

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betaklav 500 mg/125 mg kalvopäällysteiset tabletit

Betaklav 875 mg/125 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Betaklav 500 mg/125 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg amoksisilliinia (amoksisilliinitrihydraattina) ja 125 mg klavulaanihappoa (kaliumklavulanaattina).

Betaklav 875 mg/125 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 875 mg amoksisilliinia (amoksisilliinitrihydraattina) ja 125 mg klavulaanihappoa (kaliumklavulanaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

500 mg/125 mg: Valkoinen kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "I 06". Toisella puolella ei ole merkintöjä. Tabletin pituus: $19,40 \pm 0,10$ mm.

875 mg/125 mg: Valkoinen kapselin muotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "I 07". Toisella puolella ei ole merkintöjä. Tabletin pituus: $21,70 \pm 0,10$ mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Betaklav on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1):

- akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu)
- akuutti välikorvan tulehdus
- akuutti kroonisen bronkiitin pahenemisvaihe (asianmukaisesti diagnosoitu)
- avohoitopneumonia
- kystiitti
- pyelonefriitti
- iho- ja pehmytkudosinfektiot, erityisesti selluliitti, eläinten puremat, vaikeat hammasperäiset abskessit, joihin liittyy etenevä selluliitti
- luu- ja nivelinfektiot, erityisesti osteomyeliitti.

Antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annokset ilmaistaan kauttaaltaan amoksisilliinina/klavulaanihappona paitsi silloin, kun annokset ilmoitetaan yksittäisinä komponentteina.

Seuraavat asiat on huomioitava valittaessa Betaklav-valmisteeseen annosta tietyn infektion hoitoon:

- oletetut patogeenit ja niiden todennäköinen herkkyys antibakteerisille lääkeaineille (ks. kohta 4.4)
- infektion vaikeus ja paikka
- potilaan ikä, paino ja munuaistoiminta, kuten alla on kuvattu.

Betaklav-valmisteeseen vaihtoehtoisten lääkemuotojen (eli sellaisten muotojen, jotka sisältävät suuremman annoksen amoksisilliiniä ja/tai joissa amoksisilliiniin ja klavulaanihapon suhde on erilainen) käyttöä on harkittava tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Annostus 500 mg amoksisilliini/125 mg klavulaanihappo

Aikuisten ja ≥ 40 kg painavien lasten kokonaisvuorokausiannos on tätä Betaklav-valmisteeseen lääkemuotoa käytettäessä 1 500 mg amoksisilliiniä/375 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti. Alle 40 kg painavien lasten kokonaisvuorokausiannos on tätä Betaklav-valmisteeseen lääkemuotoa käytettäessä 2 400 mg amoksisilliiniä/600 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti.

Annostus 875 mg amoksisilliini/125 mg klavulaanihappo

Aikuisten ja ≥ 40 kg painavien lasten kokonaisvuorokausiannos on tätä Betaklav-valmisteeseen lääkemuotoa käytettäessä 1 750 mg amoksisilliiniä/250 mg klavulaanihappoa kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltuna ja 2 625 mg amoksisilliiniä/375 mg klavulaanihappoa kolme kertaa vuorokaudessa annosteltuna, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti. Alle 40 kg painavien lasten kokonaisvuorokausiannos on tätä Betaklav-valmisteeseen lääkemuotoa käytettäessä 1 000–2 800 mg amoksisilliiniä/143–400 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti.

Jos suurempaa päivittäistä amoksisilliiniannosta pidetään tarpeellisenä, on suositeltavaa valita jokin toinen amoksisilliini/klavulaanihappo-valmiste, jotta vältetään tarpeettoman suurilta klavulaanihapon vuorokausiannoksilta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Hoidon kesto määräytyy potilaan vasteen mukaan. Jotkut infektiot (esim. osteomyeliitti) vaativat pitempiä hoitoaikoja. Hoitoa ei saa jatkaa yli 14 päivää ilman uudelleenarviointia (ks. kohta 4.4 koskien pitkäkestoista hoitoa).

Aikuiset ja lapset ≥ 40 kg

Suosittelut annokset 500 mg amoksisilliini/125 mg klavulaanihappo:

- yksi 500 mg/125 mg annos kolme kertaa vuorokaudessa;

Suosittelut annokset 875 mg amoksisilliini/125 mg klavulaanihappo:

- standardiannos: (kaikki käyttöaiheet) 875 mg/125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa;
- suurempi annos - (erityisesti välikorvan, poskiontelon, alempien hengitysteiden ja virtsateiden tulehduksessa): 875 mg/125 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Lapset < 40 kg

Lapsia voidaan hoitaa Betaklav-tableteilla ja suspensioilla.

Suosittelut annokset 500 mg amoksisilliini/125 mg klavulaanihappo:

- 20 mg/5 mg/kg/vrk – 60 mg/15 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen.

Betaklav-tabletteja ei voi jakaa, joten niitä ei saa antaa alle 25 kg painaville lapsille. 6-vuotiaita ja sitä nuorempia lapsia hoidetaan mieluiten amoksisilliini-klavulaanihapposuspensioilla.

Alla olevassa taulukossa on esitetty lasten saamat amoksisilliini- ja klavulaanihappoannokset (mg/painokilo) 25–40 kg painavilla lapsilla yhden 500 mg/125 mg tabletin kerta-annoksen jälkeen.

Paino [kg]	40	35	30	25	Suosittelu kerta-annos
------------	----	----	----	----	------------------------

					[mg/painokilo] (ks. yllä)
Amoksisilliiniannos [mg/painokilo] yhtä kertaa annosta kohden (1 kalvopäällysteinen tabletti)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67–20
Klavulaanihappoannos [mg/painokilo] yhtä kertaa annosta kohden (1 kalvopäällysteinen tabletti)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67–5

6-vuotiaita ja sitä nuorempia tai alle 25 kg painavia lapsia hoidetaan mieluiten amoksisilliini-klavulaanihapposuspensiolla.

Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla Betaklav-valmisteiden 4:1-formulaatioista, joissa annokset ovat suurempia kuin 40 mg/10 mg/kg vuorokaudessa alle 2-vuotiaille lapsille.

Suosittelut annokset 875 mg amoksisilliini/125 mg klavulaanihappo:

- 25 mg/3,6 mg/kg/vrk – 45 mg/6,4 mg/kg/vrk kahtena annoksena;
- enintään 70 mg/10 mg/kg/vrk kahtena annoksena voidaan harkita tietyissä infektioissa (kuten välikorvan, poskiontelon ja alempien hengitysteiden tulehduksissa).

Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla Betaklav-valmisteiden 7:1-formulaatioista, joissa annokset ovat suurempia kuin 45 mg/6,4 mg/kg vuorokaudessa alle 2-vuotiaille lapsille.

Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla Betaklav-valmisteiden 7:1-formulaatioista alle 2 kuukauden ikäisille potilaille. Tätä potilasryhmää koskevia annossuosituksia ei tämän vuoksi voida antaa.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

500 mg/125 mg kalvopäällysteiset tabletit

Annosmuutokset perustuvat amoksisilliinin suositeltuun enimmäismäärään.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on yli 30 ml/min.

Aikuiset ja lapset ≥ 40 kg

CrCl: 10–30 ml/min	500 mg/125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg kerran vuorokaudessa
Hemodialyysi	500 mg/125 mg joka 24. tunti sekä 500 mg/125 mg dialyysin aikana. Toistetaan dialyysin lopussa (kun sekä amoksisilliinin että klavulaanihapon pitoisuudet seerumissa ovat pienentyneet).

Lapset < 40 kg

CrCl: 10–30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (enimmäismäärä 500 mg/125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa)
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg yhtenä annoksena vuorokaudessa (enimmäismäärä 500 mg/125 mg)
Hemodialyysi	15 mg/3,75 mg/kg päivässä kerran vuorokaudessa. Ennen hemodialyysiä 15 mg/3,75 mg/kg. – Verenkierron lääkeainepitoisuuksien palauttamiseksi on annettava 15 mg/3,75 mg/kg

hemodialyysin jälkeen.

875 mg/125 mg kalvopäällysteiset tabletit

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on yli 30 ml/min. Potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, ei suositella käytettäväksi Betaklav-valmisteita, joissa amoksisilliinin ja klavulaanihapon suhde on 7:1, koska annoksen sovittamista koskevia suosituksia ei ole saatavilla.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annettava varoen. Maksan toimintaa on seurattava säännöllisin väliajoin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Antotapa

Betaklav otetaan suun kautta.

Annos otetaan aterian alussa, jotta ruoansulatuskanavan haittavaikutukset olisivat mahdollisimman vähäiset.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiempi vaikea välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksi) toiselle beetalaktaamivalmisteelle (esim. kefalosporiinille, karbapeneemille tai monobaktaamille).

Aiempi amoksisilliini-klavulaanihaposta johtunut keltatauti/maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen amoksisilliini-klavulaanihappohoidon aloittamista on selvitettävä tarkkaan mahdolliset aiemmat penisilliinien, kefalosporiinien tai muiden beetalaktaamien aiheuttamat yliherkkyysreaktiot (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Penisilliinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (kuten anafylaksian kaltaisia reaktioita ja vakavia ihoon liittyviä haittavaikutuksia). Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on aiemmin todettu penisilliiniyliherkkyys, sekä atooppisilla henkilöillä. Jos potilas saa allergisen reaktion, amoksisilliini-klavulaanihappohoito on lopetettava ja aloitettava sopiva vaihtoehtoinen hoito.

Jos infektion aiheuttajamikrobi(e)n on osoitettu olevan herkk(i)ä amoksisilliinille, on harkittava siirtymistä amoksisilliini-klavulaanihaposta amoksisilliiniin virallisia hoitosuosituksia noudattaen.

Tämä Betaklav-valmistemuoto ei sovi käytettäväksi, jos oletetun taudinaiheuttajan herkkyys beetalaktaamiantibioteille on todennäköisesti heikentynyt jostakin muusta syystä kuin klavulaanihappestolle herkkien beetalaktamaasien välityksellä. Tätä valmistetta ei pidä käyttää penisilliinille resistentin *S. pneumoniae*-kannan aiheuttamissa infektioissa.

Kouristuksia voi ilmetä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai suurilla annoksilla saavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Amoksisilliini-klavulaanihapon käyttöä pitää välttää, jos epäillään mononukleoosi-infektiota, koska sen yhteydessä on ilmennyt tuhkarokkoa muistuttavaa ihottumaa amoksisilliinia saaneilla potilailla.

Allopurinolin samanaikainen käyttö amoksisilliinihoidon aikana voi lisätä allergisten ihoreaktioiden mahdollisuutta.

Pitkäaikainen käyttö voi joskus johtaa ei-herkkien mikrobien liikakasvuun.

Jos hoidon alussa esiintyy kuumeista yleistynyttä punoitusta, johon liittyy märkärakkuloita, kyseessä voi olla akuutti yleistynyt pustuloosi (ks. kohta 4.8). Tämän reaktion ilmetessä Betaklav-hoito on keskeytettävä ja amoksisilliinin anto on jatkossa vasta-aiheista.

Amoksisilliini-klavulaanin hapon käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on todettu merkkejä maksan vajaatoiminnasta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.8).

Maksaan kohdistuvia haittatapahtumia on todettu pääasiassa miehillä ja iäkkäillä potilailla, ja ne saattavat liittyä pitkäaikaiseen hoitoon. Näitä tapahtumia on raportoitu hyvin harvoin lapsilla. Kaikissa väestöryhmissä oireet ja löydökset ilmaantuvat yleensä hoidon aikana tai pian sen jälkeen, mutta joskus ne saattavat ilmaantua vasta useiden viikkojen kuluttua hoidon päättymisestä. Nämä oireet ovat yleensä korjautuvia. Maksatapahtumat voivat olla vaikeita, ja erittäin harvoin on raportoitu kuolemantapauksia. Tällöin potilaalla on lähes aina ollut jokin vakava perussairaus tai muu samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään voivan aiheuttaa maksavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Antibiootteihin liittyvää koliittia on ilmoitettu melkein kaikkien antibakteeristen lääkkeiden, myös amoksisilliinin, käytön yhteydessä. Se voi vaihdella lievistä henkeä uhkaavaan (ks. kohta 4.8). On siis tärkeää ottaa tämä mahdollisuus huomioon, jos potilaalle kehittyy ripuli jonkin antibiootin annon aikana tai jälkeen. Jos antibioottihoitoon liittyvää koliittia esiintyy, Betaklav-hoito on lopetettava heti, neuvoteltava lääkärin kanssa ja aloitettava asianmukainen hoito. Suolen peristaltiikkaa heikentäviä lääkkeitä ei saa käyttää tässä tilanteessa.

Pitkäkestoisen hoidon aikana on syytä seurata määrääjain elintoimintoja, mm. munuaisten, maksan ja hematopoieettisen järjestelmän toimintaa.

Protrombiiniajan pidentymistä on ilmoitettu harvoin amoksisilliini-klavulaanin hapon saavilla potilailla. Jos samanaikaista antikoagulanttihoitoa käytetään, asianmukainen seuranta on tarpeen. Peroraalisten antikoagulanttien annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen halutun hyytymiseneston ylläpitämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoiminta, annosta on muutettava vajaatoiminnan asteen mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joiden virtsaneritys on heikentynyt, on hyvin harvoin havaittu virtsakiteitä, lähinnä parenteraalisen hoidon yhteydessä. Suurten amoksisilliiniannosten käytön yhteydessä on suositeltavaa huolehtia riittävästä nesteytyksestä ja virtsanerityksestä amoksisilliinikiteiden riskin pienentämiseksi. Jos potilaalla on virtsatietaketri, sen aukiolo on varmistettava säännöllisesti (ks. kohta 4.9).

Amoksisilliinihoidon aikana virtsan glukoosin määritykseen on käytettävä entsyymaattista glukoosioksidaasimenetelmää, sillä muilla kuin entsyymaattisilla menetelmillä voidaan saada virheellisiä positiivisia tuloksia.

Betaklav-valmisteen sisältämä klavulaanin happo voi johtaa IgG:n ja albumiinin epäspesifiin sitoutumiseen punasolujen solukalvoon, mikä voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen Coombsin testissä.

Amoksisilliini/klavulaanin happo-valmistetta saaneilla potilailla on ilmoitettu positiivisia tuloksia Bio-Rad Laboratories -yhtiön Platelia *Aspergillus* EIA -testissä, vaikka myöhemmin todettiin, että potilailla ei ollut *Aspergillus*-infektiota. Muiden kuin *Aspergillus*-mikrobin tuottamien polysakkaridien ja polyfuranosien on ilmoitettu ristireagoineen Bio-Rad Laboratories -yhtiön Platelia *Aspergillus* EIA -testin kanssa. Tästä syystä amoksisilliini/klavulaanin happo-hoitoa saavien potilaiden positiivisiin testituloksiin on suhtauduttava varauksella, ja ne on vahvistettava muiden diagnostisten menetelmien avulla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Oraaliset antikoagulantit

Suun kautta otettavia antikoagulantteja ja penisilliinantibiootteja on käytetty laajalti käytännön työssä ilman yhteisvaikutusilmoituksia. Kirjallisuudessa on kuitenkin mainittu tapauksia, joissa asenokumarolia tai varfariinia ylläpitohoitona käyttävän potilaan INR-arvo on suurentunut amoksisilliinikuurin yhteydessä. Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, potilaan protrombiiniaikaa tai INR-arvoa on seurattava huolellisesti amoksisilliinin aloituksen ja lopetuksen yhteydessä. Suun kautta otettavan antikoagulantin annosta voi myös olla tarpeen muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Metotreksaatti

Penisilliinit saattavat vähentää metotreksaatin erittymistä, jolloin sen toksisuus saattaa voimistua.

Probenesidi

Probenesidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Probenesidi heikentää amoksisilliinin erittymistä munuaistubuluksissa. Amoksisilliinin, mutta ei klavulaanihapon, pitoisuus veressä voi suurentua ja pitkittyä probenesidin samanaikaisen käytön seurauksena.

Mykofenolaattimofetiili

Kun mykofenolaattimofetiilia saavilla potilailla on aloitettu suun kautta hoito amoksisilliinilla sekä klavulaanihapolla, hoidon aloittamisen jälkeen on havaittu, että valmisteen aktiivisen metaboliitin, mykofenolihapon (MPA), pitoisuus pienenee noin 50 % ennen seuraavaa annosta. Mykofenolihapon pitoisuusmuutos ennen seuraavaa annosta ei välttämättä kuvasta tarkasti mykofenolihapon kokonaisaltistuksen muutosta. Siksi mykofenolaattimofetiiliannosta ei yleensä tarvitse muuttaa, jos kliinistä näyttöä siirteen toimintahäiriöstä ei ole. Perusteellista kliinistä seurantaa on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoiton ajan sekä heti antibiootihoidon jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Rajalliset tiedot amoksisilliini-klavulaanihapon raskaudenaikaisesta käytöstä eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien vaaran suurenemiseen. Yhdessä tutkimuksessa naisilla, joilla sikiökalvo oli revennyt ennenaikaisesti, profylaktisen amoksisilliini/klavulaanihappohoidon ilmoitettiin mahdollisesti liittyvän suurentuneeseen nekrotisoivan enterokoliitin riskiin vastasyntyneillä. Käyttöä on vältettävä raskauden aikana, ellei hoitava lääkäri pidä sitä välttämättömänä.

Imetys

Molemmat aineet erittyvät rintamaitoon (klavulaanihapon vaikutuksia imeväiseen ei tunneta). Tällöin rintaruokittavalle lapselle voi kehittyä ripuli tai limakalvojen sieni-infektio, jolloin imettäminen on lopetettava. Amoksisilliini-klavulaanihappoa saa käyttää imetyksen aikana ainoastaan lääkärin tekemän hyöty/riski-arvion jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Sellaisia haittavaikutuksia voi kuitenkin esiintyä (esim. allergisia reaktioita, huimausta, kouristuksia), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu.

Alla luetellaan amoksisilliini-klavulaanihappo-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa esiin tulleet haittavaikutukset elinryhmittäin MedDRA-luokituksen mukaan.

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- Tuntematon (koska käytettävissä oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot	
Yleinen	Mukokutaaninen kandidiaasi
Tuntematon	Resistenttien mikrobin lisääntyminen
Veri ja imukudos	
Harvinainen	Korjautuva leukopenia (myös neutropenia) Trombosytopenia
Tuntematon	Korjautuva agranulosytoosi Hemolyyttinen anemia Vuotoajan ja protrombiiniajan pidentyminen ¹
Immuunijärjestelmä¹⁰	
Tuntematon	Angioneuroottinen edeema Anafylaksi Seerumisairauden kaltainen oireyhtymä Allerginen vaskuliitti
Hermosto	
Melko harvinainen	Huimaus Päänsärky
Tuntematon	Korjautuva hyperaktiivisuus Kouristukset ² Aseptinen meningiitti
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Ripuli
Yleinen	Pahoinvointi ³ Oksentelu
Melko harvinainen	Ruoansulatushäiriöt
Tuntematon	Antibioottihoidon yhteydessä esiintyvä suolitulehdus ⁴ Musta nukkainen kieli
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen	ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu ⁵
Tuntematon	Hepatiitti ⁶ Kolestaattinen keltaisuus ⁶
Iho ja ihonalainen kudos⁷	
Melko harvinainen	Ihottuma Kutina Urtikaria
Harvinainen	Erythema multiforme
Tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Rakkulainen kesivä ihottuma Akuutti yleistynyt märkärakkulainen eksanteema ⁹ Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon	Interstitiaalfriitti Kidevirtsaus ⁸

¹ Ks. kohta 4.4

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
² Ks. kohta 4.4 ³ Pahoinvointi liittyy useimmiten suuriin peroraalisiin annoksiin. Mahdollisia ruoansulatuskanavan reaktioita voidaan vähentää ottamalla Betaklav aterian alussa. ⁴ Mukaan lukien pseudomembranoottinen suolitulehdus ja vuotava suolitulehdus (ks. kohta 4.4). ⁵ Kohtalaista ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousua on todettu potilailla, joita on hoidettu beetalaktaamiantibiooteilla, mutta näiden löydösten merkitystä ei tunneta. ⁶ Näitä tapahtumia on todettu muilla penisilliineillä ja kefalosporiineilla (ks. kohta 4.4). ⁷ Jos yliherkkyyteen viittaavia ihoreaktioita esiintyy, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.4). ⁸ Ks. kohta 4.9 ⁹ Ks. kohta 4.4 ¹⁰ Ks. kohta 4.4	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Amoksisilliiniin on ilmoitettu kertyvän virtsatiekatetriin, yleisimmin laskimoon annettujen suurten annosten yhteydessä. Katettrin aukiolo on varmistettava säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

Yliannostukseen voi liittyä ruoansulatuskanavan oireita sekä neste- ja elektrolyytitasapainon häiriöitä.

Amoksisilliinista johtuvaa kidevirtsausta, joka on joissakin tapauksissa johtanut munuaisten vajaatoimintaan, on todettu (ks. kohta 4.4).

Kouristuksia voi ilmetä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai suurilla annoksilla saavilla potilailla.

Hoito

Maha-suolikanavan oireet voidaan hoitaa oireenmukaisesti kiinnittäen huomiota neste- ja elektrolyytitasapainoon.

Amoksisilliini-klavulaanihappo voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, Penisilliinien yhdistelmävalmisteet, mukaan lukien beetalaktamaasin estäjät, ATC-koodi: J01CR02

Vaikutusmekanismi

Amoksisilliini on puolisynteettinen penisilliini (beetalaktaamiantibiootti), joka estää vähintään yhden entsyymin (penisilliiniä sitovan PBP-proteiinin) toimintaa bakteerien peptidoglykaanin biosynteesireitillä. Peptidoglykaani on bakteerin soluseinämän oleellinen rakenneosia. Peptidoglykaanin synteesin esto johtaa bakteerin soluseinämän heikkenemiseen, jota yleensä seuraa solun hajoaminen ja kuolema.

Amoksisilliini on herkkä resistenttien bakteerien tuottamien beetalaktamaasien hajottavalle vaikutukselle, joten pelkkä amoksisilliini ei ole tehokas näitä entsyymejä tuottavia mikrobeja vastaan.

Klavulaanihappo on beetalaktaami, joka on rakenteellisesti sukua penisilliinille. Se inaktivoi joitakin beetalaktamaasientsyymejä estäen siten amoksisilliinin inaktivaation. Klavulaanihapolla yksinään ei ole kliinisesti hyödyllistä antibakteerista tehoa.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Paras hoidon tehoa ennustava tekijä on MIC-arvon ylittävien plasman amoksisilliinipitoisuuksien kesto ($T > MIC$).

Resistenssimekanismit

Kaksi pääasiallista resistenssimekanismia amoksisilliini-klavulaanihapolle ovat:

- Inaktivaatio sellaisten bakteerien tuottamien beetalaktamaasien toimesta, joiden toimintaa klavulaanihappo ei estä, myös ryhmät B, C ja D.
- Penisilliiniä sitovien proteiinien muutokset, jotka vähentävät antibakteerisen lääkeaineen affiniteettia kohdekudokseen.

Bakteerien läpäisemättömyys tai effluksipumppumeکانismit voivat aiheuttaa tai myötävaikuttaa bakteerien resistenssiin erityisesti gram-negatiivisilla bakteereilla.

Raja-arvot

EUCAST-toimikunnan (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittelemät herkkyden raja-arvot amoksisilliini/klavulaanihapolle

Organismi	Herkkyden raja-arvot (mikrog/ml)		
	Herkkä	Kohtalaisen herkkä	Resistentti
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaasi-negatiiviset stafylokokit ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ³	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-negatiiviset anaerobit ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-positiiviset anaerobit ¹	≤ 4	8	> 8
Lajeista riippumattomat raja-arvot ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Raportoidut arvot koskevat amoksisilliinipitoisuuksia. Herkkyystestejä varten klavulaanihappopitoisuus on vakioitu tasolle 2 mg/l.

² Raportoidut arvot koskevat oksasilliinipitoisuuksia.

³ Taulukon raja-arvot perustuvat ampisilliinin raja-arvoihin.

⁴ Resistenssin raja-arvoa $R > 8$ mg/l käyttämällä varmistetaan, että resistenteiksi ilmoitetaan kaikki isolaatit, joilla on resistenssimekanismia.

⁵ Taulukon raja-arvot perustuvat bentsyylipenisilliinin raja-arvoihin.

Joidenkin lajien resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallinen tietous resistenssistä on toivottavaa, etenkin silloin kun hoidetaan vaikeita infektioita. Tarpeen mukaan on syytä hakea asiantuntijan neuvoa silloin kun paikallinen resistenssi on sellainen, että lääkkeen teho on ainakin joihinkin infektioihin kyseenalainen.

Yleisesti herkät lajit

Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit

Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (metisilliinille herkkä) £
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes ja muut beetahemolyttiset streptokokit
Streptococcus viridans -ryhmä
Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit
Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Anaerobiset mikro-organismit
Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Lajit, joiden hankittu resistenssi saattaa aiheuttaa ongelmia

Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit
Enterococcus faecium §
Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Luontaisesti resistentit organismit

Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit
Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia
Muut mikro-organismit
Chlamydomonas pneumoniae
Chlamydomonas psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Luonnostaan kohtalainen herkkyys ilman hankittua resistenssimekanismia.

£ Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä amoksisilliini-klavulaanilahapille.

¹ *Streptococcus pneumoniae* -kantoja, jotka ovat resistenttejä penisilliinille, ei pidä hoitaa tällä amoksisilliini-klavulaanilahappovalmisteella (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

² Eräissä EU-maissa on ilmoitettu olevan kantoja, joiden herkkyys on heikentynyt (yleisyys yli 10 %).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Amoksisilliini ja klavulaanihappo hajoavat täysin vesiliuoksessa, jonka pH on fysiologinen. Molemmat komponentit imeytyvät nopeasti ja hyvin suun kautta otettuna. Amoksisilliinin ja klavulaanihapon imeytyminen voidaan optimoida ottamalla ne juuri ennen ruokailua. Suun kautta otetun amoksisilliinin ja klavulaanihapon biologinen hyötyosuus on noin 70 %. Komponenttien plasmaprofiilit ovat samankaltaisia, ja plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika (T_{max}) on molemmilla noin 1 tunti.

Farmakokineettiset tulokset tutkimuksesta, jossa amoksisilliini-klavulaanihappoa (500 mg/125 mg tabletit kolme kertaa vuorokaudessa) annettiin paastotilanteessa terveille vapaaehtoisille, esitetään oheisessa taulukossa.

Farmakokineettiset parametrit, keskiarvo (± SD)					
Annettu vaikuttava aine	Annos	C _{max}	T _{max} *	AUC _(0-24h)	T 1/2
	(mg)	(mikrog/ml)	(h)	(mikrog.h/ml)	(h)
Amoksisilliini					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Klavulaanihappo					
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 – amoksisilliini, CA – klavulaanihappo					
* Mediaani (vaihteluväli)					

Farmakokineettiset tulokset tutkimuksesta, jossa amoksisilliini-klavulaanihappoa (875 mg/125 mg tabletit kaksi kertaa vuorokaudessa) annettiin paastotilanteessa terveille vapaaehtoisille, esitetään oheisessa taulukossa.

Farmakokineettiset parametrit, keskiarvo (± SD)					
Annettu vaikuttava aine	Annos	C _{max}	T _{max} *	AUC _(0-24h)	T 1/2
	(mg)	(mikrog/ml)	(h)	(mikrog.h/ml)	(h)
Amoksisilliini					
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
Klavulaanihappo					
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 – amoksisilliini, CA – klavulaanihappo					
* Mediaani (vaihteluväli)					

Amoksisilliini-klavulaanihappovalmisteella saavutetut amoksisilliini- ja klavulaanihappopitoisuudet seerumissa ovat samat kuin annettaessa pelkkää amoksisilliinia tai klavulaanihappoa suun kautta vastaavina annoksina.

Jakautuminen

Noin 25 % plasman kokonaisklavulaanihaposta ja 18 % plasman kokonaisamoksisilliinista sitoutuu proteiineihin. Amoksisilliinin näennäinen jakautumistilavuus on noin 0,3–0,4 l/kg ja klavulaanihapon noin 0,2 l/kg.

Laskimoon annettuna sekä amoksisilliinia että klavulaanihappoa on havaittu sappirakossa, vatsakudoksessa, ihossa, rasva- ja lihaskudoksessa, nivelvoiteessa, peritoneaalinsteessä, sapessa ja märkäeritteessä. Amoksisilliini ei jakaudu riittävässä määrin likvoriin.

Eläinkokeissa ei ole havaittu viitteitä siitä, että kummastakaan lääkeaineesta peräisin olevia jäämiä kertyisi

kudoksiin. Amoksisilliini erittyy rintamaitoon, kuten useimmat penisilliinit. Myös klavulaanihapon jäämiä on havaittu rintamaidossa (ks. kohta 4.6).

Sekä amoksisilliini että klavulaanihappo läpäisevät istukan (ks. kohta 4.6).

Biotransformaatio

Osa amoksisilliinista erittyy virtsaan inaktiivisena penisilloinihappona määrinä, jotka vastaavat 10–25 % annetusta annoksesta. Ihmisellä klavulaanihappo metaboloituu suuressa määrin ja eliminoituu virtsan ja ulosteen mukana sekä uloshengitysilman hiilidioksidina.

Eliminaatio

Amoksisilliini eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, kun taas klavulaanihappo poistuu sekä munuaisteitse että muita reittejä.

Amoksisilliini-klavulaanihapon keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on yksi tunti ja keskimääräinen kokonaispuhdistuma noin 25 l/h terveillä henkilöillä. Noin 60–70 % amoksisilliinista ja noin 40–65 % klavulaanihaposta erittyy muuttumattomana virtsaan ensimmäisten kuuden tunnin kuluessa yhden 250/125 mg:n tai 500/125 mg:n amoksisilliini-klavulaanihappotabletin kerta-annoksen jälkeen. Eri tutkimuksissa on todettu, että virtsaan erittyy 24 tunnin kuluessa 50–85 % amoksisilliinista ja 27–60 % klavulaanihaposta. Klavulaanihappo erittyy pääasiassa ensimmäisten 2 tunnin aikana lääkkeenannon jälkeen.

Probenesidin samanaikainen käyttö hidastaa amoksisilliinin eritystä, mutta ei klavulaanihapon munuaispoistumaa (ks. kohta 4.5).

Ikä

Amoksisilliinin eliminaation puoliintumisaika on noin 3 kuukauden – 2 vuoden ikäisillä lapsilla samanlainen kuin vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla. Hyvin nuorilla lapsilla (myös keskosilla) antoväli ei saa ensimmäisen elinviikon aikana olla tiheämpi kuin kahdesti vuorokaudessa munuaiseliminaatioreitin kehittymättömyyden vuoksi. Iäkkäillä potilailla munuaistoiminnan heikkeneminen on yleisempää, joten annos on valittava huolellisesti ja munuaistoiminnan seurata voi olla hyödyllistä.

Sukupuoli

Sukupuoli ei vaikuta merkittävästi amoksisilliinin eikä klavulaanihapon farmakokinetiikkaan, kun amoksisilliini/klavulaanihappo annetaan suun kautta terveille miehille ja naisille.

Munuaisten vajaatoiminta

Amoksisilliini-klavulaanihapon kokonaispuhdistuma seerumista vähenee suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen. Puhdistuma vähenee jyrkemmin amoksisilliinin kuin klavulaanihapon kohdalla, koska amoksisilliini erittyy suuremmassa määrin munuaisteitse. Munuaisten vajaatoiminnassa annokset on siis valittava siten, että vältetään amoksisilliinin liiallisen kumulaation riittävän klavulaanihappopitoisuuden säilyessä (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilaiden annos on valittava huolella, ja maksan toimintaa on seurattava säännöllisin väliajoin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Koiralla tehtyjen amoksisilliini/klavulaanihappoannosten toistuva-annosten toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa havaittiin mahaärsytystä, oksentelua ja kielen värjäytymistä.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty Betaklav- valmistella eikä sen yksittäisillä komponenteilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Titaanidioksidi (E171)

Hypromelloosi (E464)

Makrogoli 400

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Repäisypakkaus

Säilytä alle 25°C.

Läpipainopakkaus

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäisissä pakkauksissa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Repäisypakkaus (A1/A1): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia kotelossa.

Läpipainopakkaus (OPA/A1/PVC-A1): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr 500 mg/125 mg: 32012

MTnr 875 mg/125 mg: 32013

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.9.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.4.2018