

 6. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Xilmac, pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

32088

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xilmac

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder amoxicillinnatrium svarende til 1000 mg amoxicillin og kaliumclavulanat svarende til 200 mg clavulansyre.

Hjælpestoffer med kendt virkning

Natrium og kalium.

Hvert hætteglas indeholder 63 mg (2,7 mmol) natrium og 39 mg (1,0 mmol) kalium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvidt eller næsten hvidt sterilt pulver til rekonstitution som intravenøs injektion eller infusion.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

* Alvorlige infektioner i øre, næse og hals (f.eks. mastoiditis, peritonsillære infektioner og sinusitis, når disse er ledsaget af alvorlige systemiske tegn og symptomer)
* Akut forværret kronisk bronkitis (tilstrækkeligt diagnosticeret)
* Samfundserhvervet pneumoni
* Cystitis
* Pyelonefritis
* Infektioner i hud og blødvæv især cellulitis, dyrebid, alvorlige dentale abscesser med spredende cellulitis
* Infektioner i knogler og led især osteomyelitis
* Intraabdominale infektioner
* Genitale infektioner hos kvinder.

Profylakse mod infektioner i forbindelse med større kirurgiske indgreb hos voksne, f.eks. med involvering af:

* Fordøjelseskanalen
* Bækkenhulen
* Hoved og hals
* Kirurgi af galdegangen

Der skal tages højde for officielle retningslinjer om korrekt brug af antibakterielle stoffer.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Doserne udtrykkes i det følgende som indholdet af amoxicillin/clavulansyre, undtagen når doserne angives som en enkelt komponent.

Ved fastsættelse af den dosis amoxicillin/clavulansyre, som vælges til behandling af en individuel infektion, bør der tages hensyn til følgende:

* De forventede patogener og deres sandsynlige følsomhed over for 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. med højere doser af amoxicillin og/eller forskellige forhold mellem amoxicillin og clavulansyre) bør overvejes efter behov (se pkt. 4.4 og 5.1).

Xilmac pulver til opløsning til injektion eller infusion giver en total daglig dosis på 3000 mg amoxicillin og 600 mg clavulansyre, når det administreres som anbefalet herunder. Hvis det vurderes, at der er behov for en højere daglig dosis amoxicillin, anbefales det at vælge en alternativ intravenøs formulering med amoxicillin/clavulansyre for at undgå administration af unødvendigt høje daglige doser af clavulansyre.

Behandlingens varighed skal fastsættes på baggrund af patientens respons. Visse infektioner (f.eks. osteomyelitis) kræver længere behandlingsperioder. Behandlingen bør ikke fortsætte ud over 14 dage uden evaluering (se pkt. 4.4 vedrørende længerevarende behandling).

Der skal tages højde for lokale retningslinjer for egnede dosishyppigheder for amoxicillin/clavulansyre.

Voksne og børn ≥ 40 kg

*Til behandling af infektioner* som indiceret i pkt. 4.1: 1000 mg/200 mg hver 8. time.

*Til profylakse ved kirurgi*

* Til procedurer af under 1 times varighed er den anbefalede dosis amoxicillin/clavulansyre 1000 mg/200 mg til 2000 mg/200 mg, som indgives ved induktion af anæstesi (doser på 2000 mg/200 mg kan opnås ved at anvende en alternativ intravenøs formulering med amoxicillin/clavulansyre).
* Til procedurer af over 1 times varighed er den anbefalede dosis amoxicillin/clavulansyre 1000 mg/200 mg til 2000 mg/200 mg, som indgives ved induktion af anæstesi, med op til 3 doser à 1000 mg/200 mg på 24 timer.

Tydelige kliniske tegn på infektion ved operation vil kræve en normal intravenøs eller oral behandling post-operativt.

Pædiatrisk population

*Børn < 40 kg*

Den anbefalede dosis til:

* Børn i alderen 3 måneder og derover: 25 mg/5 mg pr. kg hver 8. time
* Børn under 3 måneder, eller som vejer under 4 kg: 25 mg/5 mg pr. kg hver 12. time.

Ældre

Dosisjustering anses ikke for at være nødvendig.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjusteringer er baseret på det maksimale anbefalede niveau af amoxicillin.

Der kræves ikke dosisjusteringer til patienter med en kreatininclearance (CrCl) højere end 30 ml/min.

*Voksne og børn ≥ 40 kg*

|  |  |
| --- | --- |
| CrCl: 10-30 ml/min. | Startdosis på 1000 mg/200 mg og derefter 500 mg/100 mg to gange dagligt |
| CrCl: < 10 ml/min. | Startdosis på 1000 mg/200 mg og derefter 500 mg/100 mg hver 24. time |
| Hæmodialyse | Startdosis på 1000 mg/200 mg og derefter 500 mg/100 mg hver 24. time plus en dosis på 500 mg/100 mg ved afsluttet dialyse (da koncentrationen af såvel amoxicillin og clavulansyre i serum bliver reduceret) |

*Børn < 40 kg*

|  |  |
| --- | --- |
| CrCl: 10-30 ml/min. | 25 mg/5 mg pr. kg, som gives hver 12. time |
| CrCl: < 10 ml/min. | 25 mg/5 mg pr. kg, som gives hver 24. time |
| Hæmodialyse | 25 mg/5 mg pr. kg, som gives hver 24. time, plus en dosis på 12,5 mg/2,5 mg pr. kg ved afsluttet dialyse (da koncentrationen af såvel amoxicillin og clavulansyre i serum bliver reduceret). |

Nedsat leverfunktion

Der skal doseres med forsigtighed, og leverfunktionen skal monitoreres med regelmæssige mellemrum (se pkt. 4.3 og 4.4).

**Administration**

Xilmac er til intravenøs anvendelse.

Xilmac kan administreres enten ved langsom intravenøs injektion over 3-4 minutter direkte i en vene eller via drop eller ved infusion over 30-40 minutter. Xilmac er ikke velegnet til intramuskulær administration.

Børn under 3 måneder må kun få administreret Xilmac via infusion.

Behandling med Xilmac kan påbegyndes med brug af et intravenøst præparat og fuldføres med en egnet oral formulering, som vurderes at være egnet til den enkelte patient.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet inden administration henvises der til pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer, penicillin eller over for et eller flere af de hjælpestofferne angivet i pkt. 6.1.

Anamnese med alvorlig, øjeblikkelig overfølsomhedsreaktion (f.eks. anafylaksi) over for et andet beta-laktam stof (f.eks. cefalosporin, carbapenem eller monobactam).

Anamnese med gulsot/nedsat leverfunktion, som skyldtes amoxicillin/clavulansyre (se pkt. 4.8).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Før behandling med amoxicillin/clavulansyre initieres, skal der foretages omhyggeligt gennemgang for tidligere overfølsomhedsreaktioner over for penicilliner, cefalosporiner eller andre beta-laktam stoffer (se pkt. 4.3 og 4.8).

Der er rapporteret alvorlige og undertiden fatale overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktoide og alvorlige kutane bivirkninger) 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). Der er størst risiko for sådanne reaktioner hos personer med overfølsomhed over for penicillin i anamnesen og hos atopiske personer. I tilfælde af en allergisk reaktion, skal behandlingen med amoxicillin/clavulansyre seponeres, og der skal iværksættes en anden passende behandling.

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

Denne formulering af amoxicillin/clavulansyre er ikke velegnet, når der er høj risiko for, at de formodede patogener er resistente over for beta-laktamaser, hvor den nedsatte følsomhed eller resistens ikke skyldes betalaktamaser som er følsomme for hæmning af clavulansyre. Eftersom der ikke findes specifikke data for T>MIC, og dataene for sammenlignelige orale formuleringer er borderline, er denne formulering (uden yderligere amoxicillin) muligvis ikke velegnet til behandling af penicillinresistente *S. pneumoniae*.

Kkramper 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 smitsom mononukleose, da et morbilliformt udslæt er blevet forbundet med denne tilstand efter brug af amoxicillin.

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

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

Hvis der i begyndelsen af behandlingen opstår et febrilt generaliseret erytem ledsaget af pustula kan det være et symptom på akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.8). Denne reaktion kræver, at amoxicillin/clavulansyre seponeres, og efterfølgende administration af amoxicillin er kontraindiceret.

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

Symptomer fra leveren er hovedsaligt rapporteret hos mænd og ældre patienter og kan have forbindelse med langvarig behandling. Disse hændelser er meget sjældent rapporteret hos børn. I alle populationer forekommer tegn og symptomer normalt under eller kort tid efter behandlingen, men i enkelte tilfælde viser de sig først flere uger efter behandlingens afslutning.

De er normalt reversible. Leverhændelser kan være alvorlige, og i ekstremt sjældne tilfælde har der været rapporteret dødsfald.

Disse vedrørte næsten altid patienter med alvorlig bagvedliggende sygdom, eller patienter der samtidig indtog anden potentiel hepatotoksisk medicin(se pkt. 4.8).

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

Ved langvarig behandling tilrådes regelmæssig kontrol af organernes funktion, 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 antikoagulationsniveau (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hos patienter med nedsat nyrefunktion bør dosis justeres afhængigt af graden af funktionsnedsættelsen (se pkt. 4.2).

Hos patienter med nedsat urinproduktion er der i meget sjældne tilfælde observeret krystaluri (herunder akut nyreskade), hovedsageligt med parenteral behandling.

Under administration af høje doser amoxicillin tilrådes det at opretholde et tilstrækkeligt væskeindtag vandladning for at reducere muligheden for amoxicillin krystaluri. Hos patienter med blærekateter skal der foretages regelmæssig kontrol af kateterets åbenhed (se pkt. 4.8 og 4.9).

Under behandling med amoxicillin bør enzymatiske glukoseoxidasemetoder benyttes som test for tilstedeværelse af glucose i urinen, eftersom der kan forekomme falsk positive resultater ved brug af ikke-enzymatiske metoder.

Tilstedeværelsen af clavulansyre i dette lægemiddel kan medføre ikke-specifik binding af IgG og albumin til røde blodcellemembraner, hvilket kan føre til en falsk positiv Coombs' test.

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

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.

Dette lægemiddelprodukt indeholder 62,9 mg (2,7 mmol) natrium pr. hætteglas, svarende til 3,1 % af det WHO-anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddelprodukt indeholder 39,3 mg (1,0 mmol) kalium pr. hætteglas. Der skal tages højde for dette hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, som følger en kaliumreduceret diæt.

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

Orale antikoagulanter

Orale antikoagulanter og antibiotika med penicillin er udbredt i praksis uden rapportering af interaktioner. I litteraturen er der dog beskrevet tilfælde af en øget international normaliseret ratio hos patienter, som får acenocoumarol eller warfarin, og som ordineres en amoxicillinkur. Hvis samtidig administration er nødvendig, skal protrombintiden eller den internationale normaliserede ratio monitoreres nøje samtidig med tilførslen eller seponeringen af amoxicillin. Det kan desuden være nødvendigt at justere den orale dosis af antikoagulanter (se pkt. 4.4 og 4.8).

Methotrexat

Penicilliner kan reducere udskillelsen af methotrexat, hvilket potentielt kan forårsage øget toksicitet.

Probenecid

Samtidig anvendelse af probenecid frarådes. Probenecid nedsætter den renale tubulære udskillelse af amoxicillin. Samtidig anvendelse af probenecid kan resultere i øgede og forlænget blodniveauer af amoxicillin, men ikke af clavulansyre.

Mycofenolatmofetil

Hos patienter, der får mycofenolatmofetil, er der rapporteret en reduktion i koncentrationen før dosering af den aktive metabolit mycofenolsyre (MPA) på ca. 50 % efter påbegyndelse af oral amoxicillin plus clavulansyre. Ændringen i niveauet før dosering udgør muligvis ikke et præcist billede af ændringerne i den samlede MPA-eksponering. Derfor bør en ændring i dosis af mycophenolat-mofetil normalt ikke være nødvendigt ved fravær af klinisk evidens på graft. Der skal dog foretages tæt klinisk monitorering under kombinationen og kort efter behandling med antibiotika.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger i forhold til graviditet, embryo-/fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Begrænsede data om anvendelse af amoxicillin/clavulansyre under graviditet hos mennesker indikerer ikke en øget risiko for medfødte misdannelser. I et enkelt forsøg blandt kvinder med præmatur ruptur af fosterhinden blev det rapporteret, at profylaktisk behandling med amoxicillin/clavulansyre kan være forbundet med øget risiko for nekrotiserende enterokolitis hos nyfødte. Anvendelse bør undgås under graviditet, medmindre lægen finder det strengt nødvendigt.

Amning

Begge stoffer udskilles i modermælken (der er ikke kendskab til virkningen af clavulansyre på det ammede barn). Det er derfor muligt, at det ammede barn kan få diarre og svampeinfektion i slimhinderne, så amningen må ophøre.

 Der skal tages højde for muligheden for sensibilisering.

Amoxicillin/clavulansyre må kun anvendes under amning, hvis den ansvarlige læge har vurderet benefit/risk-forholdet.

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

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan dog forekomme uønskede virkninger (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 hyppigst rapporterede bivirkninger er diarré, kvalme og opkastning.

Bivirkningerne af amoxicillin/clavulansyre, der er udledt af kliniske forsøg og sikkerhedsovervågningen efter markedsføring er anført nedenfor og sorteret efter MedDRA-systemorganklasse.

Følgende terminologi er anvendt for 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 candidose | Almindelig |
| Overvækst af ikke-følsomme organismer | Ikke kendt |
| *Blod og lymfesystem* |
| Reversibel leucopeni (herunder neutropeni) | Sjælden |
| Trombocytopeni | Sjælden |
| Reversibel agranulocytose | Ikke kendt |
| Hæmolytisk anæmi | Ikke kendt |
| Forlænget blødnings- og protrombintid1 | Ikke kendt |
| *Immunsystemet2* |
| Angioneurotisk ødem | Ikke kendt |
| Anafylaksi | Ikke kendt |
| Serumsygdomslignende syndrom | Ikke kendt |
| Overfølsomhedsvaskulitis | Ikke kendt |
| *Nervesystemet* |
| Svimmelhed | Ikke almindelig |
| Hovedpine | Ikke almindelig |
| Kramper3 | Ikke kendt |
| Aseptisk meningitis | Ikke kendt |
| *Hjerte* |
| Kounis-syndrom | Ikke kendt |
| *Vaskulære sygdomme* |
| Tromboflebitis4 | Sjælden |
| *Mave-tarm-kanalen* |
| Diarré | Almindelig |
| Kvalme | Ikke almindelig |
| Opkastning | Ikke almindelig |
| Fordøjelsesbesvær | Ikke almindelig |
| Antibiotikarelateret colitis5 | Ikke kendt |
| Lægemiddelfremkaldt enterokolitis syndrom | Ikke kendt |
| Akut pankreatitis | Ikke kendt |
| *Lever og galdeveje* |
| Forhøjet AST og/eller ALT6 | Ikke almindelig |
| Hepatitis7 | Ikke kendt |
| Kolestatisk gulsot7 | Ikke kendt |
| *Hud og subkutant væv*8 |
| Udslæt | Ikke almindelig |
| Kløe | Ikke almindelig |
| Nældefeber | Ikke almindelig |
| Erythema multiforme | Sjælden |
| Stevens-Johnson syndrom | Ikke kendt |
| Toksisk epidermal nekrolyse | Ikke kendt |
| Bulløs 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 nefrit | Ikke kendt |
| Krystaluri10 (herunder akut nyreskade) | Ikke kendt |
| 1Se pkt. 4.4.2Se pkt. 4.3 og 4.4.3Se pkt. 4.4.4På injektionsstedet.5Herunder pseudomembranøs kolitis og hæmorrhagisk kolitis (se pkt. 4.4).6Der er registreret en moderat stigning i AST og/eller ALT hos patienter, der får behandling med antibiotika i beta-laktam klassen, men signifikansen af disse resultater er ikke kendt.7Disse hændelser er registreret med anden penicillinr og cefalosporiner (se pkt. 4.4).8Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner som dermatitis, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.4).9Se pkt. 4.4.10Se pkt. 4.9. |

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

Der kan forekomme gastrointestinale symptomer og forstyrrelser i væske- og elektrolytbalancen. Amoxicillin-krystaluri, som i nogle tilfælde har medført nyresvigt, er observeret (se pkt. 4.4).

Der kan forekomme kramper hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, der modtager høje doser.

Udfældning af amoxicillin i blærekateter er rapporteret, hovedsageligt efter intravenøs administration af høje doser. Der bør regelmæssigt undersøges om kateteret er åbent (se pkt. 4.4).

Behandling ved forgiftning

Gastrointestinale symptomer kan behandles symptomatisk med opmærksomhed rettet mod væske-/elektrolytbalancen.

Amoxicillin/clavulansyre kan fjernes fra kredsløbet med hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Kombinationer af penicilliner inklusive beta-laktamase hæmmere.

ATC-kode: J 01 CR 02.

Virkningsmekanisme

Amoxicillin er en semisyntetisk penicillin (beta-laktam antibiotikum), der hæmmer et eller flere enzymer (kaldes ofte penicillinbindende proteiner, PBP) i bakteriel peptidoglycans biosyntese, som er en integreret strukturel bestanddel af bakteriers cellevæg. Hæmning af peptidoglycan-syntesen svækker cellevæggen, hvilket normalt betyder cellelyse og -død.

Amoxicillin kan nedbrydes af beta-laktamaser, som dannes af resistente bakterier, hvorfor aktivitetsspektret for amoxicillin givet alene ikke omfatter organismer, der producerer disse enzymer.

Clavulansyre er et beta-laktam, der er strukturelt beslægtet med penicillin.

Clavulansyre deaktiverer nogle beta-laktamase-enzymer og forhindrer derved deaktiveringen af amoxicillin. Clavulansyre alene har ingen klinisk anvendelig antibakteriel effekt.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold

Tiden over den mindste hæmmende koncentration (T>MIC) anses for at være den afgørende aktivitetsfaktor for amoxicillin.

Resistensmekanismer

De to væsentligste resistensmekanismer over for amoxicillin/clavulansyre er:

* Deaktivering af de bakterielle beta-laktamaser, som ikke selv hæmmes af clavulansyre, herunder klasse B, C og D.
* Ændring af PBP, hvilket reducerer det antibakterielle stofs affinitet til målet.

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

Breakpoints

MIC-breakpoints for amoxicillin/clavulansyre fastsat af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

| *Organisme* | *Breakpoints for følsomhed (mikrogram/ml)* |
| --- | --- |
| *Følsomme* | *Middel* | *Resistente* |
| *Haemophilus influenzae*1 | ≤ 1 | - | > 1 |
| *Moraxella catarrhalis*1 | ≤ 1 | - | > 1 |
| *Staphylococcus aureus*2 | ≤ 2 | - | > 2 |
| Koagulasenegative *staphylococci*2 | ≤ 0,25 | - | > 0,25 |
| *Enterococcus*1 | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| *Streptococcus* A, B, C, G5 | ≤ 0,25 | - | > 0,25 |
| *Streptococcus pneumoniae*3 | ≤ 0,5 | 1-2 | > 2 |
| *Enterobacteriaceae*1, 4 | - | - | > 8 |
| Gramnegative anaerober1 | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| Grampositive anaerober1 | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| Ikke-artsrelaterede breakpoints1 | ≤ 2 | 4-8 | > 8 |
| 1De rapporterede værdier er for amoxicillin-koncentrationer. Til brug for test af følsomhed er koncentrationen af clavulansyre fastsat til 2 mg/l.2De rapporterede værdier er for oxacillin-koncentrationer.3Breakpoint-værdierne i tabellen er baseret på ampicillin-breakpoints.4Resistens-breakpointet på R> 8 mg/l sikrer, at alle isolater med resistensmekanismer rapporteres som resistente.5Breakpoint-værdierne i tabellen er baseret på benzylpenicillin-breakpoints. |

Forekomsten af resistens kan variere geografisk og tidsmæssigt for valgte stammer, og lokale oplysninger om resistens er ønskelig, især ved behandling af svære infektioner. Alt efter behov skal der indhentes råd fra eksperter, når den lokale forekomst af resistens har nået et niveau, hvor der kan sættes spørgsmålstegn ved anvendelsen af stoffet ved nogle infektionstyper.

|  |
| --- |
| *Almindeligt følsomme stammer* |
| Aerobe grampositive mikroorganismer*Enterococcus faecalis**Gardnerella vaginalis**Staphylococcus aureus* (methicillin-følsom)1Koagulasenegative *staphylococci* (methicillin-følsom)*Streptococcus agalactiae**Streptococcus pneumoniae*2*Streptococcus pyogenes* og andre betahæmolytiske *streptococci**Streptococcus viridans*-gruppenAerobe gramnegative mikroorganismer*Actinobacillus actinomycetemcomitans**Capnocytophaga* spp.*Eikenella corrodens**Haemophilus influenzae*3*Moraxella catarrhalis**Neisseria gonorrhoeae*4*Pasteurella multocida*Anaerobe mikroorganismer*Bacteroides fragilis**Fusobacterium nucleatum**Prevotella* spp. |
| *Stammer, hvor erhvervet resistens kan være et problem* |
| Aerobe grampositive mikroorganismer*Enterococcus faecium*5Aerobe gramnegative mikroorganismer*Escherichia coli**Klebsiella oxytoca**Klebsiella pneumoniae**Proteus mirabilis**Proteus vulgaris* |
| *Naturligt 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*Chlamydia trachomatis**Chlamydophila pneumoniae**Chlamydophila psittaci**Coxiella burnetti**Mycoplasma pneumoniae* |
| 1Alle methicillin-resistente stafylokokker er resistente over for amoxicillin/clavulansyre2Denne præsentation af amoxicillin/clavulansyre er muligvis ikke egnet til behandling af *Streptococcus pneumoniae*, som er resistente over for penicillin (se pkt. 4.2 og 4.4).3Der er rapporteret stammer med nedsat følsomhed med en frekvens højere end 10 % i nogle lande i EU.4Alle stammer med resistens over for amoxicillin, som medieres af beta-laktamaser, er resistente over for amoxicillin/clavulansyre.5Naturlig middelhøj følsomhed ved fravær af en erhvervet resistensmekanisme. |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

De farmakokinetiske resultater for en undersøgelse, hvor amoxicillin/clavulansyre blev givet til grupper af raske frivillige forsøgspersoner med enten 500 mg/100 mg eller 1000 mg/200 mg givet som intravenøs bolusinjektion, er beskrevet nedenfor.

|  |
| --- |
| Farmakokinetiske middelparametre (±SD)*Intravenøs bolusinjektion* |
| Administreret dosis | Amoxicillin |
| Dosis | Maksimal middel serumkoncentration (mikrogram/ml) | T ½ (t) | AUC (h.mg/l) | Genfinding i urin (%, 0 til 6 t) |
| AMX/CA500 mg/100 mg | 500 mg | 32,2 | 1,07 | 25,5 | 66,5 |
| AMX/CA1000 mg/200 mg | 1000 mg | 105,4 | 0,9 | 76,3 | 77,4 |
|  | Clavulansyre |
| AMX/CA500 mg/100 mg | 100 mg | 10,5 | 1,12 | 9,2 | 46,0 |
| AMX/CA1000 mg/200 mg | 200 mg | 28,5 | 0,9 | 27,9 | 63,8 |
| AMX – amoxicillin, CA – clavulansyre |

Fordeling

Omtrent 25 % af total plasmaclavulansyre og 18 % af total plasmaamoxicillin er bundet til protein. Den tilsyneladende distributionsvolumen 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 fundet i galdeblæren, abdominalvæv, hud, fedt, muskelvæv, synovial- og peritonealvæske, galde og pus. Amoxicillin fordeles ikke i tilstrækkelig grad i cerebrospinalvæsken.

Dyrestudier har ikke givet evidens for signifikant vævsretention af lægemiddelafledt materiale for nogen af komponenterne.

Amoxicillin kan som de fleste penicilliner spores i modermælk. Spor af clavulansyre kan også findes i modermælk (se pkt. 4.6).

Det er påvist, at både amoxicillin og clavulansyre passerer placentabarrieren (se pkt. 4.6).

Biotransformation

Amoxicillin udskilles delvist i urinen som inaktiv penicillinsyre i mængder, svarende til 10 -25 % af den oprindelige dosis. Clavulansyre metaboliseres i høj grad hos mennesker og udskilles i urin og fæces og som kuldioxid i udåndingsluften.

Elimination

Den primære eliminationsvej for amoxicillin er via nyrerne, mens elimination af clavulansyre sker både via nyrerne og via ikke-renale mekanismer.

Amoxicillin/clavulansyre har en gennemsnitlig eliminationshalveringstid på ca. én time og en gennemsnitlig total clearance på ca. 25 l/t hos raske individer. Ca. 60-70 % af amoxicillin og ca. 40-65 % af clavulansyre udskilles uændret i urinen i løbet af de første 6 timer efter indgift af én intravenøs bolusinjektion på 500/100 mg eller 1000/200 mg. Forskellige forsøg har vist, at udskillelsen via urinen er 50-85 % for amoxicillin og 27-60 % for clavulansyre over en periode på 24 timer. Den største andel af clavulansyre udskilles i løbet af de første 2 timer efter indgift.

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

Specifik population

*Alder*

Amoxicillins elimineringstid for børn i alderen ca. 3 måneder til 2 år er tilsvarende som for ældre børn samt voksne.

Hos meget små børn (herunder for tidligt fødte) bør indgift højst ske to gange daglig den første leveuge, da elimination via nyrerne endnu ikke er tilstrækkelig udviklet. Eftersom ældre patienter har større risiko for at have nedsat nyrefunktion, skal dosis vælges med omhu, og det kan være nødvendigt at overvåge nyrefunktionen.

*Nedsat nyrefunktion*

Den samlede serumclearance af amoxicillin/clavulansyre falder proportionalt med en faldende nyrefunktion. Reduktionen i lægemiddelclearance er mere udtalt for amoxicillin end for clavulansyre, da en større andel af amoxicillin udskilles via nyrerne. Ved nedsat nyrefunktion bør doserne derfor medvirke til at forebygge uønsket akkumulering af amoxicillin, samtidig med at der opretholdes tilstrækkelig niveauer af clavulansyre (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

Patienter med nedsat leverfunktion skal doseres forsigtigt, og leverfunktionen bør monitoreres med jævnligt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

Studier af toksicitet ved gentagne doser udført i hunde med amoxicillin/clavulansyre viser gastrisk irritation og opkastning samt misfarvet tunge.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Dette lægemiddel må ikke blandes med blodprodukter, andre proteinholdige væsker som eksempelvis proteinhydrolysater eller intravenøse lipidmulsioner. Hvis det ordineres samtidig med et aminoglykosid, må antibiotikaene ikke blandes i en sprøjte, en beholder til intravenøs væske eller et indgivelsessæt, da disse betingelser kan medføre tab af aktivitet i aminoglykosidet.

Dette lægemiddel må ikke blandes med infusioner, der indeholder glucose, dextran eller bicarbonat.

**6.3 Opbevaringstid**

Pulver i hætteglas

2 år.

Rekonstituerede hætteglas (til intravenøs injektion eller før fortynding til infusion)

Den rekonstituerede opløsning (1 hætteglas med 20 ml vand til injektionsvæsker) skal anvendes eller fortyndes med det samme.

Fortyndet til intravenøs infusion

Den rekonstituerede og fortyndede opløsning (1 rekonstitueret hætteglas i mindst 100 ml infusionsvæske) skal anvendes med det samme.

Rester af antibiotikaopløsning skal kasseres.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 ºC.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

For opbevaringsforhold efter rekonstitution/fortynding af lægemidlet henvises til pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klart 20 ml hætteglas (Type III) med prop i chlorbutylgummi (Type I) og aluminiumshætte.

Pakningsstørrelser: 1, 10, 25, 50 og 100 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug. Ubrugt opløsning skal bortskaffes.

Rekonstitution/fortynding skal foretages under aseptiske forhold. Opløsningen skal undersøges visuelt for partikler og misfarvning før administration. Opløsningen må kun anvendes, hvis opløsningen er klar og uden partikler.

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

Klargøring af opløsninger til intravenøs *injektion*

Der anvendes normalt vand til injektionsvæsker til opløsningen. Xilmac skal opløses i 20 ml væske. Det giver ca. 20,6 ml opløsning til brug til en enkelt dosis.

Der udvikles muligvis men ikke nødvendigvis en forbigående lyserød farve under rekonstitution. Rekonstituerede opløsninger er normalt farveløse til gule.

Xilmac skal administreres umiddelbart efter rekonstitution.

Klargøring af opløsninger til intravenøs *infusion*

Xilmac skal rekonstitueres som beskrevet ovenfor til injektion. Den rekonstituerede opløsning skal tilsættes til 100 ml infusionsvæske ved hjælp af en minipose eller burette. Der kan anvendes følgende infusionsvæsker: Vand til infusionsvæsker, 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning, Ringer- eller Ringer-laktatopløsning. Skal anvendes umiddelbart efter fortynding.

Xilmac-hætteglas er ikke egnede til flerdosisbrug.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64534

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. juli 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. februar 2024