

16. august 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Klaximol, filmovertrukne tabletter**

1. **D.SP.NR.**

27649

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Klaximol

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Klaximol 500 mg/125 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder amoxicillintrihydrat svarende til 500 mg amoxicillin med kaliumclavulanat svarende til 125 mg clavulansyre.

Klaximol 875 mg/125 mg filmovertrukne tabletter

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.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Klaximol 500 mg/125 mg tabletter er hvide, ovale filmovertrukne tabletter med ”A” påtrykt på den ene side og ”64” på den anden.

Klaximol 875 mg/125 mg tabletter er hvide, kapselformede filmovertrukne tabletter med ”A” påtrykt på den ene side og med en delekærv mellem ”6” og ”5” på den anden.

Delekærven er kun til at gøre det lettere at dele tabletten og dermed lettere at synke og ikke til at dele i lige store doser.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

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

* Akut bakteriel sinuitis (ved tydelig indikation)
* Akut otitis media
* Akut forværring af kronisk bronchitis (ved tydelig indikation)
* Samfundserhvervet pneumoni
* Cystitis
* Pyelonefritis
* Infektioner i hud og blødvæv især cellulitis, dyrebid, alvorlig tandbyld med spredende cellulitis.
* Infektioner i knogler og led, især osteomyelitis.

Man bør være opmærksom på den officielle vejledning om passende brug af antibakterielle stoffer.

* 1. **Dosering og administration**

Doser udtrykkes i det følgende som indholdet af amoxicillin/clavulansyre, undtagen hvor doser angives for en enkelt komponent.

Ved fastsættelse af den dosis Klaximol, som vælges til behandling af en specifik infektion, bør der tages hensyn til følgende:

* De forventede patogener og deres sandsynlige følsomhed overfor antibakterielle stoffer (se pkt. 4.4)
* Alvorligheden af og stedet for infektionen
* Patientens alder, vægt og nyrefunktion som angivet nedenfor.

Brug af andre formuleringer af amoxicillin/clavulansyre (f.eks. dem, som giver en højere dosis amoxicillin og/eller et andet forhold mellem amoxicillin og clavulansyre) bør overvejes efter behov (se pkt. 4.4 og 5.1).

**500 mg/125 mg tabletter:**

Til voksne og børn ≥ 40 kg giver denne formulering af Klaximol en samlet døgndosis på 1500 mg amoxicillin/375 mg clavulansyre, når der administreres som anbefalet nedenfor. For børn <40 kg giver denne formulering af Klaximol en maksimal daglig dosis på 2400 mg amoxicillin/600 mg clavulansyre, når der administreres som anbefalet nedenfor. Hvis en højere dosis amoxicillin er påkrævet, anbefales det at vælge en anden formulering af Klaximol for at undgå administration af unødvendigt høje dagsdoser af clavulansyre (se pkt. 4.4 og 5.1).

**875 mg/125 mg tabletter:**

Til voksne og børn ≥ 40 kg giver denne formulering af Klaximol en samlet døgndosis på 1750 mg amoxicillin/250 mg clavulansyre med dosering to gange daglig og 2625 mg amoxicillin/375 mg clavulansyre med dosering 3 gange daglig, når der administreres som anbefalet nedenfor. For børn <40 kg giver denne formulering af Klaximol en maksimal daglig dosis på 1000-2800 mg amoxicillin/143-400 mg clavulansyre, når der administreres som anbefalet nedenfor. Hvis en højere dosis amoxicillin er påkrævet, anbefales det at vælge en anden formulering af Klaximol for at undgå administration af unødvendigt høje dagsdoser af clavulansyre (se pkt. 4.4 og 5.1).

Behandlingsvarigheden bør fastlægges i henhold til patientens respons. Nogle infektioner (f.eks. osteomyelitis) kræver en længere behandlingsperiode. Behandlingsvarigheden bør sædvanligvis ikke overskride 14 dage uden ny vurdering (se pkt. 4.4 for forlænget behandling).

**500 mg/125 mg tabletter:**

Voksne og unge ≥ 40 kg

500 mg/125 mg tre gange daglig.

Børn < 40 kg

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

Der foreligger ingen kliniske data for formuleringer af Klaximol i forholdet 4:1 til børn under 2 år i doser på over 40 mg/10 mg/kg/dag.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjusteringer er baseret på det maksimalt anbefalede niveau for amoxicillin.

Dosisreduktion er ikke nødvendig hos patienter med en kreatininclearance (CrCl) på mere end 30 ml/min.

Voksne og unge ≥40 kg

|  |  |
| --- | --- |
| CrCl: 10-30 ml/min | 500 mg/125 mg, to gange daglig |
| CrCl < 10 ml /min | 500 mg/125 mg, én gang daglig |
| Hæmodialyse | 500 mg/125 mg hver 24. time, plus 500 mg/125 mg under dialyse, og gentaget ved dialyseafslutning (da koncentrationerne af både amoxicillin og clavulansyre formindskes under dialyse). |

Børn < 40 kg

|  |  |
| --- | --- |
| CrCl: 10-30 ml/min | 15 mg/3,75 mg/kg to gange daglig (maksimalt 500 mg/125 mg to gange daglig) |
| CrCl < 10 ml /min | 15 mg/3,75 mg/kg én gang daglig (maksimalt 500 mg/125 mg) |
| Hæmodialyse | 15 mg/3,75 mg/kg pr. dag én gang daglig.  Før hæmodialyse 15 mg/3,75 mg/kg. For at opretholde plasmaniveauet for lægemidlet, bør man give endnu en dosis 15 mg/3,75 mg/kg efter endt hæmodialyse. |

**875 mg/125 mg tabletter:**

Voksne og unge ≥ 40 kg

Anbefalede doser:

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

Børn < 40 kg

Anbefalede doser:

* 25mg/3,6 mg/kg/dag til 45 mg/6,4 mg/kg/dag givet som to doser.
* Op til 70 mg/10 mg/kg/dag givet som to doser kan overvejes til visse infektioner (såsom otitis media, sinuitis og infektioner i nedre luftveje).

Der er ingen tilgængelige kliniske data for amoxicillin/clavulansyre i forholdet 7:1 vedrørende doser højere end 45 mg/6,4 mg/kg/dag til børn under 2 år.

Der er ingen kliniske data for amoxicillin/clavulansyre i forholdet 7:1 til patienter under 2 måneder. Der er derfor ingen dosisrekommandationer til denne aldersgruppe.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat nyrefunktion

Dosisreduktion er ikke nødvendig hos patienter med en CrCl på mere end 30 ml/min.

Hos patienter med CrCl på mindre end 30 ml/min anbefales brugen af formuleringer med amoxicillin/clavulansyre i forholdet 7:1 ikke, eftersom der ikke er tilgængelige rekommandationer til dosisjustering.

Nedsat leverfunktion

Forsigtig dosering. Leverfunktionen monitoreres regelmæssigt (se pkt. 4.3 og 4.4).

Administrationsmåde

Klaximol er til oral brug.

Gives i starten af et måltid for at nedsætte risikoen for gastrointestinal intolerance og for at optimere absorptionen af amoxicillin/clavulansyre.

* 1. **Kontraindikationer**
* Overfølsomhed over for de aktive stoffer, penicilliner eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
* Patienter med tidligere, alvorlig akut overfølsomhedsreaktion (f.eks. anafylaksi) over for andre betalaktamaser (f.eks. et cefalosporin, carbapenem eller monobaktam).
* Patienter, der tidligere har haft gulsot/nedsat leverfunktion i forbindelse med indtagelse af amoxicillin/clavulansyre (se pkt. 4.8).
  1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Inden behandling med amoxicillin/clavulansyre påbegyndes, skal patienten omhyggeligt udspørges om tidligere overfølsomhedsreaktioner over for penicilliner, cefalosporiner eller andre betalaktamantibiotika (se pkt. 4.3 og 4.8).

Alvorlige, til tider dødelige, overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktoide reaktioner og svære kutane bivirkninger), er rapporteret hos patienter i penicillinbehandling. Overfølsomhedsreaktioner kan også udvikle sig til Kounis-syndrom, en alvorlig allergisk reaktion, der kan føre til myokardieinfarkt (se pkt. 4.8). Disse reaktioner forekommer oftest hos patienter med tidligere overfølsomhed over for penicillin og hos atopiske patienter. Hvis en allergisk reaktion optræder, skal behandling med amoxicillin/clavulansyre omgående seponeres og erstattes af en anden relevant behandling.

Lægemiddelfremkaldt enterokolitis-syndrom (DIES) er primært blevet rapporteret hos børn, der får amoxicillin/clavulansyre (se pkt. 4.8). DIES er en allergisk reaktion med det førende symptom langvarig opkastning (1-4 timer efter lægemiddel administration) i fravær af allergiske hud- eller luftvejssymptomer. Yderligere symptomer kan omfatte mavesmerter, diarré, hypotension eller leukocytose med neutrofili. Der har været alvorlige tilfælde, herunder progression til shock.

Hvis en infektion viser sig at skyldes en amoxicillinfølsom mikroorganisme, bør man overveje at skifte fra behandling med amoxicillin/clavulansyre til en amoxicillinbehandling i overensstemmelse med de officielle retningslinjer.

Denne Klaximol formulering er ikke velegnet, når der er høj risiko for, at de formodede patogener har nedsat følsomhed eller er resistente over for betalaktamaser, hvor den nedsatte følsomhed eller resistens ikke skyldes betalaktamaser, som er følsomme for hæmning af clavulansyre. Denne formulering bør ikke anvendes til behandling af penicillinresistente *S. pneumoniae*.

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

Behandling med amoxicillin/clavulansyre bør undgås ved mistanke om infektiøs mononukleose, da et morbiliformt udslæt er blevet forbundet med denne tilstand efter brug af amoxicillin.

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

Længerevarende brug kan til tider resultere i overvækst af ikke-følsomme bakterier.

Hvis der i begyndelsen af behandlingen opstår et febrilt generaliseret erytem i forbindelse med pustula kan det være symptomer på akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.8). Denne reaktion kræver, at Klaximol seponeres og kontraindicerer enhver samtidig administration af amoxicillin.

Amoxicillin/clavulansyre bør anvendes med forsigtighed til patienter med tegn på nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Symptomer fra leveren er hovedsaligt rapporteret hos mænd og ældre patienter i forbindelse med langvarig behandling. Disse bivirkninger er meget sjældent rapporteret hos børn. I alle befolkningsgrupper viser symptomer og tegn sig typisk under behandlingen eller kort tid efter, men i enkelte tilfælde kan der gå op til flere uger efter at behandlingen er afsluttet. Disse symptomer er sædvanligvis reversible. Bivirkninger fra leveren kan være alvorlige og i meget sjældne tilfælde har der været rapporteret dødsfald. Disse er næsten altid sket hos patienter med alvorlig bagvedliggende sygdom eller ved samtidig indtagelse af anden medicin, der er kendt for at påvirke leveren (se pkt. 4.8).

Antibiotikaassocieret colitis er rapporteret for næsten alle antibakterielle præparater og kan forekomme i varierende sværhedsgrad fra mild til livstruende (se pkt. 4.8). Det er derfor vigtigt at tage denne diagnose i betragtning hos patienter, der får diaré under eller efter antibiotikabehandling. Hvis der opstår antibiotikaassocieret colitis, skal behandlingen med amoxicillin/clavulansyre seponeres med det samme, og en læge skal konsulteres og passende behandling skal opstartes. Peristaltikhæmmende lægemidler er kontraindiceret i denne situation

Ved langvarig behandling tilrådes regelmæssig kontrol af patientens vitale organer, inklusive nyre-, lever- og hæmatopoietiske funktioner.

Forlænget protrombintid er i sjældne tilfælde rapporteret hos patienter i behandling med amoxicillin/clavulansyre. Ved samtidig behandling med antikoagulantia bør passende monitorering foretages. Dosisjustering af orale antikoagulantia kan være nødvendig for at opretholde det ønskede antikoagulansniveau (se pkt. 4.5 og 4.8).

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

Krystaluri (herunder akut nyreskade) kan ses i meget sjældne tilfælde hos patienter med nedsat urinudskillelse, især ved parenteral administration. Ved administration af høje doser amoxicillin anbefales det at opretholde tilstrækkeligt væskeindtag og urinudskillelse for at nedsætte risikoen for udkrystallisering af amoxicillin. Hos patienter med blærekateter bør katetrets funktion kontrolleres regelmæssigt (se pkt. 4.8 og 4.9).

Det anbefales altid at anvende en enzymatisk glucose-oxidasetest til at undersøge tilstedeværelsen af glucose i urinen hos patienter i behandling med amoxicillin. Ikke-enzymatiske tests giver ofte falsk positive resultater.

Tilstedeværelsen af clavulansyre i Klaximol kan forårsage en uspecifik binding af IgG og albumin i røde cellemembraner, hvilket kan resultere i en falsk positiv Coombs test.

Der har været rapporteret positive testresultater ved brug af Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test hos patienter i behandling med amoxicillin/clavulansyre, som efterfølgende blev fundet at være uden *Aspergillus*infektion. Krydsreaktioner med non-*Aspergillus* polysakkarider og polyfuranoser med Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test er rapporteret. Derfor bør positive testresultater hos patienter i behandling med amoxicillin/clavulansyre fortolkes med forsigtighed og bekræftes med andre diagnostiske metoder.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Orale antikoagulantia

Orale antikoagulantia og penicilliner har været brugt i stort omfang i praksis uden rapportering af interaktioner. Litteraturen viser dog tilfælde af forhøjet INR (International Normalized Ratio) hos patienter i behandling med acenocoumarol eller warfarin og amoxicillin. Hvis samtidig indgift er nødvendig, bør protrombintiden eller INR nøje monitoreres, når amoxicillinbehandling initieres eller seponeres. Derudover kan det blive nødvendigt at regulere dosis af antikoagulantia (se pkt. 4.4 og 4.8).

Methotrexat

Penicilliner kan nedsætte udskillelsen af methotrexat og derved potentielt øge toksiciteten.

Probenecid

Samtidig brug af probenecid kan ikke anbefales. Probenecid nedsætter den renale tubulære udskillelse af amoxicillin. Samtidig brug af probenecid kan føre til forhøjede og længerevarende serumkoncentrationer af amoxicillin, men ikke af clavulansyre.

Mycophenolatmofetil

Der er rapporteret reduktioner i prædosiskoncentrationer (via) mycophenolsyre (MPA) på ca. 50 % hos modtagere af nyretransplantat i de dage, som følger umiddelbart efter begyndelse med Klaximol. Denne virkning tenderer mod at formindskes ved fortsat brug af Recuta og at holde op i løbet af få dage efter seponering. Ændringen i niveau af prædosis repræsenterer måske ikke nøjagtigt ændringer i total MPS eksponering. En ændring i dosis af mycophenolatmofetil bør derfor normalt ikke være nødvendig ved fravær af klinisk evidens for dysfunktion af transplantatet. Tæt klinisk monitorering bør dog finde sted under kombinationsbehandlingen og kort efter antibiotikabehandling.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på drægtighed, embryonets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Data for anvendelse af amoxicillin/clavulansyre hos et begrænset antal gravide kvinder indikerer ingen forhøjet risiko for medfødte misdannelser. I en enkelt undersøgelse omfattende kvinder med for tidlig perforering af fosterhinden er profylaktisk behandling med amoxicillin-clavulansyre blevet forbundet med øget risiko for nekrotiserende enterocolitis hos neonatale. Amoxicillin/clavulansyre bør undgås under graviditet medmindre lægen vurderer, at behandling er nødvendig.

Amning

Begge aktive stoffer passerer over i modermælken (clavulansyres virkning på det ammede barn kendes ikke). Diarré og svampeinfektioner i slimhinderne hos det ammede barn kan ske som konsekvens heraf, og det kan medføre, at amningen må stoppes. Amoxicillin/clavulansyre bør kun anvendes under amning efter en forudgående benefit/risk-vurdering af læge.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Bivirkninger (f.eks. allergiske reaktioner, svimmelhed, kramper), som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner kan dog forekomme (se pkt. 4.8).

* 1. **Bivirkninger**

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

Bivirkninger der stammer fra kliniske studier og overvågning af marked efter markedsføring af Klaximol er organklassificeret i henhold til MedDRA og nævnt nedenfor.

De følgende frekvenser bruges til at angive forekomsten af bivirkninger.

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1000)

Meget sjælden (<1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke fastslås ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* | |
| Candidiasis på hud og slimhinder | Almindelig |
| Overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer | Ikke kendt |
| *Blod og lymfesystem* | |
| Reversibel leukopeni (inklusive neutropeni) | Sjælden |
| Trombocytopeni | Sjælden |
| Reversibel agranulocytose | Ikke kendt |
| Hæmolytisk anæmi | Ikke kendt |
| Forlænget blødningstid og protrombintid1 | Ikke kendt |
| *Hjertet* | |
| Kounis-syndrom11 | Ikke kendt |
| *Immunsystemet10* | |
| Angioneurotisk ødem | Ikke kendt |
| Anafylaktisk reaktion | Ikke kendt |
| Serumsygdomlignende syndrom | Ikke kendt |
| Overfølsomhedsvaskulitis | Ikke kendt |
| *Nervesystemet* | |
| Svimmelhed | Ikke almindelig |
| Hovedpine | Ikke almindelig |
| Reversibel hyperaktivitet | Ikke kendt |
| Kramper2 | Ikke kendt |
| Aseptisk meningitis | Ikke kendt |
| *Mave-tarm-kanalen* | |
| Diarré | Meget almindelig |
| Kvalme3 | Almindelig |
| Opkastning | Almindelig |
| Fordøjelsesbesvær | Ikke almindelig |
| Antibiotikaassocieret colitis4 | Ikke kendt |
| Sort behåret tunge | Ikke kendt |
| Lægemiddelfremkaldt enterokolitis syndrom12 | Ikke kendt |
| Akut pankreatitis | Ikke kendt |
| *Lever og galdeveje* | |
| Øgning i ASAT og/eller ALAT5 | Ikke almindelig |
| Hepatitis6 | Ikke kendt |
| Kolestatisk gulsot6 | Ikke kendt |
| Kolangitis | Ikke kendt |
| *Hud og subkutane væv*7 | |
| Hududslæt | Ikke almindelig |
| Pruritus | Ikke almindelig |
| Urticaria | Ikke almindelig |
| Erythema multiforme | Sjælden |
| Stevens-Johnsons syndrom | Ikke kendt |
| Toksisk epidermal nekrolyse | Ikke kendt |
| Bulløs eksfoliativ dermatitis | Ikke kendt |
| Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)9 | Ikke kendt |
| Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) | Ikke kendt |
| Lineær IgA-sygdom | Ikke kendt |
| *Nyrer og urinveje* | |
| Interstitiel nephritis | Ikke kendt |
| Krystaluri8 (herunder akut nyreskade) | Ikke kendt |
| 1 Se pkt. 4.4  2 Se pkt. 4.4  3 Kvalme ses oftest ved høje orale doseringer. Hvis der opleves gener i mave- tarmkanalen, kan de muligvis reduceres ved at tage Klaximol i starten af et måltid.  4 Inklusive pseudomembranøs colitis og hæmoragisk colitis (se pkt. 4.4)  5 En moderat øgning i ASAT og/eller ALAT er konstateret hos patienter behandlet med betalaktamantibiotika. Betydningen heraf er ikke klarlagt.  6 Disse bivirkninger er observeret med andre penicilliner og cefalosporiner. (se pkt. 4.4)  7 Såfremt der optræder dermatologiske overfølsomhedsreaktioner, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.4).  8 Se pkt. 4.4 og 4.9  9 Se pkt. 4.4  10 Se pkt. 4.3 og 4.4  11 Se pkt. 4.4  12 Se pkt. 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

* 1. **Overdosering**

**Symptomer og tegn på overdosering**

Gastrointestinale symptomer og forstyrrelser i væske og elektrolytbalancen kan forekomme. Amoxicillinkrystaluri er blevet rapporteret, i visse tilfælde med nyresvigt som følge (se pkt. 4.4).

Kramper kan forekomme hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos patienter, der får en høj dosering.

Udfældning af amoxicillin i blærekateter er rapporteret, fortrinsvis efter i.v. administration i høje doser. Katetret bør derfor undersøges regelmæssigt (se pkt. 4.4).

**Behandling ved forgiftning**

Gastrointestinale symptomer skal behandles symptomatisk med opmærksomhed rettet mod elektrolytbalancen.

Amoxicillin/clavulansyre kan fjernes fra kredsløbet ved hæmodialyse.

* 1. **Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
   1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, betalaktam antibiotika. ATC-kode: J 01 CR 02.

Virkemåde

Amoxicillin er et semisyntetisk penicillin (betalaktamantibiotikum), der hæmmer et eller flere af de enzymer (ofte betegnet som penicillinbindende proteiner - PBP) i den biosyntetiske stofskiftevej for peptidoglycan, som er en strukturel bestanddel af bakteriens cellevæg. Hæmning af bakteriens peptidoglycansyntese medfører en svækkelse af cellevæggen, som normalt efterfølges af cellelyse og bakteriedød.

Amoxicillin kan nedbrydes af betalaktamaser, der er produceret af resistente bakterier, og aktivitetsspektret for amoxicillin alene omfatter derfor ikke de organismer, som producerer disse enzymer.

Clavulansyre er et betalaktam, der strukturelt ligner penicillinernes. Det inaktiverer nogle betalaktamaser og forhindrer derved inaktivering af amoxicillin. Clavulansyre alene har ingen klinisk relevant antibakteriel effekt.

PK/PD forhold

Den tid, hvor serumkoncentrationen er over MIC (minimum inhibition concentration) (T>MIC), anses for at være den mest afgørende faktor for virkningen af amoxicillin.

Resistensmekanismer

De to væsentligste resistensmekanismer for amoxicillin/clavulansyre er:

* Inaktivering af de bakterielle betalaktamaser, som ikke selv inaktiveres af clavulansyre inklusive klasse B, C og D
* Ændring af PBP, som reducerer det antibakterielle stofs affinitet til angrebspunktet

Impermeabilitet af bakteriens væg eller effluxpumpemekanismer kan forårsage eller medvirke til resistens, især hos gramnegative bakterier.

Grænseværdier

MIC-grænseværdierne for amoxicillin/clavulansyre er dem som er angivet i ” The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)”.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Organismer** | **Grænseværdier for følsomhed (µg/ml)1** | | |
|  | **Følsom** | **Intermediær** | **Resistent** |
| *Haemophilus influenzae1* | ≤1 | - | >1 |
| *Moraxella catarrhalis1* | ≤1 | - | >1 |
| *Staphylococcus aureus2* | ≤2 | - | >2 |
| *Koagulase-negative stapfylokokker2* | ≤ 0,25 |  | >0,25 |
| *Enterococcus1* | ≤4 | 8 | >8 |
| *Streptococcus A, B, C, G5* | ≤ 0,25 | - | >0,25 |
| *Streptococcus pneumoniae*3 | ≤ 0,5 | 1-2 | > 2 |
| *Enterobacteriaceae 1,4* | - | - | > 8 |
| *Gram-negative anaerober* | ≤4 | 8 | >8 |
| *Gram-positive anaerober* | ≤4 | 8 | >8 |
| Non- artsrelaterede grænseværdier1 | ≤2 | 4-8 | >8 |
| 1 De angivne værdier er for amoxicillinkoncentrationer. Til brug for følsomhedstest er koncentrationen af clavulansyre sat til 2 mg/l.  2 De angivne værdier er oxacillinkoncentrationer.  3 Grænseværdierne i tabellen er baseret på ampicillin grænseværdier.  4 Den resistente grænseværdi på R>8 mg/l sikrer at alle isolater, der er resistente, også fremgår som resistente.  5 Grænseværdierne angivet i tabellen er baseret på benzylpenicillins grænseværdier. | | | |

Hos visse arter kan forekomsten af resistens variere geografisk og over tid, og det tilrådes at indhente information om resistens lokalt, især ved behandling af alvorlige infektioner. Alt efter behov bør en specialist konsulteres, hvis den lokale forekomst af resistens er således, at præparatets anvendelighed er problematisk ved mindst nogle typer infektion.

|  |
| --- |
| Generelt modtagelige stammer |
| Aerobe grampositive mikroorganismer  *Enterococcus faecali*  *Gardnerella vaginalis*  *Staphylococcus aureus* (methicillinfølsomme) £  Koagulasenegative staphylokokker (methicillinfølsomme)  *Streptococcus agalactiae*  *Streptococcus pneumoniae1*  *Streptococcus pyogenes og andre beta-hæmolytiske streptokokker*  *Streptococcus viridans* gruppe  Aerobe gramnegative mikroorganismer  *Capnocytophaga* spp  *Ekíkenella corrodens*  *Haemophilus influenzae1*  *Moraxella catarrhalis1*  *Pasteurella multocida*  Anaerobe mikroorganismer  *Bacteroides fragilis*  *Fusobacterium nucleatum*  *Prevotella* spp*.* |
| Andre arter for hvilke resistens kan være et problem |
| Aerobe grampositive mikroorganismer  *Enterococcus faecium* $  Aerobe gramnegative mikroorganismer  *Escherichia coli*  *Klebsiella oxytoca*  *Klebsiella pneumoniae*  *Proteus mirabilis*  *Proteus vulgaris* |
| Arveligt resistente organismer |
| Aerobe gramnegative mikroorganismer  *Acinetobacter* sp.  *Citrobacter freundii*  *Enterobacter* sp.  *Legionella pneumophila*  *Morganella moganii*  *Providencia* spp*.*  *Pseudomonas* sp.  *Serratia* sp.  *Stenotrophomonas maltophilia*  Andre mikroorganismer  *Chlamydophila pneumaniae*  *Chlamydophila psittaci*  *Coxiella burnetti*  *Mycoplasma pneumoniae* |
| $ Naturlig intermediær følsomhed på grund af manglende resistensmekanisme.  £ Alle methicillinresistente stafylokokker er resistente overfor amoxicillin/clavulansyre  1 *Streptococcus pneumoniae,* som er fuldt følsom over for penicillin, kan behandles med denne formulering af amoxicillin/clavulansyre. Mikroorganismer der udviser selv det mindste tegn på nedsat følsomhed overfor penicillin, bør ikke behandles med denne formulering (se pkt. 4.2 og 4.4)  2 Stammer med nedsat følsomhed er rapporteret i nogle lande i EU med en frekvens højere end 10 % |

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Amoxicillin og clavulansyre er fuldt dissocierede i vandig opløsning ved fysiologisk pH. Begge absorberes hurtigt og fuldstændigt efter oral indgift. Absorptionen af amoxicillin/clavulansyre er størst ved indgift i starten af et måltid. Efter oral administration har amoxicillin og clavulansyre en biotilgængelighed på ca. 70 %. De to stoffers plasmaprofiler er ens, og tiden før maksimal plasmakoncentration (Tmax) er ca. 1 time for begge.

Nedenfor vises farmakokinetiske resultaterne af en undersøgelse af raske, fastende frivillige forsøgspersoner i behandling med amoxicillin/clavulansyre (500 mg/125 mg tabletter 3 gange daglig).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Farmakokinetiske gennemsnitsparametre (± SD) | | | | | |
| Aktive stof(fer) administreret | Dosis (mg) | Cmax (µl/ml) | Tmax \*(timer) | AUC(0-24t) (µg.h/ml) | T ½ (timer) |
| Amoxicillin | | | | | |
| AMX/CA  500 mg/125 mg | 500 | 7,19± 2,26 | 1,5(1,0-2,5) | 53,5±8,87 | 1,15± 0,20 |
| Clavulansyre | | | | | |
| 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 – amoxicillin, CA – clavulansyre  \* Median (interval) | | | | | |

De farmakokinetiske resultater af et forsøg i hvilket amoxicillin/clavulansyre (875 mg/125 mg givet to gange daglig) blev administreret hos fastende grupper af raske frivillige vises nedenfor.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Farmakokinetiske gennemsnitsparametre (± SD) | | | | | |
| Aktive stof(fer) administreret | Dosis (mg) | Cmax (µl/ml) | Tmax \*(timer) | AUC(0-24t) (µg.h/ml) | T ½ (timer) |
| Amoxicillin | | | | | |
| AMX/CA  875 mg/125 mg | 875 | 11,64± 2,78 | 1,5(1,0-2,5) | 53,52±12,31 | 1,19± 0,21 |
| 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) | | | | | |

De serumkoncentrationer af amoxicillin og clavulansyre, der opnås med amoxicillin/ clavulansyre, svarer til dem, der opnås ved oral administration af ækvivalente doser med amoxicillin og clavulansyre alene.

Fordeling

Ca. 25% af den totale plasma-clavulansyre og 18% af den total plasma-amoxicillin er proteinbundet. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er ca. 0,3-0,4 l/kg for amoxicillin og ca. 0,2 l/kg for clavulansyre.

Efter intravenøs indgift er både amoxicillin og clavulansyre målt i galdeblære, abdominalvæv, hud, fedt, muskelvæv, synovial- og periotenealvæske, galde og pus. Amoxicillin fordeles ikke i tilstrækkelig grad i cerebrospinalvæsken.

Dyrestudier viser ingen tegn på signifikant vævsretention af nedbrydningsprodukter for nogen af stofferne. Amoxicillin udskilles i modermælk ligesom de fleste andre penicilliner. Clavulansyre kan også spores i modermælk (se pkt. 4.6).

Undersøgelser har vist, at både amoxicillin og clavulansyre passerer placentabarrieren (se pkt. 4.6).

Biotransformation

Amoxicillin udskilles delvis i urinen som den inaktive penicilloinsyre i mængder, der er ækvivalent med op til 10-25 % af initialdosis. Clavulansyre metaboliseres ekstensivt hos mennesker og elimineres i urin og fæces og som kuldioxid med udåndingsluften.

Elimination

Amoxicillin udskilles hovedsagelig via nyrerne, hvorimod clavulansyre udskilles såvel via renale som ikke-renale mekanismer.

Amoxicillin/clavulansyre har en gennemsnitlig halveringstid på ca. en time og en gennemsnitlig nedbrydningshastighed på ca. 25 l/time hos raske personer. Ca. 60-70 % af amoxicillin og omkring 40-65 % af clavulansyre udskilles uomdannet i urinen inden for de første 6 timer efter indgift af en enkelt Klaximol 250 mg/125 mg eller 500 mg/125 mg tablet. Forskellige studier har vist en urinudskillelse af amoxicillin på 50-85 % og mellem 27-60 % af clavulansyre over en 24-timers periode. For clavulansyres vedkommende udskilles den største mængde i løbet af de første 2 timer efter indgift.

Samtidig brug af probenecid hæmmer den renale udskillelse af amoxicillin, men ikke af clavulansyre (se pkt. 4.5).

Alder

Eliminationshalveringstiden af amoxicillin er den samme hos børn fra ca. 3 mdr. til 2 år og hos ældre børn og voksne. For meget små børn (inkl. for tidligt fødte) i den første leveuge må doseringsintervallet ikke overstige 2 gange daglig pga. umodenhed af den renale udskillelsesvej.

Da det er overvejende sandsynligt, at ældre mennesker har nedsat nyrefunktion, bør dette tages i betragtning ved valg af dosis, ligesom det kan være nyttigt at monitorere patientens nyrefunktion.

Køn

Oral indgift af amoxicillin/clavulansyre hos raske mænd og kvinder viser, at der ikke er signifikant forskel på de farmakokinetiske egenskaber for hverken amoxicillin eller clavulansyre hos de to køn.

Nedsat nyrefunktion

Den totale clearance af amoxicillin/clavulansyre fra serum er proportionel med den nedsatte nyrefunktion. Nedsættelse af clearance er mere udtalt for amoxicillin end for clavulansyre, fordi en større mængde amoxicillin udskilles via nyrerne. Hos patienter med nedsat nyrefunktion skal dosis derfor justeres for at undgå akkumulation af amoxicillin og stadig opretholde et tilstrækkeligt clavulansyreniveau (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Der bør udvises forsigtighed ved dosering til patienter med nedsat leverfunktion, ligesom leverfunktionen bør monitoreres ved jævne mellemrum.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Ikke-kliniske data baseret på studier inden for sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet viser ingen specielle risici for mennesker.

Studier af dosistoksicitet hos hunde ved gentagne doser af amoxicillin/clavulansyre viser gastrisk irritation og opkastninger samt misfarvet tunge.

Der er ikke udført carcinogenetiske studier med amoxicillin/clavulansyre eller dets hjælpestoffer.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
   1. **Hjælpestoffer**

**Tabletkærne:**

Mikrokrystallinsk cellulose

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Natriumstivelsesglycoloat (Type A)

**Filmovertræk:**

Hypromellose

Macrogol 400

Titandioxid (E171)

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

2 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

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

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tabletterne er pakket i Alu/Alu (polyamid/aluminium/PVC- aluminiumfolie) blisterpakninger i et papkarton.

Klaximol tabletter findes i pakninger med 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 25, 30, 35, 40, 50, 100 og 500 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Aristo Pharma GmbH

Wallenroder Strasse 8-10

13435 Berlin

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg/125 mg: 48187

875 mg/125 mg: 48188

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. juli 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. august 2023