

## 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-valmisteen 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-valmisteen vaihtoehtoisten lääkemuotojen (eli sellaisten muotojen, jotka sisältävät suuremman annoksen amoksisilliinia ja/tai joissa amoksisilliinin 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  $\geq 40$  kg painavien lasten kokonaisvuorokausiannos on tätä Betaklav-valmisteen lääkemuotoa käytettäessä 1 500 mg amoksisilliinia/375 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti. Alle 40 kg painavien lasten enimmäisannos vuorokaudessa on tätä Betaklav-valmisteen lääkemuotoa käytettäessä 2 400 mg amoksisilliinia/600 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti.

#### Annostus 875 mg amoksisilliini/125 mg klavulaanihappo

Aikuisten ja  $\geq 40$  kg painavien lasten kokonaisvuorokausiannos on tätä Betaklav-valmisteen lääkemuotoa käytettäessä 1 750 mg amoksisilliinia/250 mg klavulaanihappoa kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltuna ja 2 625 mg amoksisilliinia/375 mg klavulaanihappoa kolme kertaa vuorokaudessa annosteltuna, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti. Alle 40 kg painavien lasten enimmäisannos vuorokaudessa on tätä Betaklav-valmisteen lääkemuotoa käytettäessä 1 000–2 800 mg amoksisilliinia/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 $\geq 40$ 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.

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	Suositteltu kerta-annos [mg/painokilo] (ks. yllä)
Amoksisilliiniannos [mg/painokilo] yhtä kerta-annosta kohden (1 kalvopäällysteinen tabletti)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67–20
Klavulaanihappoannos [mg/painokilo] yhtä kerta-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-valmisteeseen 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).

Alla olevassa taulukossa on esitetty lasten saamat amoksisilliini- ja klavulaanihappoannokset (mg/painokilo) 25–40 kg painavilla lapsilla yhden 875 mg/125 mg tabletin kerta-annoksen jälkeen.

Paino [kg]	40	35	30	25	Suositteltu kerta-annos [mg/painokilo] (ks. yllä)
Amoksisilliiniannos [mg/painokilo] yhtä kerta-annosta kohden (1 kalvopäällysteinen tabletti)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5–22,5 (korkeintaan 35)
Klavulaanihappoannos [mg/painokilo] yhtä kerta-annosta kohden (1 kalvopäällysteinen tabletti)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8–3,2 (korkeintaan 5)

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

#### *Iäkkäät*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

#### *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 $\geq 40$ 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 hemodialyysia 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 kreatiinipuhdistuma 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.

#### *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.

Hoito voidaan aloittaa parenteraalisesti noudattaen laskimoon annettavan valmisteiden valmisteyhteenvedon ohjeita, ja jatkaa suun kautta annettavalla valmisteella.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, jollekin penisilliinille 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 yliherkkyysoireita (kuten anafylaktoidisia reaktioita ja vakavia ihoon liittyviä haittavaikutuksia). Yliherkkyysoire voi kehittyä Kounisin oireyhtymäksi, vakavaksi allergiseksi reaktioksi, joka voi johtaa sydäninfarktiin (ks. kohta 4.8). 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.

Lääkkeen aiheuttamaa enterokoliittista oireyhtymää (drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) on raportoitu pääasiassa amoksisilliini-klavulaanihappoa saavilla lapsilla (ks. kohta 4.8). Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä on allerginen reaktio, jonka pääoire on pitkittynyt oksentaminen (1–4 tuntia lääkkeen otosta) ilman allergisia iho- tai hengitysoireita. 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 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 klavulaanihappoestolle 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-klavulaanihapon 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-klavulaanihappoa saavilla potilailla. Jos samanaikaista antikoagulanttihoitoa käytetään, asianmukainen seuranta on tarpeen. Peroraalisten antikoagulanttien annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen halutun hyytymisenestön 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 (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio), lähinnä parenteraalisen hoidon yhteydessä. Suurten amoksisilliiniannosten käytön yhteydessä on syytä huolehtia riittävästä nesteytyksestä ja virtsanerityksestä amoksisilliinin aiheuttaman kidevirtsaisuuden riskin pienentämiseksi. Jos potilaalla on virtsatiekatetri, on tarkistettava säännöllisesti, ettei katetri ole tukkeutunut (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

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

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

Amoksisilliini/klavulaanihappo-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-/klavulaanihappohoitoa saavien potilaiden positiivisiin testituloksiin on suhtauduttava varauksella, ja ne on vahvistettava muiden diagnostisten menetelmien avulla.

#### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti 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 samanaikaista käyttöä ei ole suositeltavaa. 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 klavulaanilahapolla, 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 seuranta on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoidon 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-klavulaanilahapon raskaudenaikaisesta käytöstä eivät viittaa synnynnäisten epämuodostumien vaaran suurenemiseen. Yhdessä tutkimuksessa naisilla, joilla sikiökalvo oli revennyt ennen aikaisesti, profylaktisen amoksisilliini/klavulaanilahappohoidon ilmoitettiin mahdollisesti liittyvän suurentuneeseen nekrotisoivan enterokoliitin riskiin vastasyntyneillä. Käyttöä on vältettävä raskauden aikana, ellei hoitava lääkäri pidä sitä välttämättömänä.

##### Imetys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn 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 Betaklav-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 saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
<b>Infektiot</b>	
Yleinen	Mukokutaaninen kandidiaasi
Tuntematon	Resistenttien mikrobien lisääntyminen
<b>Veri ja imukudos</b>	
Harvinainen	Korjautuva leukopenia (myös neutropenia) Trombosytopenia
Tuntematon	Korjautuva agranulosytoosi Hemolyyttinen anemia Vuotoajan ja protrombiiniajan pidentyminen <sup>1</sup>

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
Immuunijärjestelmä <sup>10</sup>	
Tuntematon	Angioneuroottinen edeema Anafylaksi Seerumisairauden kaltainen oireyhtymä Allerginen vaskuliitti
Hermosto	
Melko harvinainen	Huimaus Päänsärky
Tuntematon	Korjautuva hyperaktiivisuus Kouristukset <sup>2</sup> Aseptinen aivokalvontulehdus (aseptinen meningiitti)
Sydän	
Tuntematon	Kounisin oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Ripuli
Yleinen	Pahoinvointi <sup>3</sup> Oksentelu
Melko harvinainen	Ruoansulatushäiriöt
Tuntematon	Antibiootihoidon yhteydessä esiintyvä suolitulehdus <sup>4</sup> Musta nukkainen kieli Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä Akuutti haimatulehdus
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen	ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu <sup>5</sup>
Tuntematon	Hepatiitti <sup>6</sup> Kolestaattinen keltaisuus <sup>6</sup>
Iho ja ihonalainen kudus <sup>7</sup>	
Melko harvinainen	Ihottuma Kutina Urtikaria
Harvinainen	Erythema multiforme
Tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Rakkulainen kesivä ihottuma Akuutti yleistynyt märkärakkulainen eksanteema <sup>9</sup> Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS) Lineaarinen IgA-sairaus
Munaiset ja virtsatiet	
Tuntematon	Interstitiaalinfriitti Kidevirtsaus <sup>8</sup> (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio)
<sup>1</sup> Ks. kohta 4.4 <sup>2</sup> Ks. kohta 4.4 <sup>3</sup> Pahoinvointi liittyy useimmiten suuriin peroraalisiin annoksiin. Mahdollisia ruoansulatuskanavan reaktioita voidaan vähentää ottamalla Betaklav aterian alussa. <sup>4</sup> Mukaan lukien pseudomembranoottinen suolitulehdus ja vuotava suolitulehdus (ks. kohta 4.4). <sup>5</sup> Kohtalaista ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousua on todettu potilailla, joita on hoidettu beetalaktaamiantibiooteilla, mutta näiden löydösten merkitystä ei tunneta. <sup>6</sup> Näitä tapahtumia on todettu muilla penisilliineillä ja kefalosporiineilla (ks. kohta 4.4). <sup>7</sup> Jos yliherkkyyteen viittaavia ihoreaktioita esiintyy, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.4). <sup>8</sup> Ks. kohta 4.9 <sup>9</sup> Ks. kohta 4.4 <sup>10</sup> 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

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

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

Amoksisilliinista johtuvaa kidevirtaisuutta, 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 elektrolyyttitasapainoon.

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.

#### Herkkyden raja-arvot

EUCAST-toimikunnan (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittelemät herkkyden (minimum inhibitory concentration, MIC) raja-arvot on listattu Euroopan lääkeviraston (EMA) verkkosivuilla: [https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section)

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.

<u>Yleisesti herkät lajit</u>
<u>Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä) <sup>ε</sup> <i>Koagulaasi-negatiiviset stafylokokit</i> (metisilliinille herkät) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> ja muut beetahemolyytiset streptokokit <i>Streptococcus viridans</i> -ryhmä <u>Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Lajit, joiden hankittu resistenssi saattaa aiheuttaa ongelmia</u>
<u>Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>§</sup> <u>Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Luontaisesti resistentit organismit</u>
<u>Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp.

*Legionella pneumophila*  
*Morganella morganii*  
*Providencia* spp.  
*Pseudomonas* sp.  
*Serratia* sp.  
*Stenotrophomonas maltophilia*  
Muut mikro-organismit  
*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Coxiella burnetti*  
*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup> Luonnostaan kohtalainen herkkyys ilman hankittua resistenssimekanismia.

<sup>€</sup> Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä amoksisilliini-klavulaanihapolle.

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

<sup>2</sup> 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.

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

Farmakokineettiset parametrit, keskiarvo ( $\pm$ SD)					
Annettu vaikuttava aine	Annos	$C_{max}$	$T_{max}$ *	AUC <sub>(0-24h)</sub>	T 1/2
	(mg)	(mikrog/ml)	(h)	(mikrog.h/ml)	(h)
Amoksisilliini					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 $\pm$ 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 $\pm$ 8,87	1,15 $\pm$ 0,20
Klavulaanihappo					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 $\pm$ 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 $\pm$ 3,86	0,98 $\pm$ 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 ( $\pm$ SD)					
Annettu vaikuttava aine	Annos	$C_{max}$	$T_{max}$ *	AUC <sub>(0-24h)</sub>	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 amoksisilliiniä tai klavulaanihappoa suun kautta vastaavina annoksina.

#### Jakautuminen

Noin 25 % plasman kokonaisklavulaanihapposta 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 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 suurena määrinä 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 noin yksi tunti ja keskimääräinen kokonaispuhdistuma noin 25 l/h terveillä henkilöillä. Noin 60–70 % amoksisilliinista ja noin 40–65 % klavulaanihapposta 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 % klavulaanihapposta. 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 amoksisilliiniin eikä klavulaanihapon farmakokinetiikkaan, kun amoksisilliini/klavulaanihappovalmistetta annetaan suun kautta terveille miehille ja naisille.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Amoksisilliini-klavulaanihapon kokonaispuhdistuma seerumista vähenee suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen. Puhdistuma vähenee jyrkemmin amoksisilliiniin 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, genotoksisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin*

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Kolloidinen, vedetön piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

#### *Kalvopäällyste*

Titaanidioksidi (E171)

Hypromelloosi (E464)

Propyleeniglykoli (E1520)

Talkki (E553b)

Etyyliselluloosa (E462)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

#### Repäisy pakkaus ja läpipainopakkaus

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Repäisy pakkaus (A/A): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia kotelossa.  
Läpipainopakkaus (OPA/A/PVC-AI): 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 NUMEROT**

500 mg/125 mg: 32012

875 mg/125 mg: 32013

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.9.2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.6.2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.4.2024

Lisätieto tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Betaklav 500 mg/125 mg filmdragerade tabletter

Betaklav 875 mg/125 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Betaklav 500 mg/125 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg amoxicillin (som amoxicillintrihydrat) och 125 mg klavulansyra (som kaliumklavulanat).

Betaklav 875 mg/125 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 875 mg amoxicillin (som amoxicillintrihydrat) och 125 mg klavulansyra (som kaliumklavulanat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

500 mg/125 mg: Vitfärgad kapselformad filmdragerad tablett med "I 06" inpräntat på ena sidan och slät på den andra sidan, tablettlängd: 19,40 ± 0,10 mm.

875 mg/125 mg: Vitfärgad kapselformad filmdragerad tablett med "I 07" inpräntat på ena sidan och slät på den andra sidan, tablettlängd: 21,70 ± 0,10 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Betaklav 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 Betaklav för att behandla en särskild infektion:

- Förväntade patogener och deras troliga känslighet mot antibakteriella medel (se avsnitt 4.4)
- Infektionens svårighetsgrad och placering
- Patientens ålder, vikt och njurfunktion enligt nedan.

Användning av alternativa formuleringar av Betaklav (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).

#### Dosering för 500 mg/125 mg amoxicillin/klavulansyra

För vuxna och barn  $\geq 40$  kg ger den här formuleringen av Betaklav en total daglig dos på 1 500 mg amoxicillin och 375 mg klavulansyra vid administrering enligt rekommendation nedan. För barn  $< 40$  kg ger den här formuleringen av Betaklav en maximal daglig dos på 2 400 mg amoxicillin och 600 mg klavulansyra vid administrering enligt rekommendation nedan.

#### Dosering för 875 mg/125 mg amoxicillin/klavulansyra

För vuxna och barn  $\geq 40$  kg ger den här formuleringen av Betaklav en total daglig dos på 1 750 mg amoxicillin och 250 mg klavulansyra vid administrering två gånger dagligen, och 2 625 mg amoxicillin och 375 mg klavulansyra vid administrering tre gånger dagligen enligt rekommendation nedan. För barn  $< 40$  kg ger den här formuleringen av Betaklav en maximal daglig dos på 1 000-2 800 mg amoxicillin och 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 amoxicillin/klavulansyra 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 ny undersökning (se avsnitt 4.4 för mer information om förlängd behandling).

#### Vuxna och barn $\geq 40$ kg

Rekommenderade doser för 500 mg/125 mg amoxicillin/klavulansyra:

- en dos à 500 mg/125 mg 3 gånger per dag;

Rekommenderade doser för 875 mg/125 mg amoxicillin/klavulansyra:

- 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.

#### Pediatrisk population

##### Barn $< 40$ kg

Barn kan behandlas med Betaklav tabletter och suspension.

Rekommenderade doser för 500 mg/125 mg amoxicillin/klavulansyra:

- 20 mg/5 mg/kg/dag till 60 mg/15 mg/kg/dag, fördelat på tre doser

Då tabletterna inte kan delas ska barn som väger under 25 kg inte behandlas med Betaklav tabletter.

Tabellen nedan visar den administrerade dosen (mg/kg kroppsvikt) hos barn som väger mellan 25 kg till 40 kg vid administrering av en 500 mg/125 mg tablett.



Kroppsvikt [kg]	40	35	30	25	Rekommenderad engångsdos [mg/kg kroppsvikt] (se ovan)
Amoxicillin [mg/kg kroppsvikt] per engångsdos (1 filmdragerad tablett)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 – 20
Klavulansyra [mg/kg kroppsvikt] per engångsdos (1 filmdragerad tablett)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 – 5

Barn som är 6 år eller yngre eller väger mindre än 25 kg bör företrädesvis behandlas med amoxicillin/klavulansyra suspension.

Inga kliniska data finns tillgängliga för doser med formuleringar av Betaklav 4:1 som överstiger 40 mg/10 mg/kg per dag hos barn under 2 år.

Rekommenderade doser för 875 mg/125 mg amoxicillin/klavulansyra:

- 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).

Tabellen nedan visar den administrerade dosen (mg/kg kroppsvikt) hos barn som väger mellan 25 kg till 40 kg vid administrering av en 875 mg/125 mg tablett.

Kroppsvikt [kg]	40	35	30	25	Rekommenderad engångsdos [mg/kg kroppsvikt] (se ovan)
Amoxicillin [mg/kg kroppsvikt] per engångsdos (1 filmdragerad tablett)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (upp till 35)
Klavulansyra [mg/kg kroppsvikt] per engångsdos (1 filmdragerad tablett)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (upp till 5)

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

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

#### *Äldre*

Ingen dosjustering bedöms vara nödvändig.

#### *Nedsatt njurfunktion*

##### 500 mg/125mg filmdragerade tabletter

Dosjusteringar är baserade på maximala rekommenderade doser av amoxicillin.

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

#### *Vuxna och barn ≥ 40 kg*

CrCl: 10–30 ml/min	500 mg/125 mg 2 gånger dagligen
--------------------	---------------------------------

CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg 1 gång dagligen
Hemodialys	500 mg/125 mg varje dygn, plus 500 mg/125 mg under dialys, som ska upprepas i slutet av dialysen (eftersom serumkoncentrationerna av både amoxicillin och klavulansyra är nedsatta)

#### *Barn < 40 kg*

CrCl: 10–30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg två gånger dagligen (maximalt 500 mg/125 mg två gånger dagligen).
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg per dag som engångsdos (maximalt 500 mg/125 mg).
Hemodialys	15 mg/3,75 mg/kg en gång dagligen. Före hemodialys: 15 mg/3,75 mg/kg. Efter hemodialys: 15 mg/3,75 mg per kg ska administreras för att återställa cirkulerande läkemedelsnivåer.

#### 875 mg/125 mg filmdragerade tabletter

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 Betaklav-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).

#### Administreringsätt

Betaklav är avsett för oral användning.

Administreras i början av en måltid för att minska eventuell gastrointestinal intolerans.

Behandlingen kan starta parenteralt enligt produktresumén för IV-formulering och fortsätta med en oral formulering.

### **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/nedsatt leverfunktion på grund 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 reaktioner 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 intag) 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 Betaklav är inte lämplig att använda om det föreligger en stor risk att presumtiva patogener har nedsatt känslighet eller resistens mot 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 sannolikheten 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 exantemisk pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.8). Denna reaktion kräver att behandlingen med Betaklav avbryts och kontraindicerar senare administrering av amoxicillin.

Amoxicillin/klavulansyra ska användas med försiktighet hos patienter med tecken på 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 alla antibiotika. Om antibiotikautlöst kolit uppträder bör behandlingen med Betaklav omedelbart avbrytas, läkare kontaktas 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 ordineras 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).

Kristalluri (inklusive akut njurskada) har i mycket sällsynta fall observerats hos patienter med minskad urinutsöndring, främst vid parenteral behandling. Under administrering av höga doser amoxicillin rekommenderas att adekvat vätskeintag och urinutsöndring upprätthålls för att minska risken för kristalluri. Kontrollera med jämna mellanrum att katetern inte blockerats hos patienter med urinkateter (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 Betaklav kan leda till en icke-specifik bindning av IgG och albumin av de röda blodkropparnas membran, vilket leder 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.

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, 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 ökad INR (international normalised ratio) hos patienter som står på acenokumarol eller warfarin och som fått en kur amoxicillin. Om samtidig administrering är nödvändig, ska protrombintid eller INR kontrolleras noggrant med 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 toxicitet.

#### Probenecid

Samtidig användning av probenecid rekommenderas inte. Probenecid minskar den tubulära sekretionen av amoxicillin. Samtidig användning av probenecid kan leda till ökade och förlängda blodnivåer av amoxicillin men inte av klavulansyra.

#### Mykofenolatmofetil

Hos patienter som använder mykofenolatmofetil har en minskning av förmedicinerings-koncentrationerna av den aktiva metaboliten (MPA) på ca 50 % rapporterats efter samtidig behandling med amoxicillin/klavulansyra. Förändringen av förmedicinerings-koncentrationerna avspeglar inte nödvändigtvis reell förändring i MPA:s totala exponering. Förändring av mykofenolatmofetildosen är därför vanligen inte nödvändig utan kliniska tecken på transplantatets funktionsstörningar. Noggrann klinisk uppföljning krävs vid samtidig behandling och kort efter antibiotikabehandlingen.

### **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 att den är absolut nödvändig.

#### Amning

Båda ämnena utsöndras i bröstmjolk (det saknas kunskap om effekterna av klavulansyra på det ammade barnet). Därför är diarré och svampinfektioner i slemhinnor möjliga hos det ammade barnet, så att amningen kanske måste avbrytas. Risken för överkänslighet bör övervägas. Amoxicillin/klavulansyra ska endast användas under amningen efter att ansvarig läkare gjort en 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 köra bil 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 av Betaklav anges nedan, sorterade enligt MedDRA:s organklassificering.

- 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)

Systemorganklass	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Vanliga	Mukokutan candidiasis
Ingen känd frekvens	Överväxt av icke-känsliga organismer
Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Reversibel leukopeni (inklusive neutropeni) Trombocytopeni
Ingen känd frekvens	Reversibel agranulocytos Hemolytisk anemi Förlängd blödnings- och protrombintid <sup>1</sup>
Immunsystemet <sup>10</sup>	
Ingen känd frekvens	Angioneurotiskt ödem Anafylaxi Syndrom liknande serumsjuka Överkänslighetsvaskulit
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanliga	Yrsel Huvudvärk
Ingen känd frekvens	Reversibel hyperaktivitet Krampanfall <sup>2</sup> Aseptisk meningit
Hjärtat	
Ingen känd frekvens	Kounis syndrom
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Diarré
Vanliga	Illamående <sup>3</sup> Kräkningar

Mindre vanliga	Matsmältningsbesvär
Ingen känd frekvens	Antibiotikautlöst kolit <sup>4</sup> Svart hårig tunga Läkemedelsutlöst enterokolit Akut pankreatit
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Ökningar av ASAT och/eller ALAT <sup>5</sup>
Ingen känd frekvens	Hepatit <sup>6</sup> Kolestatisk gulsot <sup>6</sup>
Hud och subkutan vävnad <sup>7</sup>	
Mindre vanliga	Hudutslag Pruritus Urticaria
Sällsynta	Erythema multiforme
Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys Bullös exfoliativ dermatit Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) <sup>9</sup> Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) Linjär IgA-sjukdom
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	Interstitiell nefrit Kristalluri <sup>8</sup> (inklusive akut njurskada)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se avsnitt 4.4.</li> <li>2. Se avsnitt 4.4.</li> <li>3. Illamående förknippas oftare med höga orala doser. Om gastrointestinala reaktioner är påtagliga kan de reduceras genom att Betaklav tas i början av en måltid.</li> <li>4. Inklusive pseudomembranös kolit och blödande kolit (se avsnitt 4.4).</li> <li>5. En måttlig ökning av ASAT och/eller ALAT har noterats hos patienter behandlade med betalaktamantibiotika, men signifikansen av dessa resultat är okänd.</li> <li>6. Dessa händelser har noterats med andra penicilliner och cefalosporiner (se avsnitt 4.4).</li> <li>7. Om några hudöverkänslighetsreaktioner inträffar ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.4).</li> <li>8. Se avsnitt 4.9.</li> <li>9. Se avsnitt 4.4.</li> <li>10. Se avsnitt 4.4.</li> </ol>	

#### 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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

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).

Gastrointestinala symtom och störningar av vätske- och elektrolytbalansen kan vara påtagliga. Kristalluri

försakad 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.

### Behandling

Gastrointestinala symtom kan behandlas symtomatisk, med kontroll av vatten-/elektrolytbalansen.  
Amoxicillin/klavulansyra kan tas bort från cirkulationen med hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, Kombinationer av penicilliner, inklusive kombinationer med betalaktamashämmare, ATC-kod: J01CR02.

#### Verkningsmekanism

Amoxicillin är ett semisyntetiskt penicillin (betalaktam-antibiotika) som inhiberar en eller flera enzymer (kallas ofta penicillinbindande proteiner, PBP) i biosyntesen av bakteriell peptidoglykan, som är en viktig strukturell komponent i den bakteriella cellväggen. Inhibitionen av peptidoglykansyntesen leder till en försvagning av cellväggen, som vanligtvis följs av cellys och celldöd.

Amoxicillin är känslig för degradering 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. Den inaktiverar vissa betalaktamasenzymer och förhindrar således inaktivering av amoxicillin. Klavulansyra ensamt har ingen kliniskt användbar antibakteriell verkan.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Den tid som överstiger minsta inhiberande koncentration ( $T > MIC$ ) anses vara den huvudsakliga determinanten för effekten av amoxicillin.

#### Resistensmekanism

De två huvudsakliga resistensmekanismerna för amoxicillin/klavulansyra är:

- Inaktivering orsakad av de bakteriella betalaktamaser som inte själva inhiberas av klavulansyra, inklusive klass B, C och D.
- Förändringar av penicillinbindande proteiner, vilka minskar det antibakteriella ämnets affinitet för målet.

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

#### Brytpunkter för känslighetstestning

Minsta inhiberande koncentration (MIC)-brytpunkter anges av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) och finns listade på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: [https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medical-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medical-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section)

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

<u>Vanliga känsliga arter</u>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>

*Gardnerella vaginalis*  
*Staphylococcus aureus* (meticillinkänsliga) <sup>£</sup>  
*Koagulasnegativa stafylokocker* (meticillinkänsliga)  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>  
*Streptococcus pyogenes* och andra betahemolytiska streptokocker  
*Streptococcus viridans*-grupp

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

*Capnocytophaga* spp.  
*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pasteurella multocida*

Anaeroba mikroorganismer

*Bacteroides fragilis*  
*Fusobacterium nucleatum*  
*Prevotella* spp.

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

Aeroba grampositiva mikroorganismer

*Enterococcus faecium* <sup>§</sup>

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

*Escherichia coli*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*

Organismer med inneboende resistens

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

*Acinetobacter* sp.  
*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter* sp.  
*Legionella pneumophila*  
*Morganella morganii*  
*Providencia* spp.  
*Pseudomonas* sp.  
*Serratia* sp.  
*Stenotrophomonas maltophilia*

Andra mikroorganismer

*Chlamydomphila pneumoniae*  
*Chlamydomphila psittaci*  
*Coxiella burnetti*  
*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup> Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av förvärvad resistensmekanism.

<sup>£</sup> Alla meticillinresistanta stafylokocker är resistenta mot amoxicillin/klavulansyra.

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



<sup>2</sup> 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 i början av 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.

De farmakokinetiska resultaten för en studie i vilken amoxicillin/klavulansyra (500 mg/125 mg tabletter tre gånger dagligen) administrerades i fastande tillstånd till en grupp friska frivilliga visas nedan.

Genomsnittliga ( $\pm$ SD) farmakokinetiska parametrar					
Administrerade aktiva substanser	Dos	$C_{max}$	$T_{max}$ *	AUC <sub>(0-24h)</sub>	T 1/2
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
Amoxicillin					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 $\pm$ 2,26	1,5 (1,0–2,5)	53,5 $\pm$ 8,87	1,15 $\pm$ 0,20
Klavulansyra					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 $\pm$ 0,83	1,5 (1,0–2,0)	15,72 $\pm$ 3,86	0,98 $\pm$ 0,12
AMX – amoxicillin, CA – klavulansyra * Median (intervall)					

De farmakokinetiska 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					
Administrerade aktiva substanser	Dos	$C_{max}$	$T_{max}$ *	AUC <sub>(0-24h)</sub>	T 1/2
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
Amoxicillin					
AMX/CA 875 mg/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 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 – 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 läkemedelsderiverat 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).

Båda amoxicillin och klavulansyra har visat sig passera placentabarriären (se avsnitt 4.6).

#### Biotransformation

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 amoxicillin/klavulansyra 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 iaktas 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 endera 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**

Icke-kliniska data 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 Betaklav eller dess komponenter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna*

Mikrokristallin cellulosa (E460)  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)  
Magnesiumstearat (E470b)

#### *Filmdragering*

Titandioxid (E171)  
Hypromellos (E464)  
Propylenglykol (E1520)  
Talk (E553b)  
Etylcellulosa (E462)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

#### Strip och blister

Förvaras vid högst 25 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Strip (A/A): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 eller 500 filmdragerade tabletter i en kartong.  
Blister (OPA/A/PVC-A): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 eller 500 filmdragerade tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.  
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm/Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

500 mg/125 mg: 32012  
875 mg/125 mg: 32013

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 3.9.2015  
Datum för den senaste förnyelsen: 15.6.2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

17.4.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).