

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon 1.000 mg/200 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 1.000 mg af amoxicillíni (sem natríumamoxicillin) og 200 mg af klavúlansýru (sem kalíumklavúlanat).

Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon 1.000 mg/200 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn innheldur:

Natríum: 62,9 mg (2,7 mmól) í hverju hettuglasi

Kalíum: 39,2 mg (1 mmól) í hverju hettuglasi

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfs- eða innrennslisstofn, lausn.

Hettuglös sem innihalda hvítt eða beinhvítt dauðhreinsað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon er ætlað til meðferðar við eftirfarandi sýkingum hjá fullorðnum og börnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

- Alvarlegar sýkingar í eyra, nefi og hálsi (svo sem stikilbólga, ígerð í gómeitlu, speldisbólga og skútabólga þegar henni fylgja alvarleg almenn einkenni)
- Bráð versnun á langvinnri berkjubólgu (greind með viðeigandi hætti)
- Lungnabólga sem smitast utan sjúkrahúss
- Blöðrubólga
- Nýra- og skjóðubólga
- Sýkingar í húð og mjúkvefjum, einkum húðbeðsbólga, dýrabit, alvarleg tannígerð ásamt dreifðri húðbeðsbólgu
- Sýkingar í beinum og liðum, einkum bein- og mergbólga
- Sýkingar í kviðarholi
- Sýkingar í kynfærum kvenna

Til varnar sýkingum við meiriháttar skurðaðgerðir hjá fullorðnum, svo sem í:

- Meltingarvegi
- Grindarholi
- Höfði og hálsi
- Gallrás

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 Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon 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 fyrir neðan.

Hafa skal í huga notkun annarra samsetninga af amoxicillíni/klavúlansýru (t.d. þeirra sem gefa hærri amoxicillínskammta og/eða mismunandi hlutföll amoxicillíns miðað við klavúlansýru) eins og þörf krefur (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon 1.000 mg/200 mg stungulyfs- eða innrennslisstofn gefur heildardagsskammt sem er 3.000 mg af amoxicillíni og 600 mg af klavúlansýru þegar það er gefið eins og ráðlagt er hér á eftir. Ef talin er þörf á stærrri dagsskammti af amoxicillíni, er mælt með að velja aðra samsetningu af amoxicillin/klavúlansýru til notkunar í bláæð til að forðast óþarflega stórra dagsskammta af klavúlansýru.

Lengd meðferðar skal ráðast af 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).

Hafa skal í huga leiðbeiningar á hverjum stað varðandi viðeigandi notkun amoxicillíns/klavúlansýru.

Fullorðnir og börn ≥ 40 kg

Við meðferð sýkinga samkvæmt kafla 4.1: 1.000 mg/200 mg á 8 klst. fresti

Varnandi meðferð við skurðaðgerðir	<p>Fyrir aðgerðir sem eru minna en 1 klst. að lengd er ráðlagður skammtur af amoxicillin/klavúlansýru 1.000 mg/200 mg til 2.000 mg/200 mg gefinn við upphaf svæfingar (2.000/200 mg skammti má ná með notkun annarrar samsetningar af amoxicillíni/klavúlansýru til notkunar í bláæð).</p> <p>Fyrir aðgerðir sem eru meira en 1 klst. að lengd er ráðlagður skammtur af Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon 1.000 mg/200 mg til 2.000 mg/200 mg gefinn við upphaf svæfingar, með allt að 3 skömmtum af 1.000 mg/200 mg á 24 klst.</p> <p>Greinileg klínísk einkenni sýkingar við aðgerð þarfnast venjulegrar meðferðar með lyfjum í bláæð eða til inntöku eftir aðgerð.</p>
------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Börn < 40 kg

Ráðlagðir skammtar:

- Börn 3 mánaða og eldri: 25 mg/5 mg á hvert kg á 8 klst. fresti
- Börn innan við 3 mánaða eða innan við 4 kg: 25 mg/5 mg á hvert kg á 12 klst. fresti

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun er talin nauðsynleg.

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun er byggð á hæstu ráðlögðu þéttni af amoxicillíni.

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

Fullorðnir og börn ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/mín.	Upphafsskammtur 1.000 mg/200 mg og síðan 500 mg/100 mg tvisvar á dag
CrCl < 10 ml/mín.	Upphafsskammtur 1.000 mg/200 mg og síðan 500 mg/100 mg á 24 klst. fresti
Blóðskilun	Upphafsskammtur 1.000 mg/200 mg og síðan 500 mg/100 mg á 24 klst. fresti, auk 500 mg/100 mg skammts við lok blóðskilunar (þar sem þéttni bæði amoxicillíns og klavúlansýru lækkar)

Börn <40 kg

CrCl: 10-30 ml/mín.	25 mg/5 mg á hvert kg á 12 klst. fresti
CrCl < 10 ml/mín.	25 mg/5 mg á hvert kg á 24 klst. fresti
Blóðskilun	25 mg/5 mg á hvert kg á 24 klst. fresti, auk 12,5 mg/2,5 mg skammts á hvert kg við lok blóðskilunar (þar sem þéttni bæði amoxicillíns og klavúlansýru lækkar).

Skert lifrarstarfsemi

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

Lyfjagjöf

Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon er til notkunar í bláæð.

Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon má gefa annað hvort með hægri inndælingu á 3 til 4 mínútum beint í bláæð eða með dreypi eða innrennsli á 30 til 40 mínútum. Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon hentar ekki til gjafar í vöðva.

Börnum yngri en 3 mánaða skal aðeins gefa Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon með innrennsli.

Meðferð með Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon má hefja með gjöf lyfsins í bláæð og ljúka með viðeigandi lyfjaformi til inntöku sem talið er henta hverjum sjúklingi.

Leiðbeiningar um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf, sjá kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum, einhverju penicillíni eða einhverjum hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.6.

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

Saga um gulu/skerta lifrarstarfsemi af völdum amoxicillíns/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, cefalósporínum eða öðrum beta-laktamlyfjum (sjá kafla 4.3 og 4.8).

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

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

Þessi samsetning Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon hentar e.t.v. ekki þegar mikil hætta er á að líklegir sýkingavaldar hafi skert næmi eða séu ónæmir fyrir beta-laktam lyfjum, sem ekki er vegna beta-laktamasa sem er næmur fyrir klavúlansýru. Vegna þess að engin sértæk gögn liggja fyrir varðandi tímann ofan við lágmarksheftiþéttni og gögnin fyrir sambærileg lyf til inntöku eru á mörkunum, er ekki víst að þessi samsetning (án viðbótar af amoxicillíni) henti við meðferð 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 þar sem útbrot sem líkjast mislingaútbrotum hafa verið tengd þessum sjúkdómi eftir notkun amoxicillíns.

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

Langvarandi notkun getur stundum valdið fjölgun ónæmra örvera.

Ef verður vart við roðapöt ásamt hita og greftri í upphafi meðferðar geta það verið einkenni um bráð, útbreidd, exemkennd húðútbrot (Acute generalised exanthemous pustulosis (AGEP)) (sjá kafla 4.8). Þessi viðbrögð valda því að hætta þarf meðferð með Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon og eru í framhaldinu frábending við hvers konar notkun amoxicillíns.

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

Aukaverkanir í lifur hafa aðallega verið tilgreindar 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 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 í 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 taka lyf samhliða 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, 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 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 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.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur komið fram lenging á prótombíntíma hjá sjúklingum í meðferð með amoxicillíni/klavúlansýru. Viðhafa skal viðeigandi eftirlit þegar segavarnarlyfjum er ávísað samhliða. Skammtaaðlögun 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 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 opinn (sjá kafla 4.8 og 4.9).

Meðan á meðferð með amoxicillíni stendur skal nota aðferðir sem byggjast á ensímvirkni glúkósaóxíðasa 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 Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon getur valdið ósértækri bindingu á IgG og albúminu 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 sem ekki eru frá *Aspergillus* og pólýfúranósa með þessu prófi. Því skal gæta varúðar við túlkun jákvæðra niðurstaðna úr prófum hjá sjúklingum sem taka amoxicillín/klavúlansýru og staðfesta þær með öðrum greiningaraðferðum.

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 gjöf lyfs) án ofnæmiseinkenna í húð eða öndunarferum. Frekari einkenni geta verið kviðverkir, niðurgangur, lágþrýstingur eða hvítfrumnaþjölgun ásamt daufkyrningafjölgun. Vart hefur orðið við svæsin tilfelli, þ.m.t. sem leitt hafa til losts.

Lyfið inniheldur 62,9 mg (2,7 mmól) af natríum í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 3,1% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (WHO).

Lyfið inniheldur 39,2 mg (1,0 mmól) af kalíum í hverju hettuglasi. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingar á kalíumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Segavarnarlyf til inntöku

Segavarnarlyf til inntöku og penicillínsýklalyf 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 taka asenókúmaról eða warfarín og er ávísað meðferð með amoxicillíni. Ef samhliðanotkun er nauðsynleg, á að fylgjast náið með prótombíntíma 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

Penisillín geta dregið úr útskilnaði metótrexats og þar með hugsanlega valdið aukinni eiturvekun.

Próbenesíð

Ekki er mælt með samhliðanotkun próbenesíðs. Próbenesíð dregur úr seytingu amoxicillíns í nýrnapiplum. Samhliðanotkun próbenesíðs getur leitt til þess að þéttni 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 þéttni virka umbrotsefnisins mýcófénólsýru fyrir skömmtun, eftir að meðferð með amoxicillíni og klavúlansýru til inntöku er hafin. Breytingin á þéttinni fyrir skömmtun þarf ekki að endurspegla nákvæmlega breytingu á heildarútsetningu fyrir mýcófénólsýru. 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 samhliða meðferð stendur og í stuttan tíma eftir sýklalyfjameðferðina.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Dýrarannsóknir 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. Forðast skal notkun á meðgöngu nema lækni telji brýna nauðsyn til.

Brjóstgjöf

Bæði efnin eru skilin út í brjóstamjólk (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. Gera skal ráð fyrir möguleikanum á næmingu.

Aðeins skal nota amoxicillín/klavúlansýru samhliða brjóstgjöf eftir að lækni hefur stýrt 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 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 fyrirbyggjandi gögnum)

<u>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</u>	
Hvítsveppasýking í húð og slímhúð	Algengar
Ofvöxtur ónæmra lífvera	Tíðni ekki þekkt
<u>Blóð og eitlar</u>	
Afturkræf hvítkornafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð)	Mjög sjaldgæfar

Blóðflagnafæð	Mjög sjaldgæfar
Afturkræft kyrningarhrap	Tíðni ekki þekkt
Blóðlýsublóðleysi	Tíðni ekki þekkt
Lenging blæðingar- og prótrombín tíma ¹	Tíðni ekki þekkt
<u>Ónæmiskerfi</u>¹⁰	
Ofnæmisbjúgur	Tíðni ekki þekkt
Bráðaofnæmi	Tíðni ekki þekkt
Sermissóttarlíkt heilkenni	Tíðni ekki þekkt
Ofnæmisæðabólga	Tíðni ekki þekkt
<u>Taugakerfi</u>	
Sundl	Sjaldgæfar
Höfuðverkur	Sjaldgæfar
Krampar ²	Tíðni ekki þekkt
Heilahimnubólga án bakteríusýkingar	Tíðni ekki þekkt
<u>Hjarta</u>	
Kounis heilkenni	Tíðni ekki þekkt
<u>Æðar</u>	
Segabláæðabólga ³	Mjög sjaldgæfar
<u>Meltingarfæri</u>	
Niðurgangur	Algengar
Ógleði	Sjaldgæfar
Uppköst	Sjaldgæfar
Meltingartruflanir	Sjaldgæfar
Ristilbólga tengd sýklalyfjum ⁴	Tíðni ekki þekkt
Heilkenni garna- og ristilbólgu af völdum lyfs	Tíðni ekki þekkt
Bráð brisbólga	Tíðni ekki þekkt
<u>Lifur og gall</u>	
Hækkun AST og/eða ALT ⁵	Sjaldgæfar
Lifrabólga ⁶	Tíðni ekki þekkt
Gula vegna gallteppu ⁶	Tíðni ekki þekkt
<u>Húð og undirhúð</u>⁷	
Húðútbrot	Sjaldgæfar
Kláði	Sjaldgæfar
Ofsakláði	Sjaldgæfar
Regnbogaroðasótt	Mjög sjaldgæfar
Stevens-Johnson heilkenni	Tíðni ekki þekkt
Eitrunardreplos í húðþekju	Tíðni ekki þekkt
Blöðruskinnflagningsbólga	Tíðni ekki þekkt
Bráð útbreidd exemkennd húðútbrot (Acute generalised exanthemous pustulosis (AGEP)) ⁹	Tíðni ekki þekkt
Línulegur IgA sjúkdómur	Tíðni ekki þekkt
Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)	Tíðni ekki þekkt
<u>Nýru og þvagfæri</u>	
Millivefsbólga í nýra	Tíðni ekki þekkt
Kristallamiga (þ.m.t. bráður nýrnaskaði) ⁸	Tíðni ekki þekkt

1	Sjá kafla 4.4.
2	Sjá kafla 4.4.
3	Á stungustað.
4	Þ.m.t. sýndarhimmuristilbólga og blæðandi ristilbólga (sjá kafla 4.4)
5	Miðlungsmikil hækkun á AST og/eða ALT hefur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með beta-laktamsýklalyfjum, en þýðing þessara niðurstaðna er ekki ljós.
6	Þessi einkenni hafa komið fram við notkun annarra penicillína og cefalósporína (sjá kafla 4.4)
7	Ef ofnæmishúðbólga kemur fram, skal meðferð hætt (sjá kafla 4.4).
8	Sjá kafla 4.9.
9	Sjá kafla 4.4.
10	Sjá kafla 4.3 og 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.

4.9 Ofskömmun

Einkenni og vísbendingar um ofskömmun

Einkenni frá meltingarvegi og truflanir á vökva- og saltajafnvægi geta komið fram. Amoxicillínútfelling 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 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-/saltajafnvægi. Amoxicillín/klavúlansýru má fjarlægja úr blóðrásinni með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Amoxicillín er hálfamtengt penicillín (beta-laktamsýklalyf), sem hindrar eitt eða fleiri ensím (oft nefnd penicillín-bindiprótein, PBP) í nýmyndunarferli peptídóglýkans í bakteríunni, sem er ómissandi byggingarþáttur í frumuveggnum. 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 örvera sem framleiða þessi ensím.

Klavúlansýra er beta-laktam sýklalyf, byggingarlega skylt penisillínnum. Hún gerir suma betalaktamasa óvirka og kemur þannig í veg fyrir að amoxicillín sé gert óvirkt. Klavúlansýran ein og sér hefur ekki klínísk bakteríudrepandi 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:

- Óvirksjun með þeim gerðum beta-laktamasa sem klavúlansýran hindrar ekki, þ.m.t. flokkar B, C og D.
- Breytingar á penicillín-bindipróteinum (PBP), 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 mörk Evrópunefndarinnar fyrir næmisprófanir baktería (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, (EUCAST))

Örvera	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 stafýlókokkar ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterókokkar</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptókokkar 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
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 allir stofnar sem geta myndað ónæmi teljast ónæmir.

⁵ Viðmiðunarmörkin 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

Loftháðar Gram-jákvæðar örverur

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (meticillínnæmur) ‡

Storkuhvataneikvæðir stafýlókokkar (meticillínnæmur) ‡

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae ¹

Streptococcus pyogenes og aðrir beta-rauðaleysandi streptókokkar

Streptococcus viridans hópur

Loftháðar Gram-neikvæðar örverur

Actinobacillus actinomycetemcomitans

Capnocytophaga teg.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae[§]

Pasteurella multocida

Loftfælnar örverur

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella teg.

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

Aðrar örverur

Chlamydia trachomatis
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

[§] Náttúruleg miðlungsmikið næmi í fjarveru áunnins ónæmis.

[‡] Allir meticillínónæmir stafýlókókkar eru ónæmir fyrir amoxicillíni/klavúlansýru.

[§] Allir stofnar sem eru ónæmir fyrir amoxicillíni, sem ekki er fyrir tilstilli beta-laktamasa eru ónæmir fyrir amoxicillíni/klavúlansýru.

¹ Ekki er víst að þessi samsetning amoxicillín/klavúlansýru henti við meðferð *Streptococcus pneumoniae* sem eru ónæmir fyrir penicillíni (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 Lyfjahlvörf

Frásög

Niðurstöður fyrir lyfjahlvörf í rannsóknum, þar sem amoxicillín/klavúlansýra 500 mg/100 mg eða 1.000 mg/200 mg voru gefin, með hraðri inndælingu í bláæð, hópum heilbrigðra sjálfboðaliða eru sýndar hér fyrir neðan.

Meðalgildi (± SD) fyrir kennistærðir lyfjahlvarfa					
<i>Hröð inndæling í bláæð</i>					
Gefinn skammtur	Amoxicillín				
	Skammtur	Meðal-hámarksþéttni í sermi (µg/ml)	T _{1/2} (klst.)	AUC (klst.mg/l)	Heimtur í þvagi (% , 0 til 6 klst.)
Amox./clav. 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
Amox./clav. 1.000 mg/200 mg	1.000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Klavúlansýra					
Amox./clav. 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
Amox./clav. 1.000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
Amox. – amoxicillín, Cla. – klavúlansýra					

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 greftri. 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 brjóstamjólk (sjá kafla 4.6).

Sýnt hefur verið fram á að bæði amoxicillín og klavúlansýra hafa farið yfir fylgju (sjá kafla 4.6).

Efnaskipti og 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. Um það bil 60-70% amoxicillínsins og u.þ.b. 40-65% klavúlansýrunnar eru skilin út óbreytt í þvagi á fyrstu 6 klst. eftir inndælingu staks 500/100 mg skammts eða staks 1.000/200 mg skammts í bláæð. 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.

Notkun próbenesíðs samhliða 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.

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 með notkun endurtekinnna 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 Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon eða virkum efnum þess.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Engin.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf nema þau sem nefnd eru í kafla 6.6. Samsetning amoxicillíns og klavúlansýru er ósamrýmanleg eftirfarandi efnum:

- Blóði eða plasma
hýdrókortisón súkkínati
- amínósýrulausnum
- próteinhýdrólýsötum
- fitufleytum
- fenýlefrín hýdróklóríði
- mannitóllausnum (í þvagræsandi styrkleika)

Ekki má nota innrennslisvökva sem innihalda glúkósa (dextrósa), natríumbíkarbónat eða dextran sem leysa.

Ef Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon er gefið á sama tíma og amínóglýkósíð sýklalyf skal ekki blanda þessum lyfjum saman í sömu sprautu, vegna þess að virkni amínóglýkósíðsins getur minnkað við þessar aðstæður.

6.3 Geymsluþol

Lokuð hettuglös

2 ár.

Geymsluþol tilbúinnar lausnar

Fullbúin lausn í hettuglösum (til inndælingar í bláæð og fyrir þynningu fyrir innrennslislausnir)

Fullbúna lausn (1 hettuglas með 20 ml af vatni fyrir stungulyf samkvæmt Ph. Eur.) á að nota eða þynna tafarlaust, innan 20 mínútna.

Fullbúna lausn skal gefa innan 20 mínútna frá því að hún er útbúin.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C-8°C, nema blöndunin hafi farið fram við staðlaða og gildaða smitgát.

Fullbúin og þynnt lausn fyrir innrennsli í bláæð

Fyrir fullbúna lausn í hettuglösum (sjá kafla hér ofar).

Þegar fullbúinni lausninni er **án tafar** bætt út í 100 ml af vatni fyrir stungulyf samkvæmt Ph. Eur eða 0,9% saltvatnslausn, 1/6 M natríum laktat, Ringer's lausn eða Hartmann's lausn hefur verið sýnt fram á að þynnta lausnin er efna- og eðlisfræðilega stöðug í 60 mínútur við 25°C±2°C/60%±5% RH.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C-8°C, nema blöndunin hafi farið fram við staðlaða og gildaða smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

6.5 Gerð íláts og innihald

1 hettuglas
100 hettuglös

Ekki er víst að báðar pakkningar séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

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

Blöndun lausna til inndælingar í bláæð

Vatn fyrir stungulyf er venjulega notað sem leysir. Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon 1.000/200 mg skal leysa upp í 20 ml af leysi. Þetta gefur u.þ.b. 20,9 ml af lausn til notkunar fyrir stakan skammt. Ljósbleikur litur gæti sést við blöndun. Fullbúnar lausnir eru yfirleitt litlausar til ljósgular að lit.

Amoxicillin/Clavulanic Acid Normon skal gefa innan 20 mínútna frá því það var blandað.

Blöndun lausna til innrennslis í bláæð

Amoxicillín/klavúlansýra í hettuglös henta ekki til fjölskammta notkunar.

Amoxicillín/klavúlansýru skal blandað eins og lýst er hér að ofan fyrir inndælinguna. Fullbúinni lausninni skal án tafar bætt út í 100 ml af innrennslislausn með notkun smápoka (minibag) eða gjafasetts með kvarða (in-line burette).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Laboratorios NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6
ES – 28760 Tres Cantos (Madrid)
Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/18/123/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. desember 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

30. júní 2023.