

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bioclavid 400 mg + 57 mg/5 ml jauhe oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml käyttöönvalmistettua suspensiota (vastaten 0,160 g kuiva-ainetta) sisältää 80 mg amoksisilliiniä (trihydraattina) ja 11,4 mg klavulaanihappoa (kaliumklavulanaattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml käyttöönvalmistettua suspensiota sisältää 1,7 mg aspartaamia.

Yksi ml käyttöönvalmistettua suspensiota sisältää 0,21 mg glukoosia.

Yksi ml käyttöönvalmistettua suspensiota sisältää 0,03 mg sorbitolia.

Yksi ml käyttöönvalmistettua suspensiota sisältää 0,11 mg bentsyylialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten.

Luonnonvalkoinen kuiva-aine.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bioclavid on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisilla ja lapsilla (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1):

- Akuutti bakteeriperäinen sinuiitti (asianmukaisesti todettu)
- Akuutti otiitti
- Kroonisen bronkiitin akuutti pahenemisvaihe (asianmukaisesti todettu)
- Avohoitokeuhkokuume
- Virtsarakkotulehdus
- Pyelonefriitti
- Iho- ja pehmytkudosinfektiot, etenkin ihonalaiskudoksen tulehdus, eläinten puremat, vaikea hammaspaise, johon liittyy leviävä ihonalaiskudoksen tulehdus.
- Luu- ja nivelinfektiot, etenkin osteomyeliitti.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annokset esitetään koko dokumentissa amoksisilliini/klavulaanihappopitoisuuden mukaan, paitsi kun ne esitetään toisen komponentin mukaan.

Valittaessa Bioclavid-annosta tietyn infektion hoitoon on otettava huomioon seuraavat seikat:

- Oletetut taudinaiheuttajat ja niiden todennäköinen herkkyys mikrobilääkkeille (ks. kohta 4.4).
- Infektion vaikeusaste ja sijainti

- Potilaan ikä, paino ja munuaistoiminta alla esitetyn mukaisesti.

Bioclavidin muiden valmistemuotojen (esim. sellaisten, joissa on enemmän amoksisilliinia ja/tai amoksisilliinia ja klavulaanihappoa eri suhteessa) käyttöä on harkittava tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Aikuisille ja ≥ 40 kg painoisille lapsille tällä Bioclavid-valmistemuodolla saatava kokonaisvuorokausiannos on kahdesti vuorokaudessa annettaessa 1750 mg amoksisilliinia / 250 mg klavulaanihappoa ja kolmesti vuorokaudessa annettaessa 2 625 mg amoksisilliinia / 375 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan jäljempänä kuvattuun tapaan.

Alle 40 kg painoisille lapsille tällä Bioclavid-valmistemuodolla saatava enimmäisvuorokausiannos on 1 000–2 800 mg amoksisilliinia / 143–400 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan jäljempänä kuvattuun tapaan. Jos suuremman amoksisilliinin vuorokausiannoksen katsotaan olevan tarpeen, jonkin toisen Bioclavid-valmistemuodon valitseminen on suositeltavaa, jotta tarpeettoman suurilta klavulaanihapon vuorokausiannoksilta vältytään (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Hoidon kesto määräytyy potilaan vasteen mukaan. Jotkin infektiot (esim. osteomyeliitti) vaativat pidempiä hoitokursseja. Hoitoa ei saa jatkaa yli 14 vuorokauden ajan ilman tilanteen uudelleenarviointia (hoidon pidentäminen, ks. kohta 4.4).

Aikuiset ja lapset (≥ 40 kg)

Suositusannokset:

- tavanomainen annos: (kaikki käyttöaiheet) 875 mg/125 mg kahdesti vuorokaudessa
- suurempi annos (erityisesti otitiitti, sinuiitti, alahengitystieinfektiot ja virtsatieinfektiot): 875 mg / 125 mg kolmesti vuorokaudessa.

Lapset (< 40 kg)

Lasten hoitoon voidaan käyttää amoksisilliini/klavulaanihappo -tabletteja, suspensioita tai lapsille tarkoitettuja annospusseja.

Suositusannokset:

- 25 mg/3,6 mg/kg/vrk – 45 mg/6,4 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen
- joidenkin infektioiden hoidossa (esim. otitiitti, sinuiitti ja alahengitystieinfektiot) voidaan harkita enimmillään 70 mg / 10 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen.

Bioclavid 7:1 -valmistemuotojen käytöstä alle 2-vuotiailla lapsilla ei ole saatavilla kliinistä tietoa 45 mg / 6,4 mg/kg/vrk suuremmista annoksista.

Bioclavid 7:1 -valmistemuotojen käytöstä alle 2 kk ikäisillä lapsilla ei ole kliinistä tietoa. Tälle populaatiolle ei siis voida antaa annostussuosituksia.

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on yli 30 ml/min. Potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, ei suositella sellaisten Bioclavid-valmistemuotojen määräämistä, joiden amoksisilliini/klavulaanihapposuhte on 7:1, koska annosmuutossuosituksia ei ole saatavilla.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen valinnassa on noudatettava varovaisuutta ja maksan toimintaa seurattava säännöllisesti (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Antotapa

Bioclavid otetaan suun kautta.

Bioclavid annetaan ruokailun yhteydessä, jotta ruoansulatuskanavan haittavaikutukset olisivat mahdollisimman vähäiset.

Hoito voidaan aloittaa parenteraalisesti IV-valmistemuodon valmisteyhteenvedon mukaisesti ja jatkaa suun kautta.

Pulloa ravistetaan jauheen irrottamiseksi, vettä lisätään ohjeiden mukaan, pullo käännetään ylösalaisin ja ravistetaan.

Pulloa ravistetaan aina ennen kunkin annoksen antoa (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille penisilliineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Anamneesissa vaikea välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksi) jollekin toiselle beetalaktaamiantibiootille (esim. kefalosporiineille, karbapeneemille tai monobaktaamille).

Anamneesissa amoksisilliiniin/klavulaanihapon aiheuttama keltaisuus /maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen amoksisilliini/klavulaanihappohoidon aloittamista on selvitettävä huolella aiemmat yliherkkyysreaktiot penisilliineille, kefalosporiineille tai muille beetalaktaamiantibiooteille (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Penisilliinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (kuten anafylaktoidisia reaktioita ja vakavia ihoon liittyviä haittavaikutuksia). Yliherkkyysreaktio voi kehittyä Kounisin oireyhtymäksi, vakavaksi allergiseksi reaktioksi, joka voi johtaa sydäninfarktiin (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden todennäköisyys on tavallista suurempi, jos potilaalla on anamneesissa yliherkkyyttä penisilliinille tai jos potilas on atoopikko. Allergisen reaktion sattuessa amoksisilliini/klavulaanihappohoito on lopetettava ja asianmukainen hoitovaihtoehto aloitettava.

Lääkkeen aiheuttamaa enterokoliittista oireyhtymää (drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) on raportoitu pääasiassa amoksisilliinia saavilla lapsilla (ks. kohta 4.8). Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä on allerginen reaktio, jonka pääoire on pitkittynyt oksentaminen (1–4 tuntia lääkkeen käytöstä) ilman allergisia iho- tai hengitystieoireita. Muita oireita voivat olla vatsakipu, ripuli, hypotensio tai leukosytoosi, johon liittyy neutrofilia. Vaikeita tapauksia on havaittu, mukaan lukien tapaukset, joissa oireyhtymä on johtanut sokkiin.

Jos infektion on todettu olevan (yhden tai useamman) amoksisilliinille herkän mikrobin aiheuttama, on harkittava siirtymistä amoksisilliini/klavulaanihappohoidosta amoksisilliiniin viranomaisohjeiden mukaisesti.

Tämä Bioclavid-valmistemuoto ei sovi käytettäväksi, jos oletetun taudinaiheuttajan herkkyys beetalaktaamiantibiooteille on todennäköisesti heikentynyt jostakin muusta syystä kuin klavulaanihappoestolle herkkien beetalaktamaasien välityksellä. Tätä valmistemuotoa ei pidä käyttää penisilliiniresistentin *S. pneumoniaen* hoitoon.

Potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai jotka saavat suuria annoksia, saattaa esiintyä kouristuksia (ks. kohta 4.8).

Amoksisilliini/klavulaanihappoa on vältettävä mononukleositarvuntaa epäiltäessä, koska morbilliformisen ihottuman puhkeamisen on katsottu liittyvän amoksisilliinihoidon jälkeen sairastettuun mononukleoosiin.

Allopurinolin samanaikainen käyttö amoksisilliinin kanssa voi suurentaa allergisten ihoreaktioiden riskiä.

Pitkäaikaiskäyttö voi joskus johtaa ei-herkkien mikrobin liikakasvuun.

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

Amoksisilliini/klavulaanin hapon käytössä on noudatettava varovaisuutta maksan vajaatoimintapotilaille (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.8).

Maksatapahtumia on ilmoitettu eniten miehillä ja iäkkäillä potilailla, ja ne voivat liittyä pitkäaikaishoitoon. Näitä tapahtumia on hyvin harvoin ilmoitettu lapsilla. Oireet ja merkit ilmaantuvat yleensä kaikissa populaatioissa hoidon aikana tai pian sen jälkeen, mutta joissakin tapauksissa ne voivat puhjeta vasta useita viikkoja hoidon lopettamisen jälkeen. Nämä oireet ovat yleensä korjautuvia. Maksatapahtumat voivat olla vaikeita, ja erittäin harvoin on ilmoitettu myös kuolemantapauksia. Kyse on lähes aina ollut potilaista, joilla on ollut vakava perussairaus tai jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti lääkkeitä, joilla tiedetään voivan olla maksavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, mukaan lukien amoksisilliinin, käytön yhteydessä on ilmoitettu antibioottikoliittia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen (ks. kohta 4.8). On siis tärkeää ottaa tämä mahdollisuus huomioon, jos potilaalle kehittyy ripuli jonkin antibiootin annon aikana tai jälkeen. Antibioottikoliittitapauksessa amoksisilliini/klavulaanin hapon hoito on lopetettava heti, lääkäriä konsultoitava ja asianmukainen hoito aloitettava. Tällöin peristaltiikkaa estävät lääkevalmisteet ovat vasta-aiheisia.

Pitkäaikaishoidon aikana on suositeltavaa arvioida säännöllisesti elinjärjestelmätoiminnot, mm. munuais- ja maksatoiminta ja hematopoeesi.

Amoksisilliini/klavulaanin hapon käyttävillä potilailla on harvoin ilmoitettu protrombiinajan pidentymistä. Jos samanaikaista antikoagulanttihoitoa käytetään, asianmukainen seuranta on tarpeen. Suun kautta otettavien antikoagulanttien annosta on ehkä muutettava halutun hyytymisenestön ylläpitämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Munuaisten vajaatoimintapotilailla lääkannosta tulee muuttaa munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joiden virtsaneritys on vähentynyt, on todettu hyvin harvoin kidevirtsaaisuutta (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio), pääasiassa parenteraalisen hoidon yhteydessä. Suurten amoksisilliiniannosten käytön yhteydessä on suositeltavaa huolehtia riittävästä nesteytyksestä ja virtsanerityksestä amoksisilliinikiteiden riskin pienentämiseksi. Jos potilaalla on virtsatiekatetri, sen aukiolo on varmistettava säännöllisesti (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Amoksisilliinihoidon aikana virtsan glukoosin määrittämiseen on käytettävä entsymaattista glukoosioksidaasimenetelmää, sillä muilla kuin entsymaattisilla menetelmillä voidaan saada virheellisiä positiivisia tuloksia.

Biocladin sisältämä klavulaanin happo voi aiheuttaa IgG:n ja albumiinin epäspesifin 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 hapon hoitoa saavien potilaiden

positiivisiin testituloksiin on suhtauduttava varauksella, ja ne on vahvistettava muiden diagnostisten menetelmien avulla.

Bioclavid sisältää aspartaamia, sorbitolia, glukoosia, bentsyylialkoholia ja natriumia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,7 mg aspartaamia per 1 ml käyttöönvalmistettua liuosta. Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on fenyyliketonuria.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,03 mg sorbitolia ja 0,21 mg glukoosia per 1 ml käyttöönvalmistettua liuosta.

Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,11 mg bentsyylialkoholia per 1 ml käyttöönvalmistettua liuosta. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 1 ml käyttöönvalmistettua liuosta, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 voivat vähentää metotreksaatin erittymistä, jolloin sen toksisuus saattaa voimistua.

Probenesidi

Probenesidin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Probenesidi heikentää amoksisilliinin erittymistä munuaistubuluksissa. Probenesidin samanaikainen käyttö voi johtaa veren amoksisilliinipitoisuuden suurenemiseen ja tavallista hitaampaan poistumiseen.

Mykofenolaattimofetiili

Kun mykofenolaattimofetiilia saavilla potilailla on aloitettu suun kautta hoito amoksisilliinilla sekä klavulaanilaholla, hoidon aloittamisen jälkeen on havaittu, että valmisteiden 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 siirteiden toimintahäiriöstä ei ole. Perusteellista kliinistä seurantaa on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoidon ajan sekä heti antibiootitoidon 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/klavulaanilahonvalmisteiden käytöstä raskauden aikana eivät viittaa synnyntäisten epämuodostumien riskin suurenemiseen ihmisellä. Yhdessä tutkimuksessa naisilla, joilla sikiökalvo oli revennyt ennenaikaisesti, profylaktisen amoksisilliini/klavulaanilahonhoidon

ilmoitettiin mahdollisesti liittyvän suurentuneeseen nekrotisoivan enterokoliitin riskiin vastasyntyneillä. Valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei lääkäri katso sen olevan välttämätöntä.

Imetys

Molemmat aineet erittyvät rintamaitoon (klavulaanihapon vaikutuksesta rintaruokittuun lapseen ei ole tietoja). Tällöin rintaruokittavalle lapselle voi kehittyä ripuli tai limakalvojen sieni-infektio, jolloin imettäminen on lopetettava. Herkistymisen mahdollisuus on otettava huomioon.

Amoksisilliini/klavulaanihappovalmistetta saa käyttää imetyksen aikana ainoastaan hoitavan lääkärin tekemän huolellisen riski/hyötyarvioinnin jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Hoidon yhteydessä voi kuitenkin esiintyä haittavaikutuksia (esim. allergisia reaktioita, huimausta, kouristuskohtauksia), jotka saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu.

Seuraavassa luetellaan kliinissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisessä haittavaikutusseurannassa ilmoitetut haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaan.

Haittavaikutusten yleisyyden luokitteluun on käytetty seuraavia termejä:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Infektiot	
Ihon ja limakalvojen kandidoosi	Yleiset
Ei-herkkien mikrobien liikakasvu	Tuntematon
Veri ja imukudos	
Korjautuva leukopenia (myös neutropenia)	Harvinaiset
Trombosytopenia	Harvinaiset
Korjautuva agranulosytoosi	Tuntematon
Hemolyyttinen anemia	Tuntematon
Vuotoajan ja protrombiiniajan piteneminen ¹	Tuntematon
Sydän	
Kounisin oireyhtymä	Tuntematon
Immuunijärjestelmä¹⁰	
Angioedeema	Tuntematon
Anafylaksi	Tuntematon
Seerumitaudin kaltainen oireyhtymä	Tuntematon
Allerginen vaskuliitti	Tuntematon
Hermosto	
Huimaus	Melko harvinaiset
Päänsärky	Melko harvinaiset
Korjautuva yliaktiivisuus	Tuntematon
Kouristuskohtaukset ²	Tuntematon
Aseptinen meningiitti	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	

Ripuli	Yleiset
Pahoinvointi ³	Yleiset
Oksentelu	Yleiset
Ruoansulatushäiriöt	Melko harvinaiset
Antibiootikoliitti ⁴	Tuntematon
Musta karvakieli	Tuntematon
Hampaiden värjäytyminen ¹¹	Tuntematon
Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä	Tuntematon
Akuutti haimatulehdus	Tuntematon
Maksa ja sappi	
ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu	Melko harvinaiset
Maksatulehdus ⁶	Tuntematon
Kolestaattinen keltaisuus ⁶	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos⁷	
Ihottuma	Melko harvinaiset
Kutina	Melko harvinaiset
Nokkosihottuma	Melko harvinaiset
Erythema multiforme	Harvinaiset
Stevens–Johnsonin oireyhtymä	Tuntematon
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Tuntematon
Rakkulainen eksfoliatiivinen dermatiitti	Tuntematon
Akuutti yleistynyt pustuloosi ⁹	Tuntematon
Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)	Tuntematon
Lineaarinen IgA -sairaus	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	
Interstitiaalinefriitti	Tuntematon
Virtsakiteet ⁸ (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio)	Tuntematon
¹ Ks. kohta 4.4 ² Ks. kohta 4.4 ³ Pahoinvointi liittyy useimmiten suuriin peroraalisiin annoksiin. Jos ruoansulatuskanavan haittoja esiintyy, niitä voidaan vähentää ottamalla Bioclavid ruokailun yhteydessä. ⁴ Myös pseudomembranoottinen koliitti ja koliitti, johon liittyy verenvuotoa (ks. kohta 4.4) ⁵ ALAT- ja/tai ASAT-arvojen kohtalaista nousua on havaittu beetalaktaamiantibiootteja käyttävillä potilailla, mutta näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta. ⁶ Näitä tapahtumia on havaittu muiden penisilliinien ja kefalosporiinien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4). ⁷ Jos jokin yliherkkyyshoireaktio kehittyy, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.4). ⁸ Ks. kohta 4.9 ⁹ Ks. kohta 4.4 ¹⁰ ks. kohdat 4.3 ja 4.4. ¹¹ Hammaspinnan värjäytymistä on ilmoitettu lapsilla hyvin harvoin. Hyvä suuhygienia voi estää hampaiden värjäytymiä, sillä ne voidaan yleensä poistaa harjaamalla hampaat.	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Yliannostuksen oireet ja merkit

Ruoansulatuskanavan oireita ja neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä voi esiintyä. Joissakin tapauksissa munuaisten vajaatoimintaan johtaneita amoksisilliinikiteitä on havaittu virtsassa (ks. kohta 4.4).

Kouristuksia saattaa esiintyä potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai jotka saavat suuria annoksia.

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

Myrkytyksen hoito

Ruoansulatuskanavaoireita voidaan hoitaa oireenmukaisesti, neste/elektrolyyttitasapaino huomioon ottaen.

Amoksisilliini ja klavulaanihappo voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet; beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet, penisilliinit; penisilliinien yhdistelmävalmisteet, myös 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 bakteerien soluseinämän oleellinen rakenneosa. Peptidoglykaanisynteesin esto heikentää soluseinämää, joka yleensä johtaa solun hajoamiseen ja solukuolemaan.

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

Klavulaanihappo on beetalaktaami, joka muistuttaa rakenteellisesti penisilliinejä. Se inaktivoi joitakin beetalaktamaasientsyymejä ja estää näin amoksisilliinin inaktivoitumisen. Pelkällä klavulaanihapolla ei ole kliinisesti hyödyllistä antibakteerista tehoa.

Farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka

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

Resistenssimekanismit

Kaksi keskeistä resistenssimekanismia amoksisilliini/klavulaanihapolle ovat:

- Inaktivaatio sellaisten bakteerien tuottamien beetalaktamaasien toimesta, joiden toimintaa klavulaanihappo ei estä, myös ryhmät B, C ja D.
- PBP-proteiinien muutokset, jotka vähentävät mikrobilääkkeen affiniteettia kohteeseensa.

Bakteerien läpäisemättömyys tai ulosvirtauspumput voivat olla bakteeriresistenssin syynä tai osasyynä etenkin gramnegatiivisilla bakteereilla.

Raja-arvot

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

Mikrobi	Herkkyuden 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
Koagulaasinegatiiviset stafylokokit ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, g</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1–2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegatiiviset anaerobit ¹	≤ 4	8	> 8
Grampositiiviset anaerobit ¹	≤ 4	8	> 8
Ei-lajispesifiset raja-arvot ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Ilmoitetut arvot koskevat amoksisilliinipitoisuuksia. Herkkyystestauksessa käytetty klavulaanihappopitoisuus on vakioitu tasolle 2 mg/l.
² Ilmoitetut 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 resistenssimekanismeja.
⁵ Taulukon raja-arvot perustuvat bentsyylipenisilliinin raja-arvoihin.

Resistenssin prevalenssi kussakin mikrobilajissa voi vaihdella ajasta ja alueesta riippuen, ja paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Asiantuntijoita tulee konsultoida tarvittaessa, jos lääkkeen hyödyllisyys on paikallisen resistenssitilanteen vuoksi kyseenalainen ainakin joidenkin infektiotyypin kohdalla.

Yleisesti herkät lajit
<u>Grampositiiviset aerobit</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkät) [£] <i>Koagulaasinegatiiviset stafylokokit</i> (metisilliinille herkät) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> ja muut beetahemolyttiset streptokokit <i>Streptococcus viridans</i> spp.
<u>Gramnegatiiviset aerobit</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobiset mikrobit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma

<u>Grampositiiviset aerobit</u> <i>Enterococcus faecium</i> [§]
<u>Gramnegatiiviset aerobit</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Luontaisesti resistentit mikrobit
<u>Gramnegatiiviset aerobit</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Muut mikrobit</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[§] Luonnostaan kohtalaisen herkkiä lajeja, jos hankinnaiset resistenssimekanismit puuttuvat. [‡] Kaikki metisilliiniresistentit stafylokokit ovat resistenttejä amoksisilliini/klavulaanihapolle 1 Penisilliiniresistenttejä <i>Streptococcus pneumoniae</i> -infektioita ei pidä hoitaa tällä amoksisilliini/klavulaanihapolla imistemuodolla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). ² Eräissä EU-maissa on ilmoitettu olevan kantoja, joiden herkkyys on heikentynyt (yleisyys yli 10 %).

5.2 Farmakokinetiikka

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.

Seuraavassa esitetään tulokset tutkimuksesta, jossa amoksisilliinia/klavulaanihappoa (875 mg/125 mg tabletit kahdesti vuorokaudessa) annettiin tyhjään mahaan vapaaehtoisille koehenkilöille.

Farmakokinetiikan parametrien keskiarvo (\pm keskihajonta)					
Vaikuttava(at) aine(et)	Annos	C_{max}	T_{max} *	AUC ₍₀₋₂₄₎	$T_{1/2}$
	(mg)	(mikrog/ml)	(h)	(mikrog.h/ml)	(h)
Amoksisilliini					
AMX/CA 875/125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Klavulaanihappo					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12

AMX – amoksisilliini, CA – klavulaanihappo
* Mediaani (vaihteluväli)

Amoksisilliini/klavulaanihappovalmisteella saavutettavat seerumin amoksisilliini- ja klavulaanihappopitoisuudet ovat samaa luokkaa kuin suun kautta vastaavina annoksina annettujen yksittäisten komponenttien annon jälkeen.

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 amoksisilliiniä että klavulaanihappoa on havaittu sappirakossa, vatsakudoksessa, ihossa, rasva- ja lihaskudoksessa, nivelvoiteessa, peritoneaalineesteessä, 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 amoksisilliiniin että klavulaanihapon on osoitettu läpäisevän istukan (ks. kohta 4.6).

Biotransformaatio

Amoksisilliini erittyy osittain 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/klavulaanihappovalmisteen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin yksi tunti, ja keskimääräinen kokonaispuhdistuma on terveillä henkilöillä noin 25 l tunnissa. Noin 60–70 % amoksisilliinista ja noin 40–65 % klavulaanihaposta erittyy muuttumattomana virtsaan ensimmäisten 6 tunnin aikana yhden Bioclovid 250 mg/125 mg tai 500 mg/125 mg tabletin annon jälkeen. Eri tutkimuksissa amoksisilliinin on havaittu erittyvän virtsaan 50–85-prosenttisesti ja klavulaanihapon 27–60-prosenttisesti 24 tunnin aikana. 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 samaa luokkaa noin 3 kk – 2 v ikäisillä lapsilla, vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla. Hyvin nuorilla lapsilla (myös keskosilla) antoväli ei saa ensimmäisen elinvuoron 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/klavulaanihappovalmistetta annetaan suun kautta terveille miehille ja naisille.

Munuaisten vajaatoiminta

Amoksisilliini/klavulaanihappovalmisteen kokonaispuhdistuma seerumista vähenee suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen. Puhdistuma vähenee jyrkemmin amoksisilliinin kuin klavulaanihapon kohdalla, koska amoksisilliini erittyy suuremmissa määrin munuaisteitse.

Munuaisten vajaatoiminnassa annokset on siis valittava siten, että vältetään amoksisilliinin liialliselta kumulaatiolta riittävän klavulaanihappopitoisuuden säilyessä (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilaiden annos on valittava huolella ja maksatoimintaa on seurattava säännöllisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja reproduktiotoksisuutta koskevien ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Koiralla tehtyjen amoksisilliini/klavulaanihappovalmisteiden toistuvaisannosten toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa havaittiin mahaärsytystä, oksentelua ja kielen värjäytymistä.

Bioclavidilla tai yksittäisillä komponenteilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

vedetön sitruunahappo
vedetön trinatriumsitraatti
aspartaami (E951)
talkki
guar
piidioksidi
luontaiset makuaineet
luontaisen kaltaiset makuaineet
keinotekoiset makuaineet
glukoosi
maltodekstriini
butyylihydroksianisoli (E320)
sorbitoli (E420)
akaasiakumi (E414)
alfatokoferoli (E307)
bentsyylialkoholi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Käyttöönvalmistettu suspensio pysyy stabiilina 7 vuorokauden ajan 2–8 °C lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Jauhe oraalisuspensiota varten on pakattu keltaiseen lasipulloon (tyypin III lasia), 60 ml, 120 ml tai 150 ml, jossa on kierresulkimeen sopiva suu.

Lapsiturvallinen kierresuljin, jossa kohopainettu sinettikalvo.

5 ml ruisku, jossa mitta-asteikko, 60 ml pulloja varten (pakkauskoot: 35 ml, 50 ml tai 60 ml suspensiota).

5 ml mittalusikka 120 ml pulloja varten (pakkauskoot: 70 ml, 75 ml tai 100 ml suspensiota) ja 150 ml pulloja varten (pakkauskoko: 140 ml suspensiota).

Alkuperäispakkaukset 35, 50, 60, 70, 75, 100 tai 140 ml suspension valmistamiseen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lääkevalmisteen toimittamishetkellä kuiva-aine valmistetaan käyttöön oraalisuspensioksi seuraavassa kuvattuun tapaan:

Avaa kierrekorkki ja varmista, että pullon sinetti on ehjä ja tiukasti kiinni pullon suussa. Älä käytä valmistetta, jos sinetti ei ole ehjä. Poista kalvo varovasti kokonaan ja hävitä se ennen valmisteen käyttöönvalmistusta. Täytä pullo vedellä juuri etiketissä olevan merkin alapuolelle ja ravista heti hyvin. Lisää sitten vettä tasan merkkiin asti ja ravista voimakkaasti uudestaan.

Ravista aina pulloa huolellisesti ennen kuin vedät lääkettä ruiskuun.

35 ml valmista oraalisuspensiota saadaan lisäämällä 31,9 ml vettä.

50 ml valmista oraalisuspensiota saadaan lisäämällä 45,5 ml vettä.

60 ml valmista oraalisuspensiota saadaan lisäämällä 54,6 ml vettä.

70 ml valmista oraalisuspensiota saadaan lisäämällä 63,7 ml vettä.

75 ml valmista oraalisuspensiota saadaan lisäämällä 68,3 ml vettä.

100 ml valmista oraalisuspensiota saadaan lisäämällä 89,3 ml vettä.

140 ml valmista oraalisuspensiota saadaan lisäämällä 125,0 ml vettä.

Käyttövalmis suspensio on luonnonvalkoista.

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos pullossa näkyy kuiva-ainepaakkuja ennen käyttöönvalmistusta.

Käyttövalmista valmistetta ei saa käyttää, jos sen väri poikkeaa edellä kuvatusta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18291

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.12.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.02.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bioclavid 400 mg + 57 mg/5 ml pulver till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml färdigberedd suspension (motsvarande 0,160 g pulver) innehåller 80 mg amoxicillin (som trihydrat) och 11,4 mg klavulansyra (som kaliumklavulanat).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml färdigberedd suspension innehåller 1,7 mg aspartam.

Varje ml färdigberedd suspension innehåller 0,21 mg glukos.

Varje ml färdigberedd suspension innehåller 0,03 mg sorbitol.

Varje ml färdigberedd suspension innehåller 0,11 mg bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral suspension.

Naturvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bioclavid är indicerat för behandling av nedanstående infektioner hos vuxna och barn (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1):

- Akut bakteriell sinusit (adekvat diagnostiserad)
- Akut otitis media
- Akuta exacerbationer av kronisk bronkit (adekvat diagnostiserad)
- Samhällsförvärd pneumoni
- Cystit
- Pyelonefrit
- Hud- och mjukdelsinfektioner, särskilt cellulit, djurbett, allvarlig dental abscess med spridande cellulit
- Skelett- och ledinfektioner, särskilt osteomyelit

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doserna anges genomgående med innehållet av amoxicillin/klavulansyra, med undantag för när doserna för en individuell komponent anges.

Beakta följande vid val av dos av Bioclavid för att behandla en särskild infektion:

- Förväntade patogener och deras troliga känslighet mot antimikrobiella medel (se avsnitt 4.4)
- Infektionens svårighetsgrad och placering

- Patientens ålder, vikt och njurfunktion enligt nedan.

Användning av alternativa formuleringar av Bioclavid (t.ex. de som har högre doser av amoxicillin och/eller olika proportioner av amoxicillin och klavulansyra) bör övervägas vid behov (se avsnitt 4.4 och 5.1).

För vuxna och barn ≥ 40 kg ger den här formuleringen av Bioclavid en total daglig dos på 1 750 mg amoxicillin/250 mg klavulansyra vid dosering två gånger dagligen och 2 625 mg amoxicillin/375 mg klavulansyra vid dosering tre gånger dagligen enligt rekommendation nedan.

För barn < 40 kg ger den här formuleringen av Bioclavid en maximal daglig dos på 1 000 – 2 800 mg amoxicillin/143–400 mg klavulansyra vid administrering enligt rekommendation nedan. Om det anses att en högre daglig dos av amoxicillin krävs, bör en annan formulering av Bioclavid väljas för att undvika administrering av onödigt höga dagliga doser av klavulansyra (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Behandlingens varaktighet ska bestämmas utifrån patientens svar. Vissa infektioner (t.ex. osteomyelit) kräver längre behandlingsperioder. Behandlingen ska inte pågå längre än 14 dagar utan förnyad undersökning (se avsnitt 4.4 för mer information om förlängd behandling).

Vuxna och barn ≥ 40 kg

Rekommenderade doser:

- Standarddos: (för alla indikationer) 875 mg/125 mg 2 gånger per dag.
- Högre dos – (särskilt för infektioner som t.ex. otitis media, sinuit, nedre luftvägsinfektioner och urinvägsinfektioner): 875 mg/125 mg 3 gånger per dag.

Barn (< 40 kg)

Barn kan behandlas med amoxicillin/klavulansyra tabletter, suspension eller dospåsar till barn.

Rekommenderade doser:

- 25 mg/3,6 mg/kg/dag till 45 mg/6,4 mg/kg/dag, fördelat på två doser.
- Upp till 70 mg/10 mg/kg/dag, fördelat på två doser kan övervägas för vissa infektioner (som t.ex. otitis media, sinuit och nedre luftvägsinfektioner).

Inga kliniska data finns för formuleringar av Bioclavid 7:1 för doser som överstiger 45 mg/6,4 mg/kg per dag hos barn under 2 år.

Det finns inga kliniska data för formuleringar av Bioclavid 7:1 för patienter under 2 månader. Ingen dosrekommendation kan således lämnas för den här populationen.

Äldre

Ingen dosjustering bedöms vara nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med kreatininclearance (CrCl) som överstiger 30 ml/min.

Hos patienter med kreatininclearance under 30 ml/min rekommenderas inte användning av Bioclavid-formuleringar med en amoxicillin-klavulansyrakvot på 7:1, eftersom inga rekommendationer om dosjusteringar är tillgängliga.

Nedsatt leverfunktion

Dosera med försiktighet och kontrollera leverfunktionen regelbundet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Administreringssätt

Bioclavid är för oral användning.

Bioclavid ska ges med en måltid för att de gastrointestinala biverkningarna ska vara så obetydliga som möjligt.

Behandlingen kan startas parenteralt enligt produktresumén för IV-formuleringen och fortsättas med en oral formulering.

Skaka flaskan för att lösgöra pulvret, tillsätt vatten enligt instruktionerna, vänd flaskan upp och ned och skaka den.

Skaka alltid flaskan före varje dosering (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, något penicillin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Anamnes på svår omedelbar överkänslighetsreaktion (t.ex. anafylaxi) mot andra betalaktamer (t.ex. cefalosporin, karbapenem eller monobaktam).

Anamnes på gulsot/neysatt leverfunktion på grund av amoxicillin/klavulansyra (se avsnitt 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Innan behandling med amoxicillin/klavulansyra sätts in ska tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, cefalosporiner eller andra betalaktamer kontrolleras noggrant (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktoida och allvarliga kutana reaktioner) har rapporterats hos patienter som står på penicillinbehandling. Överkänslighetsreaktioner kan även utvecklas till Kounis syndrom, en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt (se avsnitt 4.8). Det är mer sannolikt att dessa reaktioner inträffar hos personer med en anamnes på överkänslighet mot penicillin och hos atopiska personer. Om en allergisk reaktion inträffar måste behandlingen med amoxicillin/klavulansyra sättas ut och lämplig alternativ behandling sättas in.

Läkemedelsutlöst enterokolit har rapporterats främst hos barn som får amoxicillin/klavulansyra (se avsnitt 4.8). Läkemedelsutlöst enterokolit är en allergisk reaktion med långdragna kräkningar som främsta symtom (1-4 timmar efter användning) i frånvaro av allergiska hud- eller luftvägssymtom. Ytterligare symtom kan vara buksmärtor, diarré, hypotoni eller leukocytos med neutrofil. Det har förekommit allvarliga fall inklusive progression till chock.

Om en infektion visar sig bero på någon eller några amoxicillinkänsliga organismer bör man överväga att byta från amoxicillin/klavulansyra till amoxicillin i enlighet med officiella riktlinjer.

Den här formuleringen av Bioclavid är inte lämplig att använda om det föreligger en risk att presumtiva patogener har nedsatt känslighet för betalaktamer som inte medieras av betalaktamaser känsliga för hämning av klavulansyra. Denna formulering bör inte användas för att behandla penicillinresistenta *S. pneumoniae*.

Krampanfall kan drabba patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som får höga doser (se avsnitt 4.8).

Amoxicillin/klavulansyra ska undvikas om infektiös mononukleos misstänks eftersom förekomst av ett morbilliformt utslag har förknippats med detta tillstånd efter användning av amoxicillin.

Samtidig användning av allopurinol vid behandling med amoxicillin kan öka risken för allergiska hudreaktioner.

Långvarig användning kan ibland leda till överväxt av icke-känsliga organismer.

Uppkomst av generaliserat erytem med feber och pustler i början av behandlingen kan vara ett symtom på akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.8). Denna reaktion kräver att behandlingen med Bioclavid avbryts och kontraindicerar senare administrering av amoxicillin.

Amoxicillin/klavulansyra ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.8).

Hepatiska händelser har rapporterats främst hos män och äldre patienter och kan förknippas med långvarig behandling. Dessa händelser har i mycket sällsynta fall rapporterats hos barn. Hos alla populationer inträffar tecken och symtom vanligtvis under eller kort efter behandlingen, men kan i vissa fall visa sig först flera veckor efter att behandlingen har avslutats. Dessa är vanligtvis reversibla. Hepatiska händelser kan vara svåra och i extremt sällsynta fall har dödsfall rapporterats. Dessa har nästan alltid inträffat hos patienter med allvarlig bakomliggande sjukdom eller patienter som samtidigt tar läkemedel som har potential för hepatiska effekter (se avsnitt 4.8).

Antibiotikautlöst kolit har rapporterats med nästan alla antibakteriella preparat, inklusive amoxicillin, och svårighetsgraden kan variera från lätt till livshotande (se avsnitt 4.8). Därför är det viktigt att överväga den här diagnosen hos patienter som uppvisar diarré under eller efter administrering av något antibiotikum. Om antibiotikautlöst kolit uppträder bör behandlingen med amoxicillin/klavulansyra omedelbart avbrytas, läkare konsulteras och lämplig behandling påbörjas. Antiperistaltiska läkemedel är kontraindicerade i detta fall.

Regelbunden bedömning av organsystemfunktioner, t.ex. njurfunktion, leverfunktion och hematopoietisk funktion, rekommenderas vid långvarig behandling.

Förlängning av protrombintiden har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som fått amoxicillin/klavulansyra. Lämplig kontroll bör ske när antikoagulantia används samtidigt. Justeringar av dosen orala antikoagulantia kan vara nödvändiga för att bibehålla önskad antikoagulation (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen justeras enligt graden av nedsättning (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med nedsatt urinutsöndring har kristalluri (inklusive akut njurskada) observerats i mycket sällsynta fall, till övervägande del vid parenteral behandling. Under administrering av höga doser av amoxicillin bör ett adekvat vätskeintag och en adekvat urinutsöndring bibehållas för att minska risken för kristalluri förorsakad av amoxicillin. Kontrollera regelbundet hos patienter med blåskateter att katetern är öppen (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Vid kontroll av förekomst av glukos i urin vid behandling med amoxicillin ska alltid enzymatiska glukosoxidasmetoder användas eftersom falska positiva resultat kan förekomma med icke-enzymatiska metoder.

Förekomsten av klavulansyra i Bioclavid kan leda till en icke-specifik bindning av IgG och albumin till de röda blodkropparnas membran, vilket kan leda till ett falskt positivt Coombs test.

Det finns rapporter om positiva testresultat med Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test hos patienter som fått amoxicillin/klavulansyra som därefter befanns vara fria från *Aspergillus*-infektion. Korsreaktioner med polysackarider och polyfuranoser som inte härrör från *Aspergillus* har rapporterats med Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA-test. Således ska positiva testresultat hos patienter som får amoxicillin/klavulansyra tolkas med försiktighet och bekräftas med andra diagnosmetoder.

Bioclavid innehåller aspartam, sorbitol, glukos, bensylalkohol och natrium.

Detta läkemedel innehåller 1,7 mg aspartam per 1 ml färdigberedd suspension. Aspartam är en fenylnaninkälla. Detta läkemedel ska användas med försiktighet till patienter med fenylnaninuri.

Detta läkemedel innehåller 0,03 mg sorbitol och 0,21 mg glukos per 1 ml färdigberedd suspension.

Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller 0,11 mg bensylalkohol per 1 ml färdigberedd suspension. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 ml färdigberedd suspension, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Orala antikoagulantia

Orala antikoagulantia och antibiotika i form av penicillin har använts i stor omfattning utan rapporter om interaktion. I litteraturen finns det dock fall av ökat INR (international normalised ratio) hos patienter som får underhållsbehandling med acenokumarol eller warfarin och som fått en kur amoxicillin. Om samtidig administrering är nödvändig, ska protrombintid eller INR kontrolleras noggrant vid tillägg eller utsättande av amoxicillin. Dessutom kan det vara nödvändigt att justera dosen orala antikoagulantia (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Metotrexat

Penicillin kan minska utsöndringen av metotrexat och leda till en potentiell ökning av dess toxicitet.

Probenecid

Samtidig användning av probenecid rekommenderas inte. Probenecid minskar den tubulära sekretionen av amoxicillin. Samtidig användning av probenecid kan leda till ökade blodnivåer och långsammare eliminering än vanligt av amoxicillin.

Mykofenolatmofetil

Reduktioner i predoskoncentrationer av den aktiva metaboliten mykofenolsyra (MPA) på cirka 50 % har rapporterats hos mottagare av mykofenolatmofetil efter att peroral behandling med amoxicillin och klavulansyra inletts. Förändringarna i predoskoncentrationen representerar inte nödvändigtvis exakt förändringarna i den totala MPA-exponeringen.

En förändring i mykofenolatmofetildosen bör därför normalt inte vara nödvändig i frånvaro av kliniska tecken på transplantatdysfunktion. Emellertid krävs noggrann klinisk övervakning vid kombinationen och kort tid efter antibiotikabehandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Begränsade data om användning av amoxicillin/klavulansyra under graviditet hos människor tyder inte på någon ökad risk för medfödda missbildningar. En studie på kvinnor med prematur fosterhinneruptur rapporterade att profylaktisk behandling med amoxicillin/klavulansyra kan förknippas med en ökad risk för nekrotiserande enterokolit hos nyfödda barn. Användning ska undvikas under graviditet, om inte läkaren anser det vara absolut nödvändigt.

Amning

Båda ämnena utsöndras i bröstmjolk (data om effekterna av klavulansyra på det ammade barnet saknas). Därför är diarré eller svampinfektioner i slemhinnor möjliga hos det ammade barnet, så att amningen måste avbrytas. Möjligheten för sensibilisering bör beaktas.

Amoxicillin/klavulansyra ska endast användas under amningen efter att ansvarig läkare gjort en noggrann risk-/nytta-bedömning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Biverkningar kan dock förekomma (t.ex. allergiska reaktioner, yrsel, krampanfall) som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är diarré, illamående och kräkningar.

Biverkningar som härrör från kliniska studier och uppföljning efter godkännandet för försäljning anges nedan, sorterade enligt MedDRA:s organsystemklassificering.

Följande terminologi har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer	
Mukokutan candidiasis	Vanliga
Överväxt av icke-känsliga organismer	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	
Reversibel leukopeni (inklusive neutropeni)	Sällsynta
Trombocytopeni	Sällsynta
Reversibel agranulocytos	Ingen känd frekvens
Hemolytisk anemi	Ingen känd frekvens
Förlängd blödnings- och protrombintid ¹	Ingen känd frekvens
Hjärtat	
Kounis syndrom	Ingen känd frekvens
Immunsystemet¹⁰	
Angioödem	Ingen känd frekvens
Anafylaxi	Ingen känd frekvens
Syndrom liknande serumsjuka	Ingen känd frekvens
Överkänslighetsvaskulit	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	
Yrsel	Mindre vanliga
Huvudvärk	Mindre vanliga
Reversibel hyperaktivitet	Ingen känd frekvens
Krampanfall ²	Ingen känd frekvens
Aseptisk meningit	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	
Diarré	Vanliga
Illamående ³	Vanliga
Kräkningar	Vanliga
Matsmältningsbesvär	Mindre vanliga
Antibiotikautlöst kolit ⁴	Ingen känd frekvens
Svart hårig tunga	Ingen känd frekvens
Missfärgning av tänderna ¹¹	Ingen känd frekvens
Läkemedelsutlöst enterokolit	Ingen känd frekvens
Akut pankreatit	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	
Ökningar av ASAT och/eller ALAT ⁵	Mindre vanliga
Hepatit ⁶	Ingen känd frekvens
Kolestatisk gulsot ⁶	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad⁷	
Hudutslag	Mindre vanliga
Pruritus	Mindre vanliga

Urtikaria	Mindre vanliga
Erythema multiforme	Sällsynta
Stevens–Johnsons syndrom	Ingen känd frekvens
Toxisk epidermal nekrolys	Ingen känd frekvens
Bullös exfoliativ dermatit	Ingen känd frekvens
Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) ⁹	Ingen känd frekvens
Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	Ingen känd frekvens
Linjär IgA-sjukdom	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	
Interstitiell nefrit	Ingen känd frekvens
Kristalluri ⁸ (inklusive akut njurskada)	Ingen känd frekvens
¹ Se avsnitt 4.4. ² Se avsnitt 4.4. ³ Illamående förknippas oftast med höga orala doser. Om gastrointestinala reaktioner är påtagliga kan de reduceras genom att Bioclavid tas med en måltid. ⁴ Inklusive pseudomembranös kolit och blödande kolit (se avsnitt 4.4). ⁵ En måttlig ökning av ASAT och/eller ALAT har noterats hos patienter behandlade med betalaktamantibiotika, men signifikansen av dessa resultat är okänd. ⁶ Dessa händelser har noterats med andra penicilliner och cefalosporiner (se avsnitt 4.4). ⁷ Om några hudöverkänslighetsreaktioner inträffar ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.4). ⁸ Se avsnitt 4.9. ⁹ Se avsnitt 4.4. ¹⁰ Se avsnitt 4.3 och 4.4. ¹¹ Missfärgning av tändernas yta har mycket sällan rapporterats hos barn. En god munhygien kan förhindra fläckar på tänderna, eftersom de vanligtvis försvinner vid tandborstning.	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken på överdos

Gastrointestinala symtom och störningar av vätske- och elektrolytbalansen kan förekomma. Kristalluri förorsakad av amoxicillin, som i vissa fall leder till njursvikt, har observerats (se avsnitt 4.4).

Krampanfall kan förekomma hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter som får höga doser.

Fällning av amoxicillin har rapporterats i blåskatetrar, i huvudsak efter intravenös administrering av höga doser. Regelbundna kontroller av att katetern är öppen ska göras (se avsnitt 4.4).

Behandling av intoxication

Gastrointestinala symtom kan behandlas symtomatiskt, med kontroll av vätske-/elektrolytbalansen.

Amoxicillin/klavulansyra kan tas bort från cirkulationen med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk; antibakteriella betalaktamer, penicilliner; kombinationer av penicilliner, inkl. kombinationer med betalaktamashämmare, ATC-kod: J01CR02.

Verkningsmekanism

Amoxicillin är ett semisyntetiskt penicillin (betalaktamantibiotikum) som hämmar en eller flera enzymer (penicillinbindande proteiner, PBP) i biosyntesen av bakteriell peptidoglykan, som är en viktig strukturell komponent i den bakteriella cellväggen. Hämmning av peptidoglykansyntesen leder till en försvagning av cellväggen, som vanligtvis följs av celllys och celledöd.

Amoxicillin är känsligt för den degraderande effekten av betalaktamaser producerade av resistenta bakterier och därför inkluderar amoxicillins verkningspektrum ensamt inte organismer som producerar dessa enzymer.

Klavulansyra är en betalaktam som strukturellt liknar penicilliner. Det inaktiverar vissa betalaktamasymer och förhindrar således inaktivering av amoxicillin. Klavulansyra ensamt har ingen kliniskt användbar antibakteriell effekt.

Farmakokinetik och farmakodynamik

Den tid som överstiger minsta hämmande koncentration av amoxicillin i plasma ($T > MIC$) är den bästa determinanten för effekten av behandlingen.

Resistensmekanismer

De två huvudsakliga resistensmekanismerna för amoxicillin/klavulansyra är:

- Inaktivering orsakad av de bakteriella betalaktamaser som inte själva hämmas av klavulansyra, t.ex. klass B, C och D.
- Förändring av penicillinbindande proteiner, vilka minskar det antibakteriella medlets affinitet för målet.

Bakteriernas impermeabilitet eller effluxpumpmekanismer kan orsaka eller bidra till bakterieresistens, särskilt för gramnegativa bakterier.

Brytpunkter

Brytpunkterna för känslighet för amoxicillin/klavulansyra är de som anges av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Organism	Brytpunkter för känslighet ($\mu\text{g/ml}$)		
	Känslig	Intermediär	Resistent
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulasnegativa stafylokocker ²	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	1–2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegativa anaeroba ¹	≤ 4	8	> 8
Grampositiva anaeroba ¹	≤ 4	8	> 8
Icke artrelaterade brytpunkter ¹	≤ 2	4–8	> 8

¹ Rapporterade värden avser amoxicillinkoncentrationer. I syfte att testa känslighet är koncentrationen av klavulansyra fastställd vid 2 mg/l.
² Rapporterade värden avser oxacillinkoncentrationer.

³ Brytpunktsvärden i tabellen är baserade på brytpunkter för ampicillin.

⁴ Brytpunkten för resistens på R > 8 mg/l garanterar att alla isolat med resistensmekanismer är rapporterade som resistenta.

⁵ Brytpunktsvärden i tabellen är baserade på brytpunkter för bensylpenicillin.

Resistensprevalensen kan variera geografiskt och över tiden för valda arter och lokal information om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Expertråd ska sökas vid behov när den lokala resistensprevalensen är sådan att användningen av läkemedlet vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Vanliga känsliga arter
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänsliga) ^f Koagulasnegativa stafylokocker (meticillinkänsliga) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> och andra betahemolytiska streptokocker <i>Streptococcus viridans</i> spp
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecium</i> ⁵
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Organismer med inneboende resistens
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Serratia</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Andra mikroorganismer</u> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>

Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

[§] Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av förvärvad resistensmekanism.

[£] Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistent mot amoxicillin/klavulansyra.

¹ *Streptococcus pneumoniae* som är resistent mot penicillin bör inte behandlas med denna formulering av amoxicillin/klavulansyra (se avsnitt 4.2 och 4.4).

² Stammar med minskad känslighet har rapporterats i vissa EU-länder med en frekvens högre än 10 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Amoxicillin och klavulansyra sönderdelas helt i vattenlösningar vid fysiologiskt pH. Båda komponenterna absorberas snabbt och väl vid oral administrering. Absorptionen av amoxicillin/klavulansyra optimeras vid intag strax före en måltid. Efter oral administrering är biotillgängligheten för amoxicillin och klavulansyra cirka 70 %. Plasmaprofilerna för båda komponenterna är likartade och tiden till maximal plasmakoncentration (T_{max}) för båda är cirka en timme.

Resultaten för en studie i vilken amoxicillin/klavulansyra (875 mg/125 mg tabletter två gånger dagligen) administrerades i fastande tillstånd till en grupp friska frivilliga visas nedan.

Genomsnittliga (\pm SD) farmakokinetiska parametrar					
Aktiv(a) substans(er)	Dos (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max}^* (h)	$AUC_{(0-24)}$ (μ g.h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
Amoxicillin					
AMX/CA 875/125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0–2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Klavulansyra					
AMX/CA 875/125 mg	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0–2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12
AMX – amoxicillin, CA – klavulansyra * Median (intervall)					

De serumkoncentrationer av amoxicillin och klavulansyra som uppnåddes med amoxicillin/klavulansyra liknar de koncentrationer som produceras vid oral administrering av ekvivalenta doser av amoxicillin eller klavulansyra ensamt.

Distribution

Cirka 25 % av total klavulansyra i plasma och 18 % av total amoxicillin i plasma är bundet till protein. Den apparenta distributionsvolymen är cirka 0,3–0,4 l/kg för amoxicillin och cirka 0,2 l/kg för klavulansyra.

Efter intravenös administrering har både amoxicillin och klavulansyra konstaterats i gallblåsa, bukvävnad, hud-, fett- och muskelvävnader, synovial- och peritonealvätska, galla och var. Amoxicillin distribueras inte i tillräcklig mängd till cerebrospinalvätskan.

Djurstudier visar inga tecken på signifikant vävnadsretention av läkemedelsderivat material för någon komponent. Amoxicillin, i likhet med de flesta penicilliner, kan påvisas i bröstmjölk. Spår mängder av klavulansyra kan också påvisas i bröstmjölk (se avsnitt 4.6).

Både amoxicillin och klavulansyra har visat sig passera placentabariären (se avsnitt 4.6).

Metabolism

Amoxicillin utsöndras delvis i urinen som den inaktiva penicilloinsyran i mängder motsvarande upp till 10–25 % av den initiala dosen. Klavulansyra metaboliseras i hög grad hos människa och elimineras i urin och faeces och som koldioxid i utandningsluft.

Eliminering

Den huvudsakliga elimineringsvägen för amoxicillin är via njurarna, medan det för klavulansyra sker genom både renala och icke-renala mekanismer.

Amoxicillin/klavulansyra har en genomsnittlig elimineringshalveringstid på cirka en timme och en genomsnittlig total clearance på cirka 25 l/timme hos friska personer. Cirka 60–70 % av amoxicillin och cirka 40–65 % av klavulansyra utsöndras oförändrat i urin under de första 6 timmarna efter administrering av en enkel dos Bioclavid 250 mg/125 mg eller 500 mg/125 mg tabletter. Olika studier har visat att urinutsöndringen är 50–85 % för amoxicillin och 27–60 % för klavulansyra under en 24-timmarsperiod. När det gäller klavulansyra utsöndras den största mängden läkemedel under de första två timmarna efter administrering.

Samtidig användning av probenecid fördröjer utsöndringen av amoxicillin men inte njurutsöndring av klavulansyra (se avsnitt 4.5).

Ålder

Elimineringshalveringstiden för amoxicillin är likartad för barn runt 3 månader till 2 år jämfört med äldre barn och vuxna. För mycket små barn (inklusive prematura nyfödda) ska administreringsintervallet inte överstiga administrering två gånger om dagen under den första veckan, på grund av omognad i fråga om den renala elimineringsvägen. Eftersom det är mer troligt att äldre patienter har nedsatt njurfunktion ska försiktighet iakttas vid val av dos, och det kan vara bra att övervaka njurfunktion.

Kön

Efter oral administrering av amoxicillin/klavulansyra till friska män och kvinnor har kön ingen signifikant betydelse på farmakokinetiken för amoxicillin eller klavulansyra.

Nedsatt njurfunktion

Total serumclearance för amoxicillin/klavulansyra minskar proportionellt med nedsatt njurfunktion. Minskningen av läkemedelsclearance är mer uttalad för amoxicillin än för klavulansyra, eftersom en större andel amoxicillin utsöndras via njurarna. Doseringen vid nedsatt njurfunktion måste således förebygga olämplig ackumulering av amoxicillin samtidigt som adekvata nivåer av klavulansyra bibehålls (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion ska doseras med försiktighet och leverfunktionen kontrolleras regelbundet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Toxicitetsstudier med upprepad dosering utförd på hundar med amoxicillin/klavulansyra visar gastrisk irritation och kräkningar samt missfärgad tunga.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med Bioclavid eller dess komponenter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

vattenfri citronsyra
vattenfritt trinatriumcitrat
aspartam (E951)
talk
guar
kiseldioxid
naturliga smakämnen
naturidentiska smakämnen
artificiella smakämnen
glukos
maltodextrin
butylhydroxianisol (E320)
sorbitol (E420)
akaciagummi (E414)
alfatokoferol (E307)
bensylalkohol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

Den färdigberedda suspensionen hålls stabil i 7 dygn vid en temperatur på 2–8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut förpackningen väl.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulvret till oral suspension är förpackat i en gul glasflaska (typ III glas), 60 ml, 120 ml eller 150 ml, med öppning formad för skruvlock.
Barnsäkert skruvlock med sigill med prägling.

Sprutdosereare (5 ml) för 60 ml flaskor (för förpackningarna med 35 ml, 50 ml eller 60 ml suspension).

Mätsked (5 ml) för 120 ml flaskor (för förpackningarna med 70 ml, 75 ml eller 100 ml suspension) och 150 ml flaskor (för förpackningarna med 140 ml suspension).

Originalförpackningar för beredning av 35, 50, 60, 70, 75, 100 eller 140 ml suspension.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid expediering av läkemedlet ska det torra pulvret beredas till en oral suspension enligt följande:
Öppna skruvlocket och kontrollera att flaskans sigill är obrutet och tätt fäst vid flasköppningen.
Använd inte om sigillet är brutet. Avlägsna sigillet försiktigt och fullständigt och kassera det innan du bereder preparatet. Fyll flaskan med vatten till strax under markeringen på etiketten och skaka genast ordentligt. Fyll sedan på vatten ända upp till markeringen och skaka kraftigt igen.
Skaka flaskan ordentligt varje gång innan du drar upp suspension ur den.

31,9 ml vatten tillsätts för att få 35 ml beredd oral suspension.
45,5 ml vatten tillsätts för att få 50 ml beredd oral suspension.
54,6 ml vatten tillsätts för att få 60 ml beredd oral suspension.
63,7 ml vatten tillsätts för att få 70 ml beredd oral suspension.
68,3 ml vatten tillsätts för att få 75 ml beredd oral suspension.
89,3 ml vatten tillsätts för att få 100 ml beredd oral suspension.
125,0 ml vatten tillsätts för att få 140 ml beredd oral suspension.

Den beredda suspensionen är naturvit.

Använd inte detta läkemedel om det finns synliga pulverklumpar i flaskan innan beredning.
Använd inte den beredda suspensionen om dess färg avviker från den ovan beskrivna.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18291

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.12.2004

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.02.2023