað varðar skammta hærri en 45 mg/6,4 mg/kg/dag hjá börnum yngri en 2 ára.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um amoxicillín/klavúlansýru 7:1 lyfjaforma hjá sjúklingum yngri en 2 mánaða. Því er ekki hægt að gefa ráðleggingar um skömmtun hjá þessum hópi.

Aldraðir

Skammtaaðlögun er ekki talin nauðsynleg.

Skert nýrnastarfsemi

250 mg/125 mg töflur:

Skammtaaðlögun byggir á hæstu ráðlögðu þéttni af amoxicillíni.

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun (CrCl) yfir 30 ml/mín.

Fullorðnir og börn \geq 40 kg

CrCl: 10-30 ml/mín	250 mg/125 mg tvisvar á dag
CrCl < 10 ml /mín	250 mg/125 mg einu sinni á dag
Blóðskilun	Tveir skammtar af 250 mg/125 mg á 24 klst. fresti og tveir skammtar af 250 mg/125 mg meðan á blóðskilun stendur, sem skal endurtaka við lok blóðskilunar (þar sem þéttni bæði amoxicillíns og klavúlansýru lækkar)

Börn < 40 kg

Ekki er mælt með notkun Amoksiklav lyfjaforma með hlutfall amoxillíns á móti klavúlansýru 2:1 hjá börnum <40 kg, þar sem engin skammtaaðlögun er möguleg. Hjá slíkum sjúklingum er mælt með Amoksiklav lyfjaformum með hlutfalli amoxicillíns á móti klavúlansýru 4:1.

500 mg/125 mg töflur:

Skammtaaðlögun byggir á hæstu ráðlögðu þéttni af amoxicillíni.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun 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, sem skal endurtaka við lok blóðskilunar (þar sem þéttni bæði amoxicillíns og klavúlansýru lækkar)

Börn < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/mín	15 mg/3,75 mg/kg tvisvar á dag (að hámarki 500 mg/125 mg tvisvar á dag)
CrCl < 10 ml /mín	15 mg/3,75 mg/kg sem stakur dagsskammtur (að hámarki 500 mg/125 mg).
Blóðskilun	15 mg/3,75 mg/kg einu sinni á dag. 15 mg/3,75 mg/kg fyrir blóðskilun. Til að ná aftur þéttni lyfsins í blóði skal gefa 15 mg/3,75 mg á hvert kg eftir blóðskilun.

875 mg/125 mg töflur:

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun (CrCl) yfir 30 ml/mín.

Ekki er mælt með notkun Amoksiklav 875 mg/125 mg töflu hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín, þar sem ráðleggingar um skammtaaðlögun liggja ekki fyrir.

Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun og hafa skal reglulegt eftirlit með lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Lyfjagjöf

Amoksiklav er 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 stungulyfsins og halda áfram með lyfjaformi til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum, einhverju penicillíni eða einhverju hjálparefnanna.

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).

Greint hefur verið frá alvarlegum og einstöku sinnum lífshættulegum ofnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum í meðferð með penicillíni. Meiri líkur eru á að slík viðbrögð komi fram hjá einstaklingum með sögu um ofnæmi fyrir penicillíni og hjá ofnæmissjúklingum. Ef ofnæmisviðbrögð koma fram skal meðferð með amoxicillíni/klavúlansýru hætt og önnur viðeigandi meðferð hafin.

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

Þessi samsetning af Amoksiklav 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 háa 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 Amoksiklav 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 hættu

notkun Amoksiklav, 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 skertan þvagútskilnað hefur örsjaldan komið fram útfelling í þvagi, einkum ef lyfið er gefið í æð. Við gjöf hárra skammta af amoxicillíni er ráðlagt að viðhalda nægilegri inntöku vökva og nægilegum þvagútskilnaði til að minnka líkurnar á amoxicillínútfellingu í þvagi. Hjá sjúklingum með þvagleggi skal hafa reglulegt eftirlit með þvaglegg (sjá kafla 4.9).

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

Klavúlansýran í Amoksiklav getur valdið ósértækri bindingu IgG og albúmíns í himnum 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 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.

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. Hins vegar hefur verið greint frá tilfellum um hækkað INR hlutfall hjá sjúklingum sem taka asenókúmaról eða warfarín og er ávísað meðferð með amoxicillíni. Ef samhliða notkun er nauðsynleg, ætti 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 samhliða notkun próbenesíðs. Próbenesíð dregur úr seytingu amoxicillíns í nýrnarpíplum. Samhliða notkun próbenesíðs getur leitt til þess að þéttni amoxicillíns, en ekki klavúlansýru, hækkar og helst há lengur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Takmarkaðar upplýsingar 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 tengst aukinni hættu á garnadrepsbólgu (necrotising enterocolitis) hjá nýburum. Forðast skal notkun á meðgöngu nema læknir 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 þurfi brjóstgjöfinni. Amoxicillín/klavúlansýru ætti aðeins að nota samhliða brjóstgjöf eftir að læknirinn 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, krampar), sem gætu haft áhrif á hæfni til aksturs og stjórnunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir 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 lyfið kom á markað, samkvæmt MedDRA líffæraflokkun.

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)

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Algengar hvítsveppasýking í húð og slímhúð

Tíðni ekki þekkt ofvöxtur ónæmra lífvera

Blóð og eitlar

Mjög sjaldgæfar afturkræf hvítkornafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð)
blóðflagnafæð

Tíðni ekki þekkt afturkræft kyrningahrap
blóðlýsublóðleysi
lenging blæðingar- og prótrombín tíma (sjá kafla 4.4 og 4.5)

Ónæmiskerfi (sjá kafla 4.3 og 4.4)

Tíðni ekki þekkt ofsabjúgur
bráðaofnæmi
sermissóttarlíkt heilkenni
ofnæmisæðabólga

Taugakerfi

Sjaldgæfar sundl
höfuðverkur

Tíðni ekki þekkt afturkræf ofvirkni
krampar (sjá kafla 4.4)

Meltingarfæri

Mjög algengar niðurgangur
Algengar ógleði (oftar tengd hærri skömmtum til inntöku). Ef viðbrögð í meltingarfærum eru til staðar má draga úr þeim með því að taka Amoksiklav í upphafi máltíðar.
uppköst
Sjaldgæfar meltingartruflanir
Tíðni ekki þekkt ristilbólga tengd sýklalyfjum (þ.m.t. sýndarhimmuristilbólga og blæðandi ristilbólga sjá kafla 4.4).
svört loðin tunga

Lifur og gall

Sjaldgæfar hækkunir á AST og/eða ALT (miðlungi mikil hækkun hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með beta-laktam sýklalyfjum en þýðing þessara niðurstaðna er ekki ljós)
Tíðni ekki þekkt Lifrabólga, gula vegna gallteppu (þetta hefur komið fram með öðrum penicillínum og cefalósporínnum sjá kafla 4.4).

Húð og undirhúð

Ef ofnæmishúðbólga kemur fram skal hætta meðferð (sjá kafla 4.4).
Sjaldgæfar húðútbrot
kláði
ofsakláði
Mjög sjaldgæfar regnbogaroði
Tíðni ekki þekkt Stevens Johnson heilkenni
eitrunardrep í húðþekju
blöðruskinnflagningsbólga
bráð, útbreidd, útbrot með graftarbólum (AGEP) (sjá kafla 4.4)

Nýru og þvagfæri

Tíðni ekki þekkt millivefsbólga í nýra
útfelling í þvagi (sjá kafla 4.9)

4.9 Ofskömmun

Einkenni og vísbendingar um ofskömmun

Einkenni frá meltingarvegi og truflanir á vökva- og blóðsaltajafnvægi geta komið fram. Amoxicillínútfelling í þvagi, sem stundum veldur nýrnabilun, hefur komið fram (sjá kafla 4.4).

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

Greint hefur verið frá amoxicillínútfellingu 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: Sýkingalyf, blöndur penicillína, þ.m.t. beta-laktamasahemlar
ATC-flokkur: J01CR02.

Verkunarháttur

Amoxicillín er hálf samtengt 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 penicillínunum.

Hún 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.

Viðmiðunarmörk

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

Lífvera	Viðmiðunarmörk fyrir næmi (míkróg/ml)		
	Næmar	Miðlungsnæmar	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
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Loftfælnar Gram neikvæðar örverur ¹	≤ 4	8	> 8
Loftfælnar Gram jákvæðar örverur ¹	≤ 4	8	> 8

Viðmiðunarmörk óháð tegundum ¹	≤ 2	4-8	> 8
1 Skráð gildi eru fyrir amoxicillínþéttni. Við prófanir á næmi er þéttni klavúlansýru ákveðin 2 mg/l. 2 Skráð gildi eru fyrir oxacillínþéttni. 3 Viðmiðunarmörk í töflunni eru byggð á viðmiðunarmörkum fyrir ampicillín. 4 Viðmiðunarmörk fyrir ónæmi sem eru R>8 mg/l tryggja að öll einangur (isolates) sem geta myndað ónæmi teljast ónæm. 5 Viðmiðunarmörk 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.

Tegundir sem algengt er að séu næmar
<u>Lofháðar Gram-jákvæðar örverur</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillín næmur) £ <i>Streptococcus agalacticae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> og aðrir rauðaleysandi streptókokkar <i>Streptococcus viridans</i> hópur
500/125 mg filmuhúðaðar töflur Storkuhvataneikvæðir staphýlókokkar (meticillínnæmir)
<u>Lofháðar Gram-neikvæðar örverur</u> <i>Capnocytophaga</i> teg. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Löftfælnar örverur</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> teg.
Tegundir þar sem áunnið ónæmi getur verið vandamál
<u>Lofháðar Gram-jákvæðar örverur</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$
<u>Lofháðar Gram-neikvæðar örverur</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Lífverur með arfbundið ónæmi

Loftháðar Gram-neikvæðar örverur

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

500 mg/125 mg og 875 mg/125 mg töflur

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 amoxicillíni/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

Frásog: 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 amoxicillíns/klavúlansýru um 70%. Þéttiferlar beggja efna í plasma eru svipaðir og tími að hámarksþéttni í plasma (Tmax) er í báðum tilvikum um ein klukkustund.

250 mg/125 mg töflur

Hér fyrir neðan eru niðurstöður fyrir lyfjahvörf úr rannsókn þar sem amoxicillín/klavúlansýra (250/125 mg töflur þrisvar á dag) voru gefin hópum heilbrigðra sjálfboðaliða á fastandi maga.

Meðalgildi (± staðalfrávik) fyrir lyfjahvarfabreytur					
Virkt(t) efni gefin(ð)	Skammtur	Cmax	Tmax *	AUC (0-24 klst.)	T _{1/2}
	(mg)	(míkróg/ml)	(klst.)	(míkróg.klst./ml)	(klst.)
Amoxicillín					
AMX/CA 875 mg/125 mg	250	3,3 ±1,12	1,5 (1,0-2,0)	26,7 ±4,56	1,36 ±0,56
Klavúlansýra					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	1,5 ± 0,70	1,2 (1,0-2,0)	12,6 ±3,25	1,01 ±0,11

AMX – amoxicillín, CA – klavúlansýra
 * Miðgildi (bil)

500 mg/125 mg töflur

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

Meðalgildi (± staðalfrávik) fyrir lyfjahvarfabreytur					
Virkt(t) efni gefin(ð)	Skammtur	Cmax	Tmax *	AUC (0-24 klst.)	T _{1/2}
	(mg)	(míkróg/ml)	(klst.)	(míkróg.klst./ml)	(klst.)
Amoxicillín					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 ±2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ±8,87	1,15 ±0,20
Klavúlansýra					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ±3,86	0,98 ±0,12
AMX – amoxicillín, CA – klavúlansýra * Miðgildi (bil)					

875 mg/125 mg töflur

Hér fyrir neðan eru niðurstöður fyrir lyfjahvörf úr rannsókn þar sem amoxicillín/klavúlansýra (875/125 mg töflur tvisvar á dag) var gefið hópum heilbrigðra sjálfboðaliða á fastandi maga.

Meðalgildi (± staðalfrávik) fyrir lyfjahvarfabreytur					
Virkt(t) efni gefin(ð)	Skammtur	Cmax	Tmax *	AUC (0-24 klst.)	T _{1/2}
	(mg)	(míkróg/ml)	(klst.)	(míkróg.klst./ml)	(klst.)
Amoxicillín					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 ±2,78	1,5 (1,0-2,5)	53,52 ±12,31	1,19 ±0,21
Klavúlansýra					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ±3,25	0,96 ±0,12
AMX – amoxicillín, CA – klavúlansýra * Miðgildi (bil)					

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.

Rannsóknir á dýrum benda ekki til þess að marktæk uppsöfnun verði í vefjum á efnum 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 penicillóinsýra, 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 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. Samhliða notkun 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 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 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

250/125 mg filmuhúðaðar töflur:

Vatnsfrí kísilkvoða, krosþóvídón, natríumkroskarmellósi, magnesíumsterat, örkristallaður sellulósi, metýlhýdroxýprópýlsellulósi, etýlsellulósi, tvíetýlphtalat, pólýetýlenglýkól, títantvíoxíð, karnaubavax og talkúm.

500/125 mg filmuhúðaðar töflur:

Vatnsfrí kísilkvoða, krosþóvídón, natríumkroskarmellósi, magnesíumsterat, örkristallaður sellulósi, metýlhýdroxýprópýlsellulósi, etýlsellulósi, tvíetýlphtalat, pólýetýlenglýkól, títantvíoxíð, karnaubavax og talkúm.

875/125 mg filmuhúðaðar töflur:

Vatnsfrí kísilkvoða, krosþóvídón, natríumkroskarmellósi, magnesíumsterat, örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, etýlsellulósi, pólýsorbat 80, þríetýlsítrat, títantvíoxíð E171, talkúm.

6.2 Ósamrýmanleiki

Hefur ekki komið fram.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C, varið gegn raka.

Lyfið skal geyma í upprunalegum umbúðum.

Glasinu skal loka vel eftir notkun.

Þurrkefnið í glasinu með töflunum er ekki ætt.

6.5 Gerð íláts og innihald

Amoksiklav 250/125 mg filmuhúðaðar töflur fást í glösum (gulbrúnt mótað gler, vatnsrofsflokkur III) með skruftappa úr áli, húðuð með hlífðarlagi, í öskjum með 15 og 20 töflum.

Í glasinu er þurrkefni.

Amoksiklav 500/125 mg filmuhúðaðar töflur fást í glösum (gulbrúnt mótað gler, vatnsrofsflokkur III) með skruftappa úr áli, húðuð með hlífðarlagi, í öskjum með 16 og 20 töflum.

Í glasinu er þurrkefni.

Amoksiklav 870/125 mg filmuhúðaðar töflur fást í þynnupakkningum með 10, 12, 14 og 50 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slóvenía.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Amoksiklav filmuhúðaðar töflur 375 mg:	MTnr 950096 (IS).
Amoksiklav filmuhúðaðar töflur 625 mg:	MTnr 950098 (IS).
Amoksiklav filmuhúðaðar töflur 1 g:	IS/1/03/120/01.

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

Amoksiklav filmuhúðaðar töflur 375 mg: 1. janúar 1996.

Amoksiklav filmuhúðaðar töflur 625 mg: 1. janúar 1996.

Amoksiklav filmuhúðaðar töflur 1 g: 2. júlí 2003.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 7. september 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

7. september 2011.