

1. juli 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Baxumil, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33697

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Baxumil

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder amoxicillintrihydrat svarende til 875 mg amoxicillin og kaliumclavulanat svarende til 125 mg clavulansyre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Hvide, konvekse, hætteformede, filmovertrukne tabletter med kernedimensioner på 21,5 mm × 10,0 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Baxumil er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne og børn (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1):

* Akut bakteriel sinuitis (tilstrækkeligt diagnosticeret)
* Akut otitis media
* Akutte forværringer af kronisk bronkitis (tilstrækkeligt diagnosticeret)
* Pneumoni erhvervet uden for hospital
* Cystitis
* Pyelonefritis
* Hud- og bløddelsinfektioner, især cellulitis, dyrebid, svær tandbyld med cellulitis, der spreder sig
* Knogle- og ledinfektioner, især osteomyelitis.

Der bør tages hensyn til officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Doserne udtrykkes overalt i amoxicillin/clavulansyreindhold, undtagen når doserne er angivet som en individuel komponent.

Den dosis af Baxumil, der vælges til behandling af en individuel infektion, skal tage hensyn til:

* De forventede patogener og deres sandsynlige følsomhed over for antibakterielle midler (se pkt. 4.4)
* Sværhedsgraden og infektionsstedet
* Patientens alder, vægt og nyrefunktion som vist nedenfor.

Anvendelse af alternative formuleringer af amoxicillin/clavulansyre (f.eks. dem, der giver højere doser af amoxicillin og/eller forskellige forhold mellem amoxicillin og clavulansyre) bør overvejes som nødvendigt (se pkt. 4.4 og 5.1).

Til voksne og børn ≥ 40 kg giver Baxumil en samlet daglig dosis på 1 750 mg amoxicillin/250 mg clavulansyre ved dosering to gange dagligt og 2 625 mg amoxicillin/375 mg clavulansyre ved dosering tre gange dagligt, når det administreres som anbefalet nedenfor. Til børn i alderen 25‑40 kg giver Baxumil en maksimal daglig dosis på 1 000‑2 800 mg amoxicillin/143‑400 mg clavulansyre, når det administreres som anbefalet nedenfor. Hvis det vurderes, at en højere daglig dosis amoxicillin er nødvendig, anbefales det, at der vælges en anden formulering for at undgå administration af unødigt høje daglige doser clavulansyre (se pkt. 4.4 og 5.1).

Behandlingsvarigheden skal bestemmes af patientens respons. Nogle infektioner (f.eks. osteomyelitis) kræver længere behandlingsperioder. Behandlingen bør ikke forlænges ud over 14 dage uden gennemgang (se pkt. 4.4 vedrørende langvarig behandling).

*Voksne og børn* ≥40 kg

Anbefalede doser:

* Standarddosis (for alle indikationer): 875 mg/125 mg to gange dagligt,
* Højere dosis (især ved infektioner som otitis media, sinuitis, nedre luftvejsinfektioner og urinvejsinfektioner): 875 mg/125 mg tre gange dagligt.

*Børn* 25‑40 kg

Anbefalede doser:

* 25 mg/3,6 mg/kg/dag til 45 mg/6,4 mg/kg/dag administreret som to delte doser;
* Op til 70 mg/10 mg/kg/dag administreret som to delte doser kan overvejes for visse infektioner (såsom otitis media, sinuitis og nedre luftvejsinfektioner).

Da tabletterne ikke kan deles, må børn, der vejer mindre end 25 kg, ikke behandles med Baxumil tabletter.

Der foreligger ingen kliniske data for Baxumil 7:1 filmovertrukne tabletter angående doser over 45 mg/6,4 mg pr. kg dagligt hos børn under 2 år.

Der er ingen kliniske data for Baxumil 7:1 filmovertrukne tabletter til patienter under 2 måneder. Der kan derfor ikke gives doseringsanbefalinger til denne population.

*Ældre*

Dosisjustering anses ikke for at være nødvendig.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med kreatininclearance (CrCl) over 30 ml/min.

Hos patienter med kreatininclearance under 30 ml/min anbefales det ikke at anvende Baxumil med et amoxicillin-clavulansyre-forhold på 7:1, da der ikke foreligger nogen anbefalinger til dosisjusteringer.

*Nedsat leverfunktion*

Doser med forsigtighed og overvåg leverfunktionen med jævne mellemrum (se pkt. 4.3 og 4.4).

Administration

Baxumil er til oral anvendelse.

Baxumil skal administreres sammen med et måltid for at minimere potentiel gastrointestinal intolerans og optimere absorptionen af amoxicillin/clavulansyre.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer, over for nogen af penicillinerne eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anamnese med en svær øjeblikkelig overfølsomhedsreaktion (f.eks. anafylaksi) over for et andet beta-lactam-middel (f.eks. et cephalosporin, carbapenem eller monobactam).

Anamnese med gulsot/nedsat leverfunktion på grund af amoxicillin/clavulansyre (se pkt. 4.8).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Før behandling med amoxicillin/clavulansyre påbegyndes, bør det omhyggeligt undersøges, om der tidligere har været overfølsomhedsreaktioner over for penicilliner, cephalosporiner eller andre beta-lactammidler (se pkt. 4.3 og 4.8).

Der er rapporteret om alvorlige og til tider dødelige overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktoide og svære kutane bivirkninger) hos patienter i penicillinbehandling. Overfølsomhedsreaktionerne kan også udvikle sig til Kounis syndrom, en alvorlig allergisk reaktion, der kan føre til myokardieinfarkt (se pkt. 4.8). Disse reaktioner er mere sandsynlige hos personer med penicillinoverfølsomhed i anamnesen og hos atopiske individer. Hvis der opstår en allergisk reaktion, skal behandling med amoxicillin/clavulansyre seponeres, og passende alternativ behandling iværksættes.

Hvis det påvises, at en infektion skyldes en eller flere organismer, der er følsomme for amoxicillin, bør det overvejes at skifte fra amoxicillin/clavulansyre til amoxicillin i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

Baxumil er ikke egnet til anvendelse, når der er en høj risiko for, at de formodede patogener er resistente over for beta-lactammidler, der ikke medieres af beta-lactamaser følsomme for hæmning af clavulansyre. Denne formulering må ikke anvendes til behandling af penicillinresistente *S. pneumoniae*.

Der kan forekomme kramper hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos patienter, der får høje doser (se pkt. 4.8).

Amoxicillin/clavulansyre bør undgås, hvis der er mistanke om infektiøs mononukleose, da forekomsten af et morbilliformt udslæt er blevet forbundet med denne sygdom efter anvendelse af amoxicillin.

Samtidig anvendelse af allopurinol under behandling med amoxicillin kan øge sandsynligheden for allergiske hudreaktioner.

Langvarig brug kan lejlighedsvis føre til overvækst af ikke-følsomme organismer.

Forekomsten af et feberagtigt generaliseret erytem associeret med pustel ved behandlingsstart kan være et symptom på akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.8). Denne reaktion kræver, at Baxumil seponeres, og kontraindicerer enhver efterfølgende administration af amoxicillin.

Amoxicillin/clavulansyre bør anvendes med forsigtighed til patienter med evidens for nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.8).

Leverhændelser er overvejende rapporteret hos mænd og ældre patienter, og kan være forbundet med langvarig behandling. Disse hændelser er meget sjældent rapporteret hos børn. I alle populationer opstår tegn og symptomer normalt under eller kort efter behandlingen, men i nogle tilfælde viser de sig først flere uger efter, at behandlingen er ophørt. Disse er normalt reversible. Leverhændelser kan være alvorlige, og i yderst sjældne tilfælde er der rapporteret om dødsfald. Disse er næsten altid forekommet hos patienter med alvorlig underliggende sygdom eller samtidig behandling med lægemidler, der vides at have potentiale for leverpåvirkning (se pkt. 4.8).

Der er rapporteret om antibiotika-associeret kolitis med næsten alle antibakterielle midler, herunder amoxicillin, hvilket kan variere i sværhedsgrad fra mild til livstruende (se pkt. 4.8). Derfor er det vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der får diarré under eller efter administration af enhver form for antibiotika. Hvis der opstår antibiotika-associeret kolitis, skal amoxicillin/clavulansyre straks seponeres, en læge skal konsulteres, og en passende behandling påbegyndes. Peristaltikhæmmende lægemidler er kontraindicerede i sådanne tilfælde.

Periodisk vurdering af organsystemets funktioner, herunder nyre-, lever- og hæmatopoietisk funktion, tilrådes under langvarig behandling.

Forlængelse af protrombintiden er rapporteret i sjældne tilfælde hos patienter, der får amoxicillin/clavulansyre. Der bør udføres passende overvågning, hvis antikoagulantia ordineres samtidig. Det kan være nødvendigt at justere dosis af orale antikoagulantia for at opretholde det ønskede niveau af antikoagulation (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hos patienter med nedsat nyrefunktion bør dosis justeres i henhold til graden af nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Hos patienter med nedsat urinproduktion er krystalluri (herunder akut nyreskade) blevet observeret meget sjældent, overvejende ved parenteral behandling. Under administration af høje doser amoxicillin tilrådes det at opretholde en tilstrækkelig væskeindtagelse og urinproduktion for at nedsætte muligheden for amoxicillinkrystalluri. Hos patienter med blærekatetere skal der regelmæssigt kontrolleres, at de er åbne (se pkt. 4.8 og 4.9).

Under behandling med amoxicillin bør der anvendes enzymatiske glucoseoxidasemetoder, når der testes for tilstedeværelse af glucose i urinen, da der kan forekomme falsk positive resultater med ikke-enzymatiske metoder.

Tilstedeværelsen af clavulansyre i Baxumil kan forårsage en uspecifik binding af IgG og albumin af erytrocytmembraner, og føre til en falsk positiv Coombs-test.

Der har været rapporter om positive testresultater ved brug af Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test hos patienter, der fik amoxicillin/clavulansyre, og som efterfølgende viste sig ikke at have Aspergillus-infektion. Der er rapporteret krydsreaktioner med polysakkarider og polyfuranoser, der ikke er *Aspergillus,* med Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test. Derfor bør positive testresultater hos patienter, der får amoxicillin/clavulansyre, fortolkes med forsigtighed og bekræftes ved andre diagnostiske metoder.

*Pædiatrisk population*

Lægemiddelinduceret enterokolitissyndrom (DIES) er primært blevet rapporteret hos børn, der fik amoxicillin/clavulanat (se pkt. 4.8). DIES er en allergisk reaktion, hvor det primære symptom er langvarig opkastning (1‑4 timer efter lægemiddeladministration), hvor allergiske hud- eller luftvejssymptomer ikke er til stede. Yderligere symptomer kan omfatte abdominalsmerter, diarré, hypotension eller leukocytose med neutrofili. Der har været svære tilfælde, herunder progression til shock. Hvis der opstår en allergisk reaktion, skal behandlingen med amoxicillin/clavulansyre seponeres, og passende alternativ behandling skal påbegyndes.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Orale antikoagulantia

Orale antikoagulantia og penicillinantibiotika er blevet brugt i vid udstrækning i praksis uden rapporter om interaktion. I litteraturen er der dog tilfælde af øget international normaliseret ratio hos patienter, der blev opretholdt på acenocoumarol eller warfarin og fik ordineret en amoxicillinkur. Hvis samtidig administration er nødvendig, skal protrombintiden eller den internationale normaliserede ratio overvåges nøje ved tilføjelse eller seponering af amoxicillin. Desuden kan det være nødvendigt at justere dosis af orale antikoagulantia (se pkt. 4.4 og 4.8).

Methotrexat

Penicilliner kan nedsætte udskillelsen af methotrexat og evt. føre til en stigning i toksiciteten.

Probenecid

Samtidig brug af probenecid anbefales ikke. Probenecid nedsætter den renale tubulære sekretion af amoxicillin. Samtidig brug af probenecid kan føre til forhøjede og forlængede niveauer af amoxicillin i blodet, men ikke af clavulansyre.

Mycophenolatmofetil

Hos patienter, der får mycophenolatmofetil, er der rapporteret om en reduktion i koncentrationen før dosering af den aktive metabolit mycophenolsyre (MPA) på ca. 50 % i dagene umiddelbart efter påbegyndelse af oral amoxicillin plus clavulansyre. Denne virkning havde en tendens til at aftage ved fortsat brug af amoxicillin plus clavulansyre og ophøre inden for få dage efter seponering. Ændringen i niveauet før dosering udgør muligvis ikke nøjagtigt ændringer i den samlede eksponering for MPA. Derfor bør en ændring i dosis af mycophenolatmofetil normalt ikke være nødvendig, hvis der ikke foreligger kliniske tegn på transplantatdysfunktion. Der bør dog udføres en nøje klinisk overvågning under indtagelse af kombinationen og kort efter antibiotikabehandling.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår drægtighed, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Begrænsede data om brugen af amoxicillin/clavulansyre under graviditeten hos mennesker indikerer ikke en øget risiko for medfødte misdannelser. I et enkelt studie med kvinder med præmatur ruptur af fosterhinden ved for tidlig fødsel blev det rapporteret, at profylaktisk behandling med amoxicillin/clavulansyre kan være forbundet med en øget risiko for nekrotiserende enterokolitis hos nyfødte. Brugen bør undgås under graviditet, medmindre lægen anser det for nødvendigt.

Amning

Begge stoffer udskilles i modermælken (clavulansyres virkning på det ammede spædbarn er ukendt). Derfor er diarré og svampeinfektion i slimhinderne muligt hos det ammede barn, så det kan være nødvendigt at afbryde amningen. Muligheden for sensibilisering bør tages i betragtning. Amoxicillin/clavulansyre må kun anvendes under amning, efter den ansvarlige læge har udført en vurdering af benefit/risk-forholdet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan dog forekomme bivirkninger (f.eks. allergiske reaktioner, svimmelhed, kramper), som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger er diarré, kvalme og opkastning.

Bivirkningerne fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring med amoxicillin/clavulansyre, opstillet i henhold til MedDRA systemorganklasse, er anført nedenfor.

Følgende terminologier er blevet anvendt til at klassificere forekomsten af bivirkninger.

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000)

Meget sjælden (<1/10 000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* | |
| Mukokutan kandidose | Almindelig |
| Overvækst af ikke-følsomme organismer | Ikke kendt |
| *Blod og lymfesystem* | |
| Reversibel leukopeni (herunder neutropeni) | Sjælden |
| Trombocytopeni | Sjælden |
| Reversibel agranulocytose | Ikke kendt |
| Hæmolytisk anæmi | Ikke kendt |
| Forlænget blødningstid og protrombintid1 | Ikke kendt |
| *Immunsystemet10* | |
| Angioneurotisk ødem | Ikke kendt |
| Anafylaksi | Ikke kendt |
| Serumsyge-lignende syndrom | Ikke kendt |
| Overfølsomhedsvaskulitis | Ikke kendt |
| *Nervesystemet* | |
| Svimmelhed | Ikke almindelig |
| Hovedpine | Ikke almindelig |
| Reversibel hyperaktivitet | Ikke kendt |
| Kramper2 | Ikke kendt |
| Aseptisk meningitis | Ikke kendt |
| *Hjerte* | |
| Kounis syndrom | Ikke kendt |
| *Mave-tarm-kanalen* | |
| Diarré | Meget almindelig |
| Kvalme3 | Almindelig |
| Opkastning | Almindelig |
| Fordøjelsesbesvær | Ikke almindelig |
| Antibiotika-associeret kolitis4 | Ikke kendt |
| Sort behåret tunge | Ikke kendt |
| Lægemiddelinduceret enterokolitissyndrom | Ikke kendt |
| Akut pankreatitis | Ikke kendt |
| *Lever og galdeveje* | |
| Stigninger i ASAT og/eller ALAT5 | Ikke almindelig |
| Hepatitis6 | Ikke kendt |
| Kolestatisk ikterus6 | Ikke kendt |
| Kolangitis | Ikke kendt |
| *Hud og subkutane væv7* | |
| hududslæt | Ikke almindelig |
| Pruritus | Ikke almindelig |
| Urticaria | Ikke almindelig |
| Erythema multiforme | Sjælden |
| Stevens-Johnsons syndrom | Ikke kendt |
| Toksisk epidermal nekrolyse | Ikke kendt |
| Bulløs og eksfoliativ dermatitis | Ikke kendt |
| Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)9 | Ikke kendt |
| Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) | Ikke kendt |
| Lineær IgA-sygdom | Ikke kendt |
| *Nyrer og urinveje* | |
| Interstitiel nefritis | Ikke kendt |
| Krystalluri (herunder akut nyreskade)8 | Ikke kendt |
| 1 Se pkt. 4.4.  2 Se pkt. 4.4.  3 Kvalme er hyppigere forbundet med højere orale doser. Hvis gastrointestinale reaktioner er tydelige, kan de reduceres ved at tage amoxicillin/clavulansyre sammen med et måltid.  4 Herunder pseudomembranøs kolitis og hæmoragisk kolitis (se pkt. 4.4)  5 En moderat stigning i ASAT og/eller ALAT er blevet observeret hos patienter behandlet med antibiotika fra beta-lactamklassen, men betydningen af disse fund er ukendt.  6 Disse hændelser er blevet observeret med andre penicilliner og cefalosporiner (se pkt. 4.4).  7 Hvis der opstår en reaktion af overfølsomhedsdermatitis, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.4).  8 Se pkt. 4.9  9 Se pkt. 4.4.  10 Se pkt. 4.3 og 4.4 | |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer og tegn på overdosering

Gastrointestinale symptomer og forstyrrelse af væske- og elektrolytbalancen kan være tydelige. Amoxicillinkrystalluri, der i nogle tilfælde fører til nyresvigt, er blevet observeret (se pkt. 4.4).

Kramper kan forekomme hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos patienter, der får høje doser.

Det er rapporteret, at amoxicillin er udfældet i blærekatetere, overvejende efter intravenøs administration af store doser. Der bør udføres regelmæssige kontroller af kateterets åbenhed (se pkt. 4.4).

Behandling af forgiftning

Gastrointestinale symptomer kan behandles symptomatisk med opmærksomhed på væske- og elektrolytbalancen.

Amoxicillin/clavulansyre kan fjernes fra kredsløbet ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kombinationer af penicilliner, inkl. beta-lactamase­hæmmere, ATC-kode: J01CR02.

Virkningsmekanisme

Amoxicillin er et semisyntetisk penicillin (beta-lactam-antibiotikum), der hæmmer et eller flere enzymer (ofte kaldet penicillinbindende proteiner, PBP'er) i biosyntesen af bakteriel peptidoglycan, som er en integreret strukturel komponent i bakteriecellevæggen. Hæmning af peptidoglycansyntesen fører til svækkelse af cellevæggen, hvilket normalt efterfølges af cellelyse og død.

Amoxicillin er følsom for nedbrydning af beta-lactamaser dannet af resistente bakterier, og derfor omfatter aktivitetsspektret af amoxicillin alene ikke organismer, der danner disse enzymer.

Clavulansyre er et beta-lactam, der er strukturelt beslægtet med penicilliner. Det inaktiverer nogle beta-lactamase-enzymer og forhindrer derved inaktivering af amoxicillin. Clavulansyre alene udøver ikke en klinisk nyttig antibakteriel virkning.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Tiden over den minimale hæmmende koncentration (T>MIC) anses for at være den vigtigste determinant for amoxicillins virkning.

Grænseværdier ved følsomhedstestning:

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) for amoxicillin/clavulansyre og er anført her: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Resistensprævalensen kan variere geografisk og med tiden for de enkelte arter, og lokal information om resistens er ønskværdig, særligt ved behandling af svære infektioner. Ekspertrådgivning bør søges efter behov, hvis den lokale resistensprævalens er således, at midlets anvendelighed er tvivlsom til i det mindste nogle typer infektioner.

|  |
| --- |
| Almindeligt følsomme arter |
| Aerobe grampositive mikroorganismer  *Enterococcus faecalis*  *Gardnerella vaginalis*  *Staphylococcus aureus* (methicillin-følsom)£  Koagulasenegativ stafylokokker (methicillin-følsom)  *Streptococcus agalactiae*  *Streptococcus pneumoniae*1  *Streptococcus pyogenes* og andre beta-hæmolytiske streptokokker  *Streptococcus viridans*-gruppen  Aerobe gramnegative mikroorganismer  *Capnocytophaga spp.*  *Eikenella corrodens*  *Haemophilus influenzae*2  *Moraxella catarrhalis*  *Pasteurella multocida*  Anaerobe mikroorganismer  *Bacteroides fragilis*  *Fusobacterium nucleatum*  *Prevotella spp.* |
| Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem |
| Aerobe grampositive mikroorganismer  *Enterococcus faecium*$  Aerobe gramnegative mikroorganismer  *Escherichia coli*  *Klebsiella oxytoca*  *Klebsiella pneumoniae*  *Proteus mirabilis*  *Proteus vulgaris* |
| Inherent resistente organismer |
| Aerobe gramnegative 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 følsomhed i fravær af erhvervet resistensmekanisme.  £ Alle methicillinresistente stafylokokker er resistente over for amoxicillin/clavulansyre.  1 *Streptococcus pneumoniae,* der er resistent over for penicillin, bør ikke behandles med denne formulering af amoxicillin/clavulansyre (se pkt. 4.2 og 4.4).  2 Stammer med nedsat følsomhed er blevet rapporteret i nogle lande i EU med en hyppighed på over 10 %. |

Resistens

De to vigtigste mekanismer for resistens over for amoxicillin/clavulansyre er:

* Inaktivering af de bakterielle beta-lactamaser, der ikke selv hæmmes af clavulansyre, herunder klasse B, C og D.
* Ændring af PBP'er, som reducerer det antibakterielle middels affinitet for målet.

Bakteriers impermeabilitet eller efflukspumpemekanismer kan forårsage eller bidrage til bakteriel resistens, især hos gramnegative bakterier.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Amoxicillin og clavulansyre dissocieres fuldstændigt i vandig opløsning ved fysiologisk pH. Begge komponenter absorberes hurtigt og godt ved oral administration. Absorptionen af amoxicillin/clavulansyre optimeres, når det tages ved starten af et måltid. Efter oral administration er amoxicillin og clavulansyre ca. 70 % biotilgængelige. Plasmaprofilerne for begge komponenter er sammenlignelige, og tiden til maksimal plasmakoncentration (Tmax) er i hvert tilfælde ca. en time.

De farmakokinetiske resultater for et studie, hvor amoxicillin/clavulansyre (875 mg/125 mg tabletter to gange dagligt) blev administreret i fastende tilstand til grupper af raske frivillige, er anført nedenfor.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Gennemsnitlige (± SD) farmakokinetiske parametre | | | | | |
| Aktivt/aktive stof(fer), der administreres, | Dosis (mg) | Cmax  (μg/ml) | Tmax \*  (t) | AUC (0-24t) (µg.t/ml) | T ½  (t) |
| Amoxicillin | | | | | |
| AMX/CA  875 mg/125 mg | 875 | 11,64  ± 2,78 | 1,50  (1,0‑2,5) | 53,52  ± 12,31 | 1,19  ± 0,21 |
| Clavulansyre | | | | | |
| AMX/CA  875 mg/125 mg | 125 | 2,18  ± 0,99 | 1,25  (1,0‑2,0) | 10,16  ± 3,04 | 0,96  ± 0,12 |
| AMX – amoxicillin, CA – clavulansyre  \* Median (interval) | | | | | |

Serumkoncentrationer af amoxicillin og clavulansyre opnået med amoxicillin/clavulansyre er sammenlignelige med dem, der opnås ved oral administration af ækvivalente doser af amoxicillin eller clavulansyre alene.

Fordeling

Ca. 25 % af total clavulansyre i plasma og 18 % af total amoxicillin i plasma er bundet til protein. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er ca. 0,3‑0,4 l/kg for amoxicillin og ca. 0,2 l/kg for clavulansyre.

Efter intravenøs administration er der fundet både amoxicillin og clavulansyre i galdeblære, abdominalvæv, hud, fedt, muskelvæv, synovial- og peritonealvæsker, galde og pus. Amoxicillin fordeles ikke tilstrækkeligt i cerebrospinalvæsken.

Fra dyreforsøg er der ingen evidens for signifikant vævsretention af lægemiddelderiveret materiale for nogen af komponenterne. Amoxicillin kan som de fleste penicilliner detekteres i modermælk. Spor af clavulansyre kan også påvises i modermælk (se pkt. 4.6).

Både amoxicillin og clavulansyre har vist sig at krydse placentabarrieren (se pkt. 4.6).

Biotransformation

Amoxicillin udskilles delvist i urinen som den inaktive penicillosyre i mængder svarende til op til 10 til 25 % af den oprindelige dosis. Clavulansyre gennemgår omfattende metabolisering hos mennesker og udskilles i urin og fæces og som kuldioxid i udåndingsluften.

Elimination

Den vigtigste eliminationsvej for amoxicillin er via nyrerne, mens den for clavulansyre finder sted via både en renal og ikke-renal mekanisme.

Amoxicillin/clavulansyre har en gennemsnitlig eliminationshalveringstid på ca. en time og en gennemsnitlig total clearance på ca. 25l/time hos raske forsøgspersoner. Ca. 60 til 70 % af amoxicillin og ca. 40 til 65 % af clavulansyre udskilles uomdannet i urinen i løbet af de første 6 timer efter administration af enkelte 250 mg/125 mg eller 500 mg/125 mg tabletter. Forskellige studier har vist, at urinudskillelsen er 50‑85 % for amoxicillin og mellem 27‑60 % for clavulansyre over en 24-timers periode. I tilfælde af clavulansyre udskilles den største mængde lægemiddel i løbet af de første 2 timer efter administration.

Samtidig brug af probenecid forsinker udskillelsen af amoxicillin, men forsinker ikke renal udskillelse af clavulansyre (se pkt. 4.5).

Alder

Eliminationshalveringstiden for amoxicillin er sammenlignelig for børn i alderen omkring 3 måneder til 2 år og ældre børn og voksne. For meget små børn (herunder for tidligt nyfødte) bør administrationsintervallet i den første leveuge ikke overstige to gange daglig administration på grund af den renale eliminationsvejs umodenhed. Da ældre patienter er mere tilbøjelige til at have nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved valg af dosis, og det kan være nyttigt at overvåge nyrefunktionen.

Køn

Efter oral administration af amoxicillin/clavulansyre til raske mænd og kvinder har køn ingen signifikant indflydelse på farmakokinetikken af hverken amoxicillin eller clavulansyre.

Nedsat nyrefunktion

Den totale serumclearance af amoxicillin/clavulansyre falder proportionalt med faldende nyrefunktion. Reduktionen i lægemiddelclearance er mere udtalt for amoxicillin end for clavulansyre, da en højere andel af amoxicillin udskilles *via* nyrerne. Doser ved nedsat nyrefunktion skal derfor forhindre unødig akkumulering af amoxicillin, samtidig med at der opretholdes tilstrækkelige niveauer af clavulansyre (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Patienter med nedsat leverfunktion skal doseres med forsigtighed, og leverfunktionen skal overvåges med regelmæssige intervaller.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet samt reproduktionstoksicitet.

Studier af toksicitet efter gentagne doser udført hos hunde med amoxicillin/clavulansyre viser ventrikelirritation og opkastning samt misfarvet tunge.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med amoxicillin/clavulansyre eller dets komponenter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne*

Cellulose, mikrokrystallinsk 105

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

*Tablet-filmovertræk*

Poly(vinylalkohol)

Titanidioxid (E171)

Talcum (E553b)

Macrogol 4000

Lecithin (soja) (E332)

Vand, renset

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/PVC/aluminiumsblister indeholdende 2, 4, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 100 eller 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70635

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. juli 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-