

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bioclavid 500 mg/125 mg kalvopäällysteinen tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai vaaleankeltaisia, soikeita ja kaksoiskuperia, ja niissä on molemmilla puolilla jakouurre.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

## 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.

Biocladidin 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  $\geq 40$  kg painoisille lapsille kokonaisvuorokausiannokseksi tulee tällä Bioclavid-valmistemuodolla 1 500 mg amoksisilliiniä / 375 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan jäljempänä kuvattuun tapaan. Alle 40 kg painoisille lapsille enimmäisvuorokausiannokseksi tulee tällä Bioclavid-valmistemuodolla 2 400 mg amoksisilliiniä / 600 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan jäljempänä kuvattuun tapaan. Jos suuremman amoksisilliinin vuorokausiannoksen katsotaan olevan tarpeen, suositellaan toista Bioclavid-valmistemuotoa, 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 hoitokausia. Hoitoa ei saa jatkaa yli 14 vuorokauden ajan ilman tilanteen uudelleenarviointia (hoidon pidentäminen, ks. kohta 4.4).

#### Aikuiset ja lapset ( $\geq 40$ kg)

Yksi 500 mg / 125 mg annos kolmesti vuorokaudessa.

#### Lapset ( $< 40$ kg)

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

Lasten hoitoon voidaan käyttää Bioclavid -tabletteja, suspensioita tai lapsille tarkoitettuja annospusseja.

Bioclavid -tabletteja ei voi jakaa, joten niitä ei tule 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	Suosittelun 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

Korkeintaan 6-vuotiaiden tai alle 25 kg painavien lasten Bioclavid -hoito pitäisi toteuttaa oraalisuspensiona tai lapsille tarkoitettuina annospusseina.

Bioclavid 4:1 -valmistemuotojen käytöstä alle 2-vuotiailla lapsilla ei ole saatavilla kliinistä tietoa 40 mg / 10 mg/kg/vrk suuremmista annoksista.

#### Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutokset perustuvat amoksisilliinin suositeltuun enimmäispitoisuuteen. Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on yli 30 ml/min.

#### *Aikuiset ja lapset ( $\geq 40$ kg)*

CrCl: 10–30 ml/min	500 mg/125 mg kahdesti vuorokaudessa
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg kerran vuorokaudessa
Hemodialyysi	500 mg/125 mg 24 tunnin välein, plus 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 kahdesti vuorokaudessa (enimmillään 500 mg/125 mg kahdesti vuorokaudessa).
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg yhtenä vuorokausiannoksena (enimmillään 500 mg/125 mg).
Hemodialyysi	15 mg/3,75 mg/kg kerran vuorokaudessa. Ennen hemodialyysyä 15 mg / 3,75 mg/kg. Verenkierron lääkeainepitoisuuksien palauttamiseksi hemodialyysin jälkeen on annettava 15 mg / 3,75 mg per kg.

### 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 otetaan ruokailun yhteydessä, jotta ruoansulatuskanavan haittavaikutukset olisivat mahdollisimman vähäiset.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

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

Anamneesissa amoksisilliini/klavulaanihapon aiheuttama keltaisuus /maksan vaja toiminta (ks. kohta 4.8).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

Penisilliinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (kuten anafylaksian kaltaisia reaktioita ja vakavia ihoon liittyviä haittavaikutuksia). 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 amoksisilliini-klavulaanihappoa saavilla lapsilla (ks. kohta 4.8). Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä on allerginen reaktio, jonka pääoire on pitkittynyt oksentaminen (1-4 tuntia lääkkeen annostelusta) 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. pneumoniae* hoitoon.

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

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

Allopurinolin samanaikainen käyttö amoksisilliinin kanssa voi suurentaa allergisten ihoreaktioiden riskiä.

Pitkäaikaiskäyttö 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 Bioclavid-hoito on keskeytettävä ja amoksisilliinin anto on jatkossa vasta-aiheista.

Amoksisilliini/klavulaanihapon käytössä on noudatettava varovaisuutta maksan vajaatoimintapotilailla (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 (myös makrolidien) käytön yhteydessä on ilmoitettu antibiootikoliittia, 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. Antibiootikoliittitapauksessa amoksisilliini/klavulaanihappohoito 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 hematopoiesi.

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

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

Potilailla, joiden virtsaneritys on heikentynyt, on hyvin harvoin havaittu virtsakiteitä (mukaan lukien akuutti munuaissvaurio), lähinnä parenteraalihoidon yhteydessä. Suurten amoksisilliiniannosten käytön

yhteydessä on suositeltavaa huolehtia riittävästä nesteytyksestä ja virtsanerityksestä amoksisilliinikiteiden riskin pienentämiseksi. Jos potilaalla on virtsatietkatetri, sen aukiolo on varmistettava säännöllisesti (ks. Kohdat 4.8 ja 4.9).

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

Bioclavidin sisältämä klavulaanihappo voi aiheuttaa 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.

Bioclavid sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen 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 samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Probenesidi heikentää amoksisilliinin erittymistä munuaistubuluksissa. Probenesidin samanaikainen käyttö voi johtaa veren amoksisilliinipitoisuuden suurenemiseen ja tavallista hitaampaan poistumiseen.

##### Mykofenolaattimofetiili

Mykofenolaattimofetiilia saavilla potilailla on raportoitu mykofenolaattimofetiilin aktiivisen metaboliitin, mykofenolihapon (MPA), annosta edeltävän pitoisuuden pienenemistä noin 50 %:lla oraalisen amoksisilliini-klavulaanihappo yhdistelmän aloittamisen jälkeen. Annosta edeltävän pitoisuuden muutokset eivät välttämättä kuvasta tarkasti MPA:n kokonaisaltistuksessa tapahtuvaa muutosta.

Tästä johtuen mykofenolaattimofetiilin annoksen muuttamisen ei yleensä pitäisi olla tarpeen ellei kliinistä osoitusta siirteen vajaatoiminnasta ole. Kuitenkin tarkka kliininen seuranta on tarpeen antibiootihoidon aikana ja lyhyen aikaa sen 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/klavulaanihappovalmisteen käytöstä raskauden aikana eivät viittaa

synnynnäisten epämuodostumien riskin suurenemiseen ihmisellä. Yhdessä tutkimuksessa naisilla, joilla sikiökalvo oli revennyt ennenaikaisesti, profylaktisen amoksisilliini/klavulaanihappohoidon 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 kliinisissä Bioclavid-tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisessä haittavaikutusseurannassa ilmoitetut haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaan.

Haittavaikutusten yleisyyden luokitteluun on käytetty seuraavia termejä:

Hyvin yleinen (> 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 arviointiin)

<b>Infektiot</b>	
Ihon ja limakalvojen kandidoosi	Yleinen
Ei-herkkien mikrobien liikakasvu	Tuntematon
<b>Veri ja imukudos</b>	
Korjautuva leukopenia (myös neutropenia)	Harvinainen
Trombosytopenia	Harvinainen
Korjautuva agranulosytoosi	Tuntematon
Hemolyyttinen anemia	Tuntematon
Vuotoajan ja protrombiiniajan piteneminen <sup>1</sup>	Tuntematon
<b>Sydän</b>	
Kounisin oireyhtymä	Tuntematon
<b>Immuunijärjestelmä<sup>10</sup></b>	
Angioedeema	Tuntematon
Anafylaksi	Tuntematon
Seerumitaudin kaltainen oireyhtymä	Tuntematon
Allerginen vaskuliitti	Tuntematon
<b>Hermosto</b>	
Huimaus	Melko harvinainen
Päänsärky	Melko harvinainen
Korjautuva yliaktiivisuus	Tuntematon
Kouristuskohtaukset <sup>2</sup>	Tuntematon

Aseptinen meningiitti	Tuntematon
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Ripuli	Hyvin yleinen
Pahoinvointi <sup>3</sup>	Yleinen
Oksentelu	Yleinen
Ruoansulatushäiriöt	Melko harvinainen
Antibioottikoliitti <sup>4</sup>	Tuntematon
Musta karvakieli	Tuntematon
Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä	Tuntematon
Akuutti haimatulehdus	Tuntematon
<b>Maksa ja sappi</b>	
ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu <sup>5</sup>	Melko harvinainen
Maksatulehdus <sup>6</sup>	Tuntematon
Kolestaattinen keltaisuus <sup>6</sup>	Tuntematon
<b>Iho ja ihonalainen kudus<sup>7</sup></b>	
Ihottuma	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen
Nokkosihottuma	Melko harvinainen
Erythema multiforme	Harvinainen
Stevens–Johnsonin oireyhtymä	Tuntematon
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Tuntematon
Rakkulainen eksfoliativinen dermatiitti	Tuntematon
Akuutti yleistynyt pustuloosi <sup>9</sup>	Tuntematon
Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)	Tuntematon
Lineaarinen IgA -sairaus	Tuntematon
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
Interstitiaafrüitti	Tuntematon
Virtsakiteet <sup>8</sup> (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio)	Tuntematon
<p>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 yliherkkyyshoite kehittää, 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.</p>	

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

### 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 hemodialyysillä.

## 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/klavulaanilahpille

Mikrobi	Herkkyuden raja-arvot (mikrog/ml)		
	Herkkä	Kohtalaisen herkkä	Resistentti
<i>Haemophilus influenzae 1</i>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis 1</i>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus 2</i>	≤ 2	-	> 2
Koagulaasinegatiiviset stafylokokit 2	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus 1</i>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G<sup>5</sup></i>	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae<sup>3</sup></i>	≥ 0,5	1–2	> 2
<i>Enterobacteriaceae 1,4</i>	-	-	> 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 klavulaanilahpitoisuus 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 resistenssimekanismia.  
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 infektiotyyppien kohdalla.

<b>Yleisesti herkät lajit</b>
<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 1</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> ja muut beetahemolyttiset streptokokit <i>Streptococcus viridans spp.</i>
<u>Gramnegatiiviset aerobit</u> <i>Capnocytophaga spp.</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae 2</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobiset mikrobit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella spp.</i>
<b>Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma</b>

<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>
<b>Luontaisesti resistentit mikrobit</b>
<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/klavulaanihappo valmistemuodolla (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<sub>max</sub>) on molemmilla noin 1 tunti.

Seuraavassa esitetään tulokset tutkimuksesta, jossa amoksisilliinia/klavulaanihappoa (500 mg/125 mg tabletit kahdesti vuorokaudessa) annettiin tyhjään mahaan vapaaehtoisille koehenkilöille.

Farmakokinetiikan parametrien keskiarvo (± keskihajonta)					
Vaikuttava(at) aine(et)	Annos	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> *	AUC (0–24)	T <sub>1/2</sub>
	(mg)	(mikrog/ml)	(h)	(mikrog.h/ml)	(h)
<b>Amoksisilliini</b>					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0–2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
<b>Klavulaanihappo</b>					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0–2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12

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

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 amoksisilliinin 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**

Magnesiumstearaatti  
Talkki  
Povidoni K25  
Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Trietyylisitraatti  
Hypromelloosi  
Etyyliselluloosa  
Natriumlauryylisulfaatti  
Setyylialkoholi  
Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

Suljetut alumiinifolioliuskat, joissa polyeteenipäällyste.  
Yksittäispakkaus, jossa on 10, 12, 15, 16, 20, 24, 30, 36 tai 100x1 kalvopäällysteistä tablettia  
Sairaalapakkaus, jossa on 100 kalvopäällysteistä tablettia  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Itävalta

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

12895

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.12.1997  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.07.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.02.2023

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bioclavid 500 mg/125 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

De filmdragerade tabletterna är vita till ljusgula, ovala, bikonvexa med brytskåra på båda sidor. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

## 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)
- Samhällsförvärvad 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 antibakteriella 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  $\geq 40$  kg ger den här formuleringen av Bioclavid en total daglig dos på 1500 mg amoxicillin/375 mg klavulansyra vid administrering enligt rekommendation nedan. För barn  $< 40$  kg ger den här formuleringen av Bioclavid en maximal daglig dos på 2400 mg amoxicillin/600 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 ( $\geq 40$ kg)

En 500 mg/125 mg dos 3 gånger per dag.

#### Barn ( $< 40$ kg)

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

Barn kan behandlas med Bioclavid tabletter, suspensioner eller dospåsar ämnade för barn.

Eftersom tabletterna inte kan delas får barn som väger mindre än 25 kg inte behandlas med Bioclavid tabletter.

Tabellen nedan visar den mottagna dosen av amoxicillin och klavulansyra (mg/kg kroppsvikt) till barn som väger 25 kg till 40 kg vid administrering av en enkeldos 500 mg/125 mg tablett.

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

Barn upp till 6 år eller som väger mindre än 25 kg bör företrädesvis behandlas med Bioclavid suspension eller dospåsar för barn.

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

#### Äldre

Ingen dosjustering bedöms vara nödvändig.

#### Nedsatt njurfunktion

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 $\geq 40$ kg*

CrCl: 10–30 ml/min	500 mg/125 mg två gånger dagligen.
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg en gång dagligen.
Hemodialys	500 mg/125 mg var 24:e timme samt 500 mg/125 mg under dialys, som ska upprepas vid dialysens slut (eftersom serumkoncentrationerna av både amoxicillin och klavulansyra sjunker)

#### *Barn ( $< 40$ kg)*

CrCl: 10–30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg två gånger per dygn (maximal dos 500 mg/125 mg två gånger per dygn)
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg per dygn som engångsdos (maximal dos 500 mg/125 mg)

Hemodialys	15 mg/3,75 mg/kg en gång per dygn. Före hemodialysen 15 mg/3,75 mg/kg. För att läkemedelskoncentrationerna i blodet ska upprätthållas, ges 15 mg/3,75 mg/kg efter hemodialysen.
------------	---

#### Nedsatt leverfunktion

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

#### Administreringssätt

Bioclavid administreras oralt.

Bioclavid ska ges med en måltid för att minska eventuell gastrointestinal intolerans.

Behandlingen kan startas parenteralt enligt anvisningarna i produktresumén för IV-formuleringar av läkemedlet och fortsättas 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 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 administrering) 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 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 symptom på akut generaliserad exantemisk 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 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 symptom 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 makrolider, 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 amoxicillin/klavulansyra 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 ordinerats 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 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 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.

Biocladid innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad 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.

##### Mykofenolatmofetil

Reduktioner i predos (dalvärde) koncentrationer av den aktiva metaboliten mykofenolsyra (MPA) på cirka 50 % har rapporterats hos mottagare av mykofenolatmofetil under dagarna direkt efter att behandling med amoxicillin och klavulansyra inletts. Förändringarna i predosnivån representerar inte nödvändigtvis 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 att den är absolut nödvändig.

##### Amning

Båda ämnena utsöndras i bröstmjölk (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. Möjligheten för sensibilisering bör beaktas.

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

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts för att utvärdera läkemedlets effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. 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 Bioclauid anges nedan, sorterade enligt MedDRA:s organklassificering.

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)

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mukokutan candidiasis	Vanliga
Överväxt av icke-känsliga organismer	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Reversibel leukopeni (inklusive neutropeni)	Sällsynta
Trombocytopeni	Sällsynta
Reversibel agranulocytos	Ingen känd frekvens
Hemolytisk anemi	Ingen känd frekvens
Förlängd blödnings- och protrombintid <sup>1</sup>	Ingen känd frekvens
<b>Hjärtjukdomar</b>	
Kounis syndrom	Ingen känd frekvens
<b>Immunsystemet<sup>10</sup></b>	
Angioneurotiskt ödem	Ingen känd frekvens
Anafylaxi	Ingen känd frekvens
Syndrom liknande serumsjuka	Ingen känd frekvens
Överkänslighetsvaskulit	Ingen känd frekvens
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Yrsel	Mindre vanliga
Huvudvärk	Mindre vanliga
Reversibel hyperaktivitet	Ingen känd frekvens
Krampanfall <sup>2</sup>	Ingen känd frekvens
Aseptisk meningit	Ingen känd frekvens
<b>Magtarmkanalen</b>	
Diarré	Mycket vanliga
Illamående <sup>3</sup>	Vanliga
Kräkningar	Vanliga
Matsmältningsbesvär	Mindre vanliga
Antibiotikautlöst kolit <sup>4</sup>	Ingen känd frekvens
Svart hårig tunga	Ingen känd frekvens
Läkemedelsutlöst enterokolit	Ingen känd frekvens
Akut pankreatit	Ingen känd frekvens
<b>Lever och gallvägar</b>	
Ökningar av ASAT och/eller ALAT <sup>5</sup>	Mindre vanliga
Hepatit <sup>6</sup>	Ingen känd frekvens
Kolestatisk gulsot <sup>6</sup>	Ingen känd frekvens
<b>Hud och subkutan vävnad<sup>7</sup></b>	
Hudutslag	Mindre vanliga
Pruritus	Mindre vanliga
Urticaria	Mindre vanliga
Erythema multiforme	Sällsynta
Stevens-Johnsons syndrom	Ingen känd frekvens
Toxisk epidermal nekrolis	Ingen känd frekvens
Bullös exfoliativ dermatit	Ingen känd frekvens

Akut generaliserad exantematös pustules (AGEP) <sup>9</sup>	Ingen känd frekvens
Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	Ingen känd frekvens
Linjär IgA-sjukdom	Ingen känd frekvens
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Interstitiell nefrit	Ingen känd frekvens
Kristalluri <sup>8</sup> (inklusive akut njurskada)	Ingen känd frekvens
<sup>1</sup> Se avsnitt 4.4. <sup>2</sup> Se avsnitt 4.4. <sup>3</sup> Illamående förknippas oftare med höga orala doser. Om gastrointestinala reaktioner är påtagliga kan de reduceras genom att Bioclavid tas med en måltid. <sup>4</sup> Inklusive pseudomembranös kolit och blödande kolit (se avsnitt 4.4). <sup>5</sup> En måttlig ökning av ASAT och/eller ALAT har noterats hos patienter behandlade med betalaktamantibiotika, men signifikansen av dessa resultat är okänd. <sup>6</sup> Dessa händelser har noterats med andra penicilliner och cefalosporiner (se avsnitt 4.4). <sup>7</sup> Om några hudöverkänslighetsreaktioner inträffar ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.4). <sup>8</sup> Se avsnitt 4.9. <sup>9</sup> Se avsnitt 4.4. <sup>10</sup> Se avsnitt 4.3 och 4.4.	

#### 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](http://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 vara påtagliga. 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 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; 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 (kallas ofta 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 celldöd.

Amoxicillin är känsligt 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. Det inaktiverar vissa betalaktamasenzymer och förhindrar således inaktivering av amoxicillin. Klavulansyra ensamt har ingen kliniskt användbar antibakteriell effekt.

### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

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

### Resistensmekanism

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.

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

### Brytpunkter

MIC-brytpunkter för amoxicillin/klavulansyra är de som anges av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

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

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

<sup>2</sup> Rapporterade värden avser oxacillinkoncentrationer.

<sup>3</sup> Brytpunktsvärden i tabellen är baserade på brytpunkter för ampicillin.

<sup>4</sup> Den resistenta brytpunkten på  $R > 8$  mg/l garanterar att alla isolat med resistensmekanismer är rapporterade som resistenta.

<sup>5</sup> Brytpunktsvärden i tabellen är baserade på brytpunkter för benzympenicillin.

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.

<b>Vanliga känsliga arter</b>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänsliga) £ Koagulasnegativa stafylokocker (meticillinkänsliga) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> och andra betahemolytiska streptokocker <i>Streptococcus viridans</i> -grupp
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</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>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<b>Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem</b>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$
<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>
<b>Organismer med inneboende resistens</b>
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Andra mikroorganismer</u> <i>Chlamydomyxa pneumoniae</i> <i>Chlamydomyxa psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
\$ Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av förvärvad resistensmekanism. £ Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot amoxicillin/klavulansyra. <sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> 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 två gånger dagligen) administrerades i fastande tillstånd till en grupp friska frivilliga visas nedan.

Genomsnittliga ( $\pm$ SD) farmakokinetiska parametrar					
Administrerade aktiva substanser	Dos (mg)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{max}^*$ (h)	AUC <sub>(0-24h)</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	T 1/2 (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 500/125 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 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 synbara 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).

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

### Biotransformation

Amoxicillin utsöndras delvis i urinen som den inaktiva penicillinsyran 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 njurfunktion 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 Bioclavid eller dess komponenter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Magnesiumstearat

Talk

Povidon K25

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Trietylcitrat

Hypromellos

Etylcellulosa

Natriumlaurylsulfat



Cetylalkohol  
Titandioxid (E 171)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Förseglade blisterkartor av aluminiumfolie täckta med polyeten.  
Endosförpackning med 10, 12, 15, 16, 20, 24, 30, 36 eller 100x1 filmdragerade tabletter.  
Sjukhusförpackning med 100 filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

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**

12895

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

Datum för första godkännande: 15.12.1997  
Datum för senaste förnyelse: 21.07.2008

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

10.02.2023