1. LEGEMIDLETS NAVN

Augmentin 500 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder amoksicillintrihydrat tilsvarende 500 mg amoksicillin, og kaliumklavulanat tilsvarende 125 mg klavulansyre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.
Hvit til off-white, oval tablett merket med "AC" og en delestrek på den ene siden. Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

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)
- Samfunnservervet 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 amoksicillin/klavulansyre unntatt når doser er angitt som individuelle komponenter.

Ved valg av dose med Augmentin for å behandle en individuell infeksjon bør det 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. som inneholder en høyere dose med amoksicillin og/eller andre forhold mellom amoksicillin og klavulansyre) bør vurderes om nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.1).

For voksne og barn ≥ 40 kg gir denne formuleringen av Augmentin en total daglig dose på 1500 mg amoksicillin/375 mg klavulansyre når den administreres som anbefalt nedenfor. For barn < 40 kg gir denne formuleringen av Augmentin en maksimal daglig dose på 2400 mg amoksicillin/600 mg klavulansyre når den administreres som anbefalt nedenfor. Dersom det blir vurdert at det er behov for en høyere daglig dose med amoksicillin, 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

Én dose på 500 mg/125 mg tre ganger daglig.

Barn < 40 kg

20 mg/5 mg/kg/dag til 60 mg/15 mg/kg/dag fordelt på tre doser.

Siden tablettene ikke kan deles, må ikke barn som veier mindre enn 25 kg behandles med Augmentin tabletter.

Tabellen nedenfor viser den mottatte dose (mg/kg kroppsvekt) hos barn som veier mellom 25 og 40 kg ved administrering av en enkel 500 mg/125 mg tablett.

Kroppsvekt [kg]	40	35	30	25	Anbefalt enkeltdose [mg/kg kroppsvekt] (se ovenfor)
Amoksicillin [mg/kg kroppsvekt] per enkeltdose (1 filmdrasjert tablett)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 - 20
Klavulansyre [mg/kg kroppsvekt] per enkeltdose (1 filmdrasjert tablett)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 – 5

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data for doser av Augmentin 4:1 formuleringer som er høyere enn 40 mg/10 mg/kg per dag hos barn under 2 år.

Eldre

Ingen dosejustering anses som nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejusteringer er basert på maksimalt anbefalt nivå av amoksicillin.
Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter med kreatininclearance (CrCl) høyere enn 30 ml/min.

Voksne og barn ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg to ganger daglig
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg én gang daglig
Hemodialyse	500 mg/125 mg hver 24. time, pluss 500 mg/125 mg under dialyse, som gjentas ved slutten av dialysen (ettersom serumkonsentrasjonene av både amoksicillin og klavulansyre er redusert)

Barn < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg to ganger daglig (maksimum 500 mg/125 mg to ganger daglig).
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg som en enkelt daglig dose (maksimum 500 mg/125 mg).
Hemodialyse	15 mg/3,75 mg/kg per dag, én gang daglig. Før hemodialyse, 15 mg/3,75 mg/kg. For å gjenopprette sirkulerende nivåer av legemiddel, bør 15 mg/3,75 mg per kg gis etter hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

Augmentin er til oral bruk.

Augmentin bør administreres sammen med et måltid for å minimere risiko for gastrointestinal intoleranse.

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

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 betalaktamantibiotika (f.eks. et cefalosporin, karbapenem eller monobaktam).

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før oppstart av behandling med amoksicillin/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 (inkludert 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 amoksicillin/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 amoksicillin/klavulansyre seponeres og egnet alternativ behandling igangsettes.

Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) er rapportert hos pasienter som får amoksicillin/klavulansyre (se pkt. 4.8). HLH er et livstruende syndrom som kjennetegnes av feber, hudutslett, nevrologiske symptomer, hepato- og/eller splenomegali, lymfadenopati, cytopenier, forhøyet serumferritin og hypertriglyseridemi.

Pasienter skal overvåkes for kliniske tegn og symptomer på HLH. Ved mistanke om HLH må behandling med amoksicillin/klavulansyre avbrytes for diagnostisk utredning, og behandling av HLH skal igangsettes. Dersom HLH bekreftes, skal behandling med amoksicillin/klavulansyre seponeres.

I tilfeller hvor det er påvist at infeksjonen skyldes amoksicillin-følsomme organismer, bør man vurdere å bytte fra amoksicillin/klavulansyre til amoksicillin 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 betalaktam-antibiotika 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).

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

Samtidig bruk av allopurinol under behandling med amoksicillin 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 amoksicillin.

Amoksicillin/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 levereeffekter (se pkt. 4.8).

Antibiotika-assosiert kolitt er rapportert med nesten alle antibakterielle midler inkludert amoksicillin, 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 amoksicillin/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 amoksicillin/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 amoksicillin er det tilrådelig å opprettholde tilstrekkelig væskeinntak og urinproduksjon for å redusere risikoen for amoksicillinindusert krystalluri. Hos pasienter med blærekateter bør det sjekkes regelmessig at kateteret er åpent (se pkt. 4.8 og 4.9).

Ved behandling med amoksicillin bør enzymatiske glukoseoksidasemetoder 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 uspesifikk binding av IgG og albumin til cellemembraner på røde blodceller og føre til falsk positiv Coombs' test.

Det har vært rapportert positive testresultater ved bruk av Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test hos pasienter som fikk amoksicillin/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 amoksicillin/klavulansyre tolkes med forsiktighet og bekreftes med andre diagnostiske metoder.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

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 har fått forskrevet en kur med amoksicillin. Hvis koadministrasjon er nødvendig, må protrombintiden eller den internasjonale normaliserte ratio overvåkes nøye ved tillegg av eller seponering av amoksicillin. 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 amoksicillin. Samtidig bruk av probenecid kan resultere i økte og forlengede blodverdier av amoksicillin, 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 amoksicillin pluss klavulansyre. Endringen i pre-dosenivå representerer ikke nødvendigvis nøyaktig endringer 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 kort tid 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 amoksicillin/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 amoksicillin/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. Muligheten for sensitivisering bør tas i betraktning. Amoksicillin/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 organklassesystem, er listet opp nedenfor.

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

Svært vanlige (≥ 1/10)
Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)
Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Svært sjeldne (< 1/10 000)
Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelig data)

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Mukokutan candidiasis	Vanlige
Overvekst av ikke-følsomme organismer	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Reversibel leukopeni (inkludert nøytropeni)	Sjeldne
Trombocytopeni	Sjeldne
Reversibel agranulocytose	Ikke kjent
Hemolytisk anemi	Ikke kjent
Forlenget blødningstid og protrombintid[1]	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	
Hemofagocytisk lymfohistiocytose[1]	Ikke kjent
Angionevrotisk ødem[8]	Ikke kjent
Anafylaksi[8]	Ikke kjent
Serumsykelignende syndrom[8]	Ikke kjent
Hypersensitivitetsvaskulitt[8]	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	
Svimmelhet	Mindre vanlige
Hodepine	Mindre vanlige
Reversibel hyperaktivitet	Ikke kjent
Kramper[1]	Ikke kjent
Aseptisk meningitt	Ikke kjent
Hjertesykdommer	
Kounis syndrom	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	
Diaré	Svært 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
Sykdommer i lever og galleveier	
Forhøyet ASAT og/eller ALAT[4]	Mindre vanlige
Hepatitt[5]	Ikke kjent
Kolestatisk gulsott[5]	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer[6]	
Hudutslett	Mindre vanlige
Pruritus	Mindre vanlige
Urticaria	Mindre vanlige
Erythema multiforme	Sjeldne
Stevens-Johnsons 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
Symmetrisk legemiddelrelatert intertriginøst og fleksuralt eksantem (SDRIFE) (baboon syndrom)	Ikke kjent
Lineær IgA sykdom	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	

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 amoksicillin/klavulansyre med 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

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema..

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn på overdose

Gastrointestinale symptomer og forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen kan forekomme. Amoksicillinindusert 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 amoksicillin 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.

Amoksicillin/klavulansyre kan elimineres fra sirkulasjonen med hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kombinasjoner av penicilliner, inkl. betalaktamasehemmere,
ATC-kode: J01CR02

Virkningsmekanisme

Amoksicillin er et semisyntetisk penicillin (betalaktamantibiotika) 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.

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

Klavulansyre er et betalaktam som strukturelt sett er beslektet med penicilliner. Det inaktiverer noen betalaktamase-enzymer, og hindrer dermed inaktivering av amoksicillin. 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 amoksicillin.

Resistensmekanismer

De to hovedmekanismene for resistens mot amoksicillin/klavulansyre er:

- Inaktivering forårsaket 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 for resistensbestemmelse

Tolkningskriterier for MIC (den minste hemmende konsentrasjonen) for resistensbestemmelse har blitt etablert av Den europeiske komitéen for resistensbestemmelse av bakterier (EUCAST) for amoksicillin/klavulansyre og listes opp her:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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.

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

[1] *Streptococcus pneumoniae* som er resistente mot penicillin bør ikke behandles med denne formuleringen av amoksicillin/klavulansyre (se pkt. 4.2 og 4.4).
[2] Det har blitt rapportert om stammer med nedsatt følsomhet i noen EU-land, med en frekvens høyere enn 10 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Amoksicillin og klavulansyre blir fullstendig oppløst i vann ved fysiologisk pH. Begge komponentene blir hurtig og godt absorbert ved oral administrasjonsvei. Etter oral administrasjon er biotilgjengeligheten til amoksicillin/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 amoksicillin/klavulansyre (500 mg/125 mg tabletter tre ganger daglig) ble administrert på fastende mage til grupper med friske frivillige, er presentert nedenfor.

Gjennomsnittlige (± SD) farmakokinetiske parametere					
Virkestoff(er) administrert	Dose (mg)	C_{max} (mikrog/ml)	T_{max} * (t)	AUC $_{(0-24t)}$ (mikrog.t/ml)	T 1/2 (t)
Amoksicillin					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Klavulansyre					
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 – amoksicillin, CA – klavulansyre * Median (område)					

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

Distribusjon

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

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

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

Både amoksicillin og klavulansyre har blitt vist å krysse placentabarrieren (se pkt. 4.6).

Biotransformasjon

Amoksicillin utskilles delvis gjennom urinen som inaktiv penicillinsyre i mengder som tilsvarer opptil 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) i den første leveuken, bør administrasjonsintervallet ikke overskride to ganger daglig 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 amoksicillin/klavulansyre hos hunder viser gastrisk irritasjon, oppkast og misfarget tunge.

Karsinogenitetsstudier er ikke utført med amoksicillin/klavulansyre.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne
Magnesiumstearat
Natriumstivelsesglykolat, Type A
Silika, kolloidal vannfri
Cellulose, mikrokrystallinsk

Filmdrasjering
Titandioksid (E171)
Hypromellose
Makrogol (4000, 6000)
Dimetikon

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år i kaldformede aluminiumblistere (CFB) og pakker med tørkemiddel (DPP).

Tabletter i pakker med tørkemiddel (DPP) skal brukes innen 30 dager etter åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/Aluminium/Polyamidlaminat med forseglingsfilm av aluminiumfolie, referert til som en kaldformet aluminiumblister (CFB), inneholdende 4, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 100 eller 500 tabletter.

Aluminium PVC/PVdC-blister pakket i en aluminiumlaminatpose som inneholder en pose med tørkemiddel, referert til som pakker med tørkemiddel (DPP), inneholdende 14, 20 eller 21 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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)

14-10121

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.08.2016
Dato for siste fornyelse: 28.08.2020

10. OPPDATERINGSDATO

22.09.2026