

1. LEGEMIDLETS NAVN

Augmentin 400 mg/57 mg/5 ml pulver til mikstur, suspensjon (blandet fruktsmak)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml rekonstituert suspensjon inneholder amoksisillintrihydrat tilsvarende 80 mg amoksisillin, og kaliumklavulanat tilsvarende 11,4 mg klavulansyre.

5 ml ferdigblandet mikstur inneholder amoksisillin trihydrat tilsvarende 400 mg amoksisillin og kaliumklavulanat tilsvarende 57 mg klavulansyre.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml ferdigblandet mikstur inneholder 2,5 mg aspartam (E 951). Smakstilsetningen i Augmentin inneholder maltodekstrin (glukose) og spor av benzylalkohol (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon.

Hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Augmentin er indisert til behandling av følgende infeksjoner hos voksne og barn (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1):

- Akutt bakteriell sinusitt (tilstrekkelig diagnostisert)
- Akutt otitis media
- Akutte eksaserbasjoner av kronisk bronkitt (tilstrekkelig diagnostisert)
- Samfunnservvert pneumoni
- Cystitt
- Pyelonefritt
- Infeksjoner i hud og bløtvev, særlig cellulitt, infeksjoner etter dyrebitt, alvorlig dental abscess med spredning av cellulitt
- Infeksjoner i ben og ledd, særlig osteomyelitt

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doser angis som innhold av amoksisillin/klavulansyre unntatt når doser er angitt som individuelle komponenter.

Ved valg av dose med Augmentin for å behandle en individuell infeksjon bør følgende tas i betraktning:

- De forventede patogener og deres sannsynlige følsomhet for antibakterielle midler (se pkt. 4.4)
- Infeksjonens alvorlighetsgrad og infeksjonssted
- Pasientens alder, vekt og nyrefunksjon, som vist nedenfor.

Bruk av alternative formuleringer av Augmentin (f.eks. formuleringer som inneholder en høyere dose med amoksisillin og/eller andre forhold mellom amoksisillin og klavulansyre) bør vurderes om nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.1).

For barn < 40 kg gir denne formuleringen av Augmentin en total daglig dose på 1000 - 2800 mg amoksisillin/143 - 400 mg klavulansyre når den administreres som anbefalt nedenfor. Dersom det blir vurdert at det er behov for en høyere daglig dose med amoksisillin, anbefales det at en annen formulering av Augmentin blir valgt for å unngå administrering av unødvendig høye daglige doser av klavulansyre (se pkt. 4.4 og 5.1).

Varigheten av behandlingen bør bestemmes ut i fra pasientens respons. Noen infeksjoner (f.eks. osteomyelitt) krever en lengre behandlingsperiode. Behandlingen bør ikke forlenges utover 14 dager uten oppfølging (se pkt. 4.4 vedrørende langvarig behandling).

Voksne og barn ≥ 40 kg bør behandles med Augmentin-formuleringer til voksne.

Barn < 40 kg

- Lavere dose: 25 mg/3,6 mg/kg/dag til 45 mg/6,4 mg/kg/dag fordelt på to doser;
- Høyere dose: 45 mg/6,4 mg/kg/dag til 70 mg/10 mg/kg/dag fordelt på to doser kan vurderes for enkelte infeksjoner (f. eks. otitis media, sinusitt og nedre luftveisinfeksjoner).

Kropps-vekt (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/dag. Dose i ml gis hver 12. time.	45 mg/6,4 mg/kg/dag. Dose i ml gis hver 12. time.	70 mg/10 mg/kg/dag. Dose i ml gis hver 12. time.
4,0	0,6	1,2	IA
5,0	0,8	1,4	IA
6,0	1,0	1,8	IA
7,0	1,2	2,0	IA
8,0	1,4	2,4	IA
9,0	1,4	2,6	IA
10,0	1,6	2,8	IA
11,0	1,8	3,2	IA
12,0	2,0	3,4	5.4
13,0	2,0	3,8	5.8
14,0	2,2	4,0	6.2
15,0	2,4	4,2	6.6
16,0	2,6	4,6	7.0
17,0	2,8	4,8	7.4
18,0	2,8	5,2	8.0
19,0	3,0	5,4	8.4
20,0	3,2	5,6	8.8

Kropps-vekt (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/dag. Dose i ml gis hver 12. time.	45 mg/6,4 mg/kg/dag. Dose i ml gis hver 12. time.	70 mg/10 mg/kg/dag. Dose i ml gis hver 12. time.
22,0	3,4	6,2	9,6
23,0	3,6	6,6	10,2
24,0	3,8	6,8	10,6
25,0	4,0	7,0	11,0
26,0	4,2	7,4	11,4
27,0	4,2	7,6	11,8
28,0	4,4	8,0	12,4
29,0	4,6	8,2	12,8
30,0	4,8	8,4	13,2
31,0	4,8	8,8	13,6
32,0	5,0	9,0	14,0
33,0	5,2	9,4	14,4
34,0	5,4	9,6	15,0
35,0	5,6	9,8	15,4
36,0	5,6	10,2	15,8
37,0	5,8	10,4	16,2
38,0	6,0	10,8	16,6

21,0	3,4	6,0	9,2	39,0	6,2	11,0	17,2
------	-----	-----	-----	------	-----	------	------

IA - Ikke anbefalt. Ingen kliniske data er tilgjengelig for doser av Augmentin 7:1 formuleringer som er høyere enn 45 mg/6,4 mg per kg per dag hos barn under 2 år.

Det finnes ingen kliniske data for Augmentin 7:1 formuleringer for pasienter under 2 måneder. Doseringsanbefaling i denne populasjonen er derfor ikke tilgjengelig.

Alternative orale formuleringer av Augmentin bør vurderes for å gi praktiske doseanbefalinger.

Barn kan behandles med Augmentin tabletter eller mikstur, suspensjon. Barn i alderen 6 år og yngre bør fortrinnsvis behandles med Augmentin mikstur, suspensjon.

Dosen (ml) som skal gis til pasienten to ganger daglig kan også beregnes ved å bruke formelen nedenfor:

$$\text{Dose (ml) gitt to ganger daglig} = \frac{\text{Anbefalt amoksisillin* dose (mg/kg/dag) x vekt (kg)}}{\text{Rekonstituert amoksisillin* i mikstur, suspensjon (mg/ml) x 2 (adskilte doser)}}$$

* Kun vurdering av amoksisillin-komponenten er nødvendig for denne beregningen.

For eksempel, et barn på 14 kg behandlet med 25 mg / 3,6 mg / kg / dag:

$$\text{Dose (ml) gitt to ganger daglig} = \frac{25 \text{ (mg/kg/dag) x 14 (kg)}}{80 \text{ (mg/ml) x 2 (adskilte doser)}}$$

$$\text{Dose (ml) gitt to ganger daglig} = \frac{350 \text{ (mg)}}{160 \text{ (mg/ml)}}$$

$$\text{Dose (ml) gitt to ganger daglig} = 2,2 \text{ ml}$$

Eldre

Ingen dosejustering anses som nødvendig. Eldre pasienter skal behandles med formuleringer av Augmentin som er beregnet for voksne.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter med kreatininclearance (CrCl) høyere enn 30 ml/min.

Hos pasienter med kreatininclearance lavere enn 30 ml/min, er bruk av Augmentin-formuleringer med amoksisillin/klavulansyre i forhold på 7:1 ikke å anbefale, da ingen anbefalinger for dosejusteringer er tilgjengelig.

Nedsatt leverfunksjon

Dosér med forsiktighet og monitorer leverfunksjonen regelmessig (se pkt. 4.3 og 4.4).

Administrasjonsmåte

Augmentin er til oral bruk.

Administreres ved begynnelsen av et måltid for å minimere risiko for gastrointestinal intoleranse og for optimal absorpsjon av amoksisillin/klavulansyre.

Behandlingen kan startes parenteralt i henhold til preparatomtalen (SmPC) for intravenøs formulering og fortsettes med en oral formulering.

Rist for å løse pulveret, tilsett vann som anvist, vend og rist.

Rist flasken før hver dosering (se pkt. 6.6).

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene, et eller flere andre penicilliner, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere tilfeller av alvorlig umiddelbar overfølsomhetsreaksjon (f.eks. anafylaksi) overfor et annet betalaktamantibiotikum (f.eks. et cefalosporin, karbapenem eller monobaktam).

Tidligere tilfeller av gulsott/nedsatt leverfunksjon på grunn av amoksisillin/klavulansyre (se pkt. 4.8).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før oppstart av behandling med amoksisillin/klavulansyre skal pasienten utredes nøye med hensyn til tidligere overfølsomhetsreaksjoner overfor penicilliner, cefalosporiner eller andre betalaktamantibiotika (se pkt. 4.3 og 4.8).

Alvorlige, og i noen tilfeller fatale overfølsomhetsreaksjoner (inkluderer anafylaktoide og alvorlige kutane bivirkninger) har vært rapportert hos pasienter på penicillinbehandling.

Overfølsomhetsreaksjoner kan også utvikle seg til Kounis syndrom, en alvorlig allergisk reaksjon som kan resultere i hjerteinfarkt (se pkt. 4.8). Sannsynlighet for slike reaksjoner er større hos individer med tidligere overfølsomhet for penicillin eller hos atopiske individer. Legemiddelindusert enterokolitt syndrom (DIES) er blitt rapportert hovedsakelig hos barn som får amoksisillin/klavulansyre (se pkt. 4.8). DIES er en allergisk reaksjon med langvarig oppkast (1-4 timer etter legemiddeladministrering) som hovedsymptom i fravær av allergiske hud- eller luftveissymptomer. Ytterligere symptomer kan omfatte magesmerter, diaré, hypotensjon eller leukocytose med neutrofili. Alvorlige tilfeller er rapportert, inkludert progresjon til sjokk. Hvis en allergisk reaksjon oppstår, skal amoksisillin/klavulansyre seponeres og egnet alternativ behandling igangsettes.

I tilfeller hvor det er påvist at infeksjonen skyldes amoksisillin-følsomme organismer, bør man vurdere å bytte fra amoksisillin/klavulansyre til amoksisillin i samsvar med offisielle retningslinjer.

Denne formuleringen av Augmentin er ikke egnet til bruk når det er høy risiko for at mulige patogener har resistens mot betalaktamantibiotika som ikke er mediert av betalaktamaser følsomme for hemming med klavulansyre. Denne formuleringen skal ikke brukes til å behandle penicillinresistent *S. pneumoniae*.

Kramper kan oppstå hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter som får høye doser (se pkt. 4.8).

Amoksisicillin/klavulansyre bør unngås dersom det er mistanke om infeksjøs mononukleose, siden forekomsten av et morbilliformt utslett har vært assosiert med denne tilstanden som følge av bruk av amoksisicillin.

Samtidig bruk av allopurinol under behandling med amoksisicillin kan øke sannsynligheten for allergiske hudreaksjoner.

Langvarig bruk kan av og til føre til overvekst av ikke-følsomme organismer.

Forekomst av et febrilsk generalisert erytem forbundet med pustula ved oppstart av behandlingen kan være et symptom på akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.8).

Denne reaksjonen krever seponering av Augmentin og kontraindiserer eventuell senere administrasjon av amoksisicillin.

Amoksisicillin/klavulansyre bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har tegn på nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.8).

Leverbivirkninger har blitt rapportert, hovedsakelig hos menn og eldre pasienter, og kan være assosiert med langvarig behandling. Disse bivirkningene har blitt rapportert svært sjelden hos barn. For alle populasjoner har tegn og symptomer vanligvis oppstått under eller like etter behandling, men kan i noen tilfeller oppstå først flere uker etter at behandlingen er avsluttet. Disse symptomene er vanligvis reversible. Leverbivirkninger kan være alvorlige, og i ekstremt sjeldne tilfeller har dødsfall blitt rapportert. Disse har i nesten alle tilfeller forekommet hos pasienter med alvorlig underliggende sykdom eller som samtidig har tatt legemidler som er kjent for å ha potensielle levereffekter (se pkt. 4.8).

Antibiotika-assosiert kolitt er rapportert med nesten alle antibakterielle midler inkludert amoksisicillin, og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende (se pkt. 4.8). Det er derfor viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som får diaré under eller etter administrering av antibiotika. Dersom antibiotika-assosiert kolitt oppstår, må amoksisicillin/klavulansyre seponeres umiddelbart, lege må konsulteres og egnet behandling igangsettes. Antiperistaltiske legemidler er kontraindisert i slike tilfeller.

Regelmessig vurdering av organsystemenes funksjon, inkludert funksjon av nyrer, lever og bloddannende organer, er tilrådelig ved langvarig behandling.

Forlengelse av protrombintid er rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter som får amoksisicillin/klavulansyre. Egnet monitorering bør foretas når antikoagulantia er forskrevet samtidig. Justeringer i dosen av orale antikoagulantia kan være nødvendig for å opprettholde ønsket grad av antikoagulasjon (se pkt. 4.5 og 4.8).

For pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør dosen tilpasses graden av redusert funksjon (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med nedsatt urinproduksjon har krystalluri (inkludert akutt nyreskade) blitt observert svært sjelden, hovedsakelig ved parenteral behandling. Under administrering av høye doser med amoksisicillin er det tilrådelig å opprettholde tilstrekkelig væskeinntak og urinproduksjon for å redusere risikoen for amoksisicillinindusert krystalluri. Hos pasienter med blærekateter bør det sjekkes regelmessig at kateteret er åpent (se pkt. 4.8 og 4.9).

Ved behandling med amoksisicillin bør enzymatiske glukoseoksidasetoder benyttes når det testes for tilstedeværelse av glukose i urin, fordi falske positive resultater kan forekomme ved bruk av ikke-enzymatiske metoder.

Tilstedeværelsen av klavulansyre i Augmentin kan forårsake en ikke-spesifikk binding av IgG og albumin der røde blodcellemembraner kan føre til en falsk positiv Coombs-test.

Det har vært rapportert positive testresultater ved bruk av Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test hos pasienter som fikk amoksisillin/klavulansyre og som senere ble funnet å ikke ha *Aspergillus*-infeksjon. Det har blitt rapportert kryssreaksjoner mellom non-*Aspergillus* polysakkarider og polyfuranoser i Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test. Derfor bør positive testresultater hos pasienter som mottar amoksisillin/klavulansyre tolkes med forsiktighet og bekreftes med andre diagnostiske metoder.

Augmentin pulver til mikstur, suspensjon inneholder 2,5 mg aspartam (E 951) per ml, en fenyalaninkilde. Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med fenylketonuri. Hverken prekliniske eller kliniske data er tilgjengelige for å vurdere bruk av aspartam hos spedbarn under 12 ukers alder.

Smakstilsetningen i Augmentin inneholder spor av benzyalkohol. Benzyalkohol kan gi allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder glukose. Pasienter med sjelden glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Orale antikoagulantia

Orale antikoagulantia og penicillinantibiotika har vært mye brukt uten rapporter om interaksjoner. I litteraturen finnes det imidlertid tilfeller av økt internasjonal normalisert ratio hos pasienter som bruker acenokumarol eller warfarin, og som har fått forskrevet en kur med amoksisillin. Hvis koadministrasjon er nødvendig, må protrombintiden eller den internasjonale normaliserte ratio overvåkes nøye ved tillegg av eller seponering av amoksisillin. Videre kan endringer i dosen av orale antikoagulantia være nødvendig (se pkt. 4.4 og 4.8).

Metotreksat

Penicilliner kan redusere utskillelse av metotreksat, og kan forårsake en potensiell økning i toksisitet.

Probenecid

Samtidig bruk av probenecid er ikke anbefalt. Probenecid reduserer den renale tubulære sekresjonen av amoksisillin. Samtidig bruk av probenecid kan resultere i økte og forlengede blodverdier av amoksisillin, men ikke av klavulansyre.

Mykofenolatmofetil

Hos pasienter som får mykofenolatmofetil har det blitt rapportert om omtrent 50 % redusert pre-dose-konsentrasjon av den aktive metabolitten mykofenolsyre (MPA) etter oppstart av oral amoksisillin pluss klavulansyre. Endringen i pre-dosenivå representerer ikke nødvendigvis nøyaktig endring i total MPA-eksponering. Derfor skal en doseendring av mykofenolatmofetil normalt ikke være nødvendig ved fravær av kliniske tegn på transplantatdysfunksjon. Imidlertid bør tett klinisk oppfølging utføres så lenge legemidlene kombineres, og i en kort tidsperiode etter antibiotikabehandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryoføtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Begrensede data på bruk av amoksisicillin/klavulansyre under graviditet hos mennesker indikerer ikke en økt risiko for medfødte misdannelser. I en enkelt studie hos kvinner med prematur ruptur av fosterhinnen ble det rapportert at profylaktisk behandling med amoksisicillin/klavulansyre kan være forbundet med en økt risiko for nekrotiserende enterokolitt hos nyfødte.

Bruk bør unngås under graviditet med mindre det anses nødvendig av legen.

Amming

Begge virkestoffene skilles ut i morsmelk (effekten av klavulansyre på diende spedbarn er ikke kjent). Mulige konsekvenser er diaré og soppinfeksjon i slimhinner hos det diende spebarnet, slik at amming kan måtte avbrytes. Risiko for å fremkalle allergi bør tas i betraktning.

Amoksisicillin/klavulansyre skal kun brukes under amming etter at nytte/risikovurdering er utført av den ansvarlige lege.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier er gjort vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid kan det forekomme bivirkninger (f.eks. allergiske reaksjoner, svimmelhet, kramper) som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene er diaré, kvalme og oppkast.

Bivirkninger observert i kliniske studier og ved overvåking etter markedsføring av Augmentin, sortert etter MedDRA organklasser, er listet opp nedenfor.

Følgende frekvenser har blitt brukt for å klassifisere forekomsten av bivirkninger.

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelig data)

<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>	
Mukokutan candidiasis	Vanlige
Overvekst av ikke-følsomme organismer	Ikke kjent
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>	
Reversibel leukopeni (inkludert nøytropeni)	Sjeldne
Trombocytopeni	Sjeldne
Reversibel agranulocytose	Ikke kjent
Hemolytisk anemi	Ikke kjent
Forlenget blødningstid og protrombintid ¹	Ikke kjent
<u>Forstyrrelser i immunsystemet⁸</u>	
Angionevrotisk ødem	Ikke kjent
Anafylaksi	Ikke kjent

Serumsykelignende syndrom	Ikke kjent
Hypersensitivitetsvaskulitt	Ikke kjent
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	
Svimmelhet	Mindre vanlige
Hodepine	Mindre vanlige
Reversibel hyperaktivitet	Ikke kjent
Kramper ¹	Ikke kjent
Aseptisk meningitt	Ikke kjent
<u>Hjertesykdommer</u>	
Kounis syndrom	Ikke kjent
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>	
Diaré	Vanlige
Kvalme ²	Vanlige
Oppkast	Vanlige
Fordøyelsesproblemer	Mindre vanlige
Antibiotika-assosiert kolitt ³	Ikke kjent
Legemiddelindusert enterokolitt syndrom	Ikke kjent
Akutt pankreatitt	Ikke kjent
Svart, hårete tunge	Ikke kjent
Misfarging av tenner ⁹	Ikke kjent
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>	
Forhøyet ASAT og/eller ALAT ⁴	Mindre vanlige
Hepatitt ⁵	Ikke kjent
Kolestatisk gulsott ⁵	Ikke kjent
<u>Hud- og underhudssykdommer⁶</u>	
Hudutslett	Mindre vanlige
Pruritus	Mindre vanlige
Urticaria	Mindre vanlige
Erythema multiforme	Sjeldne
Stevens-Johnson syndrom	Ikke kjent
Toksisk epidermal nekrolyse	Ikke kjent
Bulløs eksfoliativ dermatitt	Ikke kjent
Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) ¹	Ikke kjent
Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)	Ikke kjent
Lineær IgA sykdom	Ikke kjent
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>	
Interstitiell nefritt	Ikke kjent
Krystalluri (inkludert akutt nyreskade) ⁷	Ikke kjent
¹ Se pkt. 4.4 ² Kvalme er oftere assosiert med høye perorale doser. Hvis gastrointestinale reaksjoner forekommer, kan de reduseres ved å ta amoksisillin/klavulansyre ved starten av et måltid. ³ Inkludert pseudomembranøs kolitt og hemoragisk kolitt (se pkt. 4.4). ⁴ En moderat forhøyelse av ASAT og/eller ALAT har blitt sett hos pasienter som behandles med betalaktamantibiotika, men betydningen av disse funnene er ukjent. ⁵ Disse hendelsene har blitt sett med andre penicilliner og cefalosporiner (se pkt. 4.4).	

⁶ Hvis en overfølsomhetsreaksjon i form av dermatitt oppstår bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.4).

⁷ Se pkt. 4.9

⁸ Se pkt. 4.3 og 4.4

⁹ Overflatisk misfarging av tenner er blitt rapportert svært sjelden hos barn. God munnhygiene kan bidra til å forebygge misfarging av tenner, siden det vanligvis kan fjernes ved børsting.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn på overdose

Gastrointestinale symptomer og forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen kan forekomme. Amoksisicillinindusert krystalluri, som i noen tilfeller har ført til nyresvikt, har blitt observert (se pkt. 4.4).

Kramper kan oppstå hos pasienter som har nedsatt nyrefunksjon, eller hos pasienter som får høye doser.

Det har blitt rapportert utfelling av amoksisicillin i blærekatetere, hovedsakelig etter intravenøs administrering av store doser. Sjekk derfor regelmessig at kateteret er åpent (se pkt. 4.4).

Behandling av forgiftning

Gastrointestinale symptomer kan behandles symptomatisk. Vær oppmerksom på væske-/elektrolyttbalansen.

Amoksisicillin/klavulansyre kan elimineres fra sirkulasjonen med hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kombinasjoner av penicilliner, inkl. betalaktamasehemmere, ATC-kode: J01C R02.

Virkningsmekanisme

Amoksisicillin er et semisyntetisk penicillin (betalaktamantibiotikum) som hemmer et eller flere enzymer (ofte referert til som penicillinbindende proteiner, PBPer) i biosynteseveien til bakterielt peptidoglykan, som er en integrert strukturkomponent i den bakterielle celleveggen. Hemming av peptidoglykansyntesen fører til svekkelse av celleveggen, som vanligvis etterfølges av cellelyse og død.

Amoksisicillin er følsom for degradering av betalaktamaser som produseres av resistente bakterier. Aktivitetsspekteret til amoksisicillin alene inkluderer derfor ikke organismer som produserer slike enzymer.

Klavulansyre er et betalaktam som strukturelt sett er beslektet med penicilliner. Det inaktiverer noen betalaktamase-enzymmer og hindrer dermed inaktivering av amoksisicillin. Klavulansyre alene utøver ikke en klinisk antibakteriell effekt.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Tiden over minimum inhiberende konsentrasjon ($T > MIC$) anses som den viktigste faktor for effekten av amoksisicillin.

Resistensmekanismer

De to hovedmekanismene for resistens mot amoksisicillin/klavulansyre er:

- Inaktivering av de bakterielle betalaktamasene som ikke selv hemmes av klavulansyre, inkludert klasse B, C og D.
- Endring av PBPer, som reduserer det antibakterielle midlets affinitet til målet.

Impermeabilitet hos bakterier eller efflukspumpemekanismer kan forårsake eller bidra til bakteriell resistens, spesielt hos Gram-negative bakterier.

Brytningspunkter

MIC brytningspunkter for amoksisicillin/klavulansyre er de som er satt av Den europeiske komité for antimikrobiell resistenstesting (EUCAST).

Organisme	Følsomhetsbrytningspunkt ($\mu\text{g/ml}$)	
	Sensitiv	Resistent
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,001^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Staphylococcus</i> spp.	Merk ^{2a, 3a, 3b, 4}	Merk ^{2a, 3a, 3b, 4}
<i>Enterococcus</i> spp. ⁷	$\leq 4^{1, 5}$	$> 8^{1, 5}$
Streptokokk gruppene A, B, C, G ^{2b, 8} (andre indikasjoner enn meningitt)	Merk ^{2b}	Merk ^{2b}
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	$\leq 0,5^{1, 6}$	$> 1^{1, 6}$
Enterobacterales i ukomplisert UVI	$\leq 32^1$	$> 32^1$
Gram-negative anaerober	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Gram-positive anaerober (unnatt <i>Clostridioides difficile</i>)	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Ikke-artsspesifikke relaterte brytningspunkter	$\leq 2^1$	$> 8^1$
Viridans gruppe streptococci ⁸	Merk ^{2a, 9}	Merk ^{2a, 9}
<i>Pasteurella multocida</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 0,001^1$	$> 8^1$
¹ For følsomhetstesting er konsentrasjonen av klavulansyre fast 2 mg/l.		

^{2a} Brytningspunktverdier i tabellen er basert på brytningspunkter for benzylpenicillin. Følsomheten utledes fra følsomhet for benzylpenicillin.

^{2b} Følsomhet av streptokokk gruppene A, B, C og G til penicilliner utledes fra følsomhet for benzylpenicillin (andre indikasjoner enn meningitt) med unntak av fenoksymetylpenicillin og isoksazolympenicilliner for streptokokk gruppe B.

^{3a} De fleste stafylokokker er penicillinase produserende og noen er meticillin resistente. Begge mekanismene gjør dem resistente mot benzylpenicillin, fenoksymetylpenicillin, ampicillin, amoksisillin, piperacillin og ticarcillin. Stafylokokker som testes følsomme for benzylpenicillin og cefoksitin kan rapporteres følsomme for alle penicilliner. Stafylokokker som testes resistente mot benzylpenicillin, men som er følsomme for cefoksitin er følsomme for kombinasjoner av betalaktamasehemmere, isoksazolympenicilliner (oksacillin, kloksacillin, dikloksacillin og flukloksacillin) og nafcillin. For midler som gis oralt, bør det utvises forsiktighet for å oppnå tilstrekkelig eksponering på infeksjonsstedet. Stafylokokker som testes resistente mot cefoksitin er resistente mot alle penicilliner.

^{3b} De fleste koagulase-negative stafylokokker er penicillinase produserende og noen er meticillin resistente. Begge mekanismene gjør dem resistente mot benzylpenicillin, fenoksymetylpenicillin, ampicillin, amoksisillin, piperacillin og ticarcillin. Ingen tilgjengelig metode kan pålitelig påvise penicillinaseproduksjon hos koagulase-negative stafylokokker, men meticillin resistens kan påvises med cefoksitin som beskrevet.

⁴ Ampicillinfølsom *S. saprophyticus* er *mecA*-negativ og følsom for ampicillin, amoksisillin og piperacillin (uten eller med en betalaktamasehemmer).

⁵ Følsomhet for ampicillin, amoksisillin og piperacillin (med og uten betalaktamasehemmer) kan utledes fra ampicillin. Ampicillinresistens er uvanlig i *E. faecalis* (bekreft med MIC), men vanlig i *E. faecium*.

⁶ Oksacillin 1 µg disk screentest eller benzylpenicillin MIC-test skal brukes for å utelukke betalaktam resistensmekanismer. Når screentesten er negativ (oksacillin inhibition zone ≥20 mm, eller benzylpenicillin MIC ≤0,06 mg/l) kan det rapporteres som følsomme for alle betalaktam midler med tilgjengelige kliniske brytningspunkter, uten ytterligere testing.

⁷ Aminopenicillin brytningspunkter i enterokokker er basert på intravenøs administrering. Oral administrering er kun relevant for urinveisinfeksjoner.

⁸ Å legge til en betalaktamasehemmer gir ingen klinisk fordel.

⁹ Benzylpenicillin (MIC eller disk diffusion) kan brukes til å screene for betalaktam resistens i viridans gruppe streptokokker. Isolater som er kategorisert som screen negative kan rapporteres som følsomme for betalaktam midler der kliniske brytningspunkter er oppført. Isolater kategorisert som screen positive bør testes for følsomhet for individuelle midler. For benzylpenicillin screen negative isolater (MIC ≤0,25 mg/l), kan følsomhet utledes fra benzylpenicillin eller ampicillin. For benzylpenicillin screen positive isolater (MIC >0,25 mg/l), er følsomhet utledet fra ampicillin.

Prevalens av resistens kan variere geografisk og med tid for utvalgte arter. Lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ved behov skal ekspertråd søkes når lokal prevalens av resistens er slik at en kan stille spørsmål ved nytten av legemidlet, i det minste for noen infeksjonstyper.

<u>Vanligvis følsomme arter</u>
<u>Aerobe Gram-positive mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinfølsomme) [£] Koagulase-negative stafylokokker (meticillinfølsomme) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> og andre betahemolytiske streptokokker <i>Streptococcus viridans</i> -gruppen <u>Aerobe Gram-negative mikroorganismer</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <u>Anaerobe mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Arter hvor ervervet resistens kan være et problem</u>
<u>Aerobe Gram-positive mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecium</i> [§] <u>Aerobe Gram-negative mikroorganismer</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Naturlig resistente organismer</u>
<u>Aerobe Gram-negative mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Andre mikroorganismer</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[§] Naturlig intermediaær følsomhet i fravær av ervervet resistensmekanisme. [£] Alle meticillinresistente stafylokokker er resistente for amoksisillin/klavulansyre.

¹*Streptococcus pneumoniae* som er resistente mot penicillin bør ikke behandles med denne formuleringen av amoksisillin/klavulansyre (se pkt. 4.2 og 4.4).

²Det har blitt rapportert om stammer med nedsatt følsomhet i noen EU-land, med en frekvens høyere enn 10 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Amoksisillin og klavulansyre blir fullstendig oppløst i vann ved fysiologisk pH. Begge komponentene blir hurtig og godt absorbert ved oral administrasjonsvei. Absorpsjon av amoksisillin/klavulansyre er optimal når det tas ved begynnelsen av et måltid. Etter oral administrasjon er biotilgjengeligheten til amoksisillin/klavulansyre omtrent 70 %. Plasmaprofilene til de to komponentene ligner hverandre, og tiden til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) er for begge omtrent én time.

Farmakokinetikkresultatene fra en studie hvor amoksisillin/klavulansyre (875 mg/125 mg tabletter gitt to ganger daglig) ble administrert på fastende mage til grupper med friske frivillige, er presentert nedenfor.

Gjennomsnittlige ($\pm$ SD) farmakokinetiske parametere					
Virkestoff(er) administrert	Dose	C_{max}	T_{max} *	AUC _(0-24t)	T 1/2
	(mg)	(mikrog/ml)	(t)	(mikrog.t /ml)	(t)
Amoksisillin					
AMX/CA 875 mg / 125 mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,50 (1,0 - 2,5)	53,52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
Klavulansyre					
AMX/CA 875 mg / 125 mg	125	2,18 $\pm$ 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 $\pm$ 3,04	0,96 $\pm$ 0,12
AMX – amoksisillin, CA – klavulansyre * Median (område)					

Serumkonsentrasjoner av amoksisillin og klavulansyre som oppnås med amoksisillin/klavulansyre tilsvarer de som oppnås ved oral administrasjon av ekvivalente doser av amoksisillin eller klavulansyre alene.

Distribusjon

Omtrent 25 % av total klavulansyre i plasma og 18 % av total amoksisillin i plasma er proteinbundet. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet er omtrent 0,3 - 0,4 l/kg for amoksisillin og omtrent 0,2 l/kg for klavulansyre.

Etter intravenøs administrering har både amoksisillin og klavulansyre blitt gjenfunnet i galleblære, abdominalt vev, hud, fett, muskelvev, synovial- og peritonealvæske, galle og puss. Amoksisillin distribueres ikke adekvat i cerebrospinalvæsken.

Det foreligger ikke bevis fra dyrestudier på signifikant vevsretensjon av legemiddelavledet materiale for noen av komponentene. Amoksisillin kan i likhet med de fleste penicilliner påvises i morsmelk. Det kan også påvises spormengder av klavulansyre i morsmelk (se pkt. 4.6).

Både amoksisillin og klavulansyre har blitt påvist å krysse placentabarrieren (se pkt. 4.6).

Biotransformasjon

Amoksicillin utskilles delvis gjennom urinen som inaktiv penicillinsyre i mengder som tilsvarer opp til 10 til 25 % av opprinnelig dose. Klavulansyre metaboliseres i stor grad hos mennesker og elimineres i urin, avføring og som karbondioksid i utåndingsluft.

Eliminasjon

Den viktigste eliminasjonsveien for amoksicillin er via nyrene mens for klavulansyre er det både renale og ikke-renale mekanismer.

Amoksicillin/klavulansyre har en gjennomsnittlig halveringstid for eliminasjon på omtrent en time og en gjennomsnittlig total clearance på omtrent 25 l/t hos friske personer. Omtrent 60 til 70 % av amoksicillin og omtrent 40 til 65 % av klavulansyre utskilles uforandret i urinen i løpet av de første 6 timene etter administrering av en enkelt dose Augmentin tabletter 250 mg/125 mg eller 500 mg/125 mg. Ulike studier har funnet at utskillelse gjennom urinen er 50 - 85 % for amoksicillin og 27 - 60 % for klavulansyre i løpet av en 24-timers periode. For klavulansyre blir den største delen av legemidlet utskilt i løpet av de første 2 timene etter administrering.

Samtidig bruk av probenecid forsinker utskillelsen av amoksicillin, men forsinker ikke renal utskillelse av klavulansyre (se pkt. 4.5).

Alder

Halveringstiden for amoksicillin er tilsvarende hos barn i alderen 3 måneder til 2 år som hos eldre barn og voksne. For svært små barn (inkludert premature spedbarn) bør administrasjonsintervallet ikke overskride to ganger daglig i den første leveuken, på grunn av umodenhet i den renale eliminasjonsveien. Fordi eldre pasienter har større sannsynlighet for nedsatt nyrefunksjon bør det utvises forsiktighet i valg av dose, og det kan være nyttig å overvåke nyrefunksjonen.

Kjønn

Oral administrering av amoksicillin/klavulansyre til friske kvinner og menn har vist at kjønn ikke har noen vesentlig innvirkning på farmakokinetikken til hverken amoksicillin eller klavulansyre.

Nedsatt nyrefunksjon

Total clearance av amoksicillin/klavulansyre i serum avtar proporsjonalt med synkende nyrefunksjon. Reduksjonen av legemiddelclearance er mer uttalt for amoksicillin enn for klavulansyre, da en større del av amoksicillin utskilles gjennom nyrene. Dosering ved nedsatt nyrefunksjon må derfor forhindre for stor akkumulasjon av amoksicillin og samtidig opprettholde adekvate nivåer av klavulansyre (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør doseres med forsiktighet og leverfunksjonen bør overvåkes regelmessig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet.

Toksisitetsstudier med gjentatt dosering av amoksisillin/klavulansyre hos hunder viser gastrisk irritasjon, oppkast og misfarget tunge.

Karsinogenitetsstudier er ikke utført med amoksisillin/klavulansyre eller dets komponenter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Aspartam (E 951)
Silika, kolloidal vannfri
Hypromellose
Silikondioksid
Ravsyre
Xantangummi
Sirupsmak (inkl. maltodekstrin)
Appelsinsmak 1 (inkl. maltodekstrin og benzylalkohol)
Appelsinsmak 2 (inkl. maltodekstrin)
Bringebærsmak (inkl. maltodekstrin)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Pulver, tørt: 2 år
Rekonstituert suspensjon: 7 dager
Rekonstituert suspensjon oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.
For oppbevaring etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar glassflaske med en barnesikret plastikkork og en avtagbar forseglingsfolie. Glassflasken inneholder pulver til rekonstituering for å gi 35 ml, 70 ml eller 140 ml og som kan leveres med en skje eller en sprøyte i plast.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kontrollér at forseglingsfolien er intakt før bruk. Rist flasken for å løsne pulveret ved rekonstituering og fjern forseglingsfolien. Tilsett vannmengden (som angitt nedenfor). Sett på flaskekorken, vend og rist godt.

Pakningstørrelse (ml)	Mengde vann som tilsettes ved rekonstituering (ml)
35	31
70	62
140	124

Alternativt, tilsett vann til rett under fyllemerket på flasken eller på etiketten. Sett på flaskekorken, vend og rist godt, etterfyll deretter med vann presist til fyllemerket. Sett flaskekorken, vend og rist godt igjen.

Flasken omrystes godt før hver dosering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline AS
Postboks 180 Vinderen
0319 Oslo
Tlf: 22 70 20 00

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11188

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15.12.2017
Dato for siste fornyelse: 25.09.2018

10. OPPDATERINGSDATO

15.08.2023