

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bioclavid 500 mg/125 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg amoksisilliiniä (amoksisilliiniriidraattina) ja 125 mg klavulaanihappoa (kaliumklavulanaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 0,276 mmol (6,36 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Kalvopäällysteiset tabletit ovat luonnonvalkoisia, 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.

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

Aikuisille ja ≥ 40 kg painoisille lapsille kokonaisvuorokausiannokseksi tulee tällä Bioclavid-valmistemuodolla 1 500 mg amoksisilliinia / 375 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan jäljempänä kuvattuun tapaan. Alle 40 kg painoisille lapsille enimmäisvuorokausiannokseksi tulee tällä Bioclavid-valmistemuodolla 2 400 mg amoksisilliinia / 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 (≥ 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 (≥ 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 häiritsevät vaikutukset olisivat mahdollisimman vähäiset.

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

4.3 Vasta-aiheet

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

Anamneesissa vaikea välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksi) jollekin toiselle beetalaktaamiantibioteille (esim. kefalosporiineille, karbapeneemille tai monobakteemille).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen amoksisilliini/klavulaanihappohoidon aloittamista on selvitettävä huolella aiemmat yliherkkyysreaktiot penisilliineille, kefalosporiineille tai muille beetalaktaamiantibioteille (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 häiritseviä vaikutuksia). 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.

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 beetalaktaamiantibioteille 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 mononukleositarvuntaa 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 vajaatoimintapotilaille (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.8).

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

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden (myös makrolidien) käytön yhteydessä on ilmoitettu antibioottikoliittia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievistä hengenvaaralliseen (ks. kohta 4.8). On siis tärkeää ottaa tämä mahdollisuus huomioon, jos potilaalle kehittyy ripuli jonkin antibiootin annon aikana tai jälkeen. Antibioottikoliittitapauksessa 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 hematopoeesi.

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

Munuaisten vajaatoimintapotilaille lääkeannosta tulee muuttaa munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan (ks. kohta 4.2).

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

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. Se ei kuitenkaan vaikuta klavulaanihapon pitoisuuteen eikä 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 sieninfektio, 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

Yleisimmän 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 (≥ 1/100, < 1/10):

Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100):

Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)

Hyvin harvinainen (< 1/10 000)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Infektiot	
Ihon ja limakalvojen kandidoosi	Yleinen
Ei-herkkien mikrobien liikakasvu	Tuntematon
Veri ja imukudos	
Korjautuva leukopenia (myös neutropenia)	Harvinainen
Trombosytopenia	Harvinainen
Korjautuva agranulosytoosi	Tuntematon
Hemolyyttinen anemia	Tuntematon
Vuotoajan ja protrombiiniajan piteneminen ¹	Tuntematon
Immuunijärjestelmä¹⁰	
Angioedeema	Tuntematon
Anafylaksi	Tuntematon
Seerumitaudin kaltainen oireyhtymä	Tuntematon
Allerginen vaskuliitti	Tuntematon
Hermosto	
Huimaus	Melko harvinainen
Päänsärky	Melko harvinainen
Korjautuva yliaktiivisuus	Tuntematon
Kouristuskohtaukset ²	Tuntematon
Aseptinen meningiitti	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	
Ripuli	Yleinen
Pahoinvointi ³	Yleinen
Oksentelu	Yleinen
Ruoansulatushäiriöt	Melko harvinainen
Antibioottikoliitti ⁴	Tuntematon
Musta karvakieli	Tuntematon
Maksa ja sappi	
ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu	Melko harvinainen
Maksatulehdus ⁵	Tuntematon
Kolestaattinen keltaisuus ⁶	Tuntematon

Iho ja ihonalainen kudosis ⁷	
Ihottuma	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen
Nokkosihottuma	Melko harvinainen
Erythema multiforme	Harvinainen
Stevens–Johnsonin oireyhtymä	Tuntematon
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Tuntematon
Rakkulainen eksfoliatiivinen dermatiitti	Tuntematon
Akuutti yleistynyt pustuloosi ⁹	Tuntematon
Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatie	
Interstitiaalinefriitti	Tuntematon
Virtsakiteet ⁸	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 yliherkkyyshoireaktio kehittyy, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.4). 8 Ks. kohta 4.9 9 Ks. kohta 4.4 10 ks. kohdat 4.3 ja 4.4.</p>	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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 entsyymien (penisilliiniä sitovan PBP-proteiinin) toimintaa bakteerien peptidoglykaanin biosynteesireitillä. Peptidoglykaani on bakteerien soluseinämän oleellinen rakenneosana. Peptidoglykaanisynteesin esto heikentää soluseinämää, joka yleensä johtaa solun hajoamiseen ja solukuolemaan.

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

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

Farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka

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

Resistenssimekanismit

Kaksi keskeistä resistenssimekanismia amoksisilliini/klavulaanihapolle ovat:

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

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

Raja-arvot

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

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

1 Ilmoitetut arvot koskevat amoksisilliinipitoisuuksia. Herkkyystestauksessa käytetty

- klavulaanihappopitoisuus on vakioitu tasolle 2 mg/l.
 2 Ilmoitetut arvot koskevat oksasilliinipitoisuuksia.
 3 Taulukon raja-arvot perustuvat ampisilliinin raja-arvoihin.
 4 Resistenssin raja-arvoa $R > 8$ mg/l käyttämällä varmistetaan, että resistenteiksi ilmoitetaan kaikki isolaatit, joilla on resistenssimekanismeja.
 5 Taulukon raja-arvot perustuvat bentsyylipenisilliinin raja-arvoihin.

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

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

Gramnegatiiviset aerobit

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

Muut mikrobit

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Luonnostaan kohtalaisen herkkiä lajeja, jos hankinnaiset resistenssimekanismit puuttuvat.
£ Kaikki metisilliiniresistentit stafylokokit ovat resistenttejä amoksisilliini/klavulaanihakopole
1 Penisilliiniresistenttejä *Streptococcus pneumoniae* -infektioita ei pidä hoitaa tällä amoksisilliini/klavulaanihakopovalmistemuodolla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
2 Eräissä EU-maissa on ilmoitettu olevan kantoja, joiden herkkyys on heikentynyt (yleisyys yli 10 %).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

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

Farmakokineetiikan parametrien keskiarvo (\pm keskihajonta)					
Vaikuttava(at) aine(et)	Annos (mg)	Cmax (mikrog/ml)	Tmax * (h)	AUC (0–24) (mikrog.h/ml)	T1/2 (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)					

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

Jakautuminen

Noin 25 % plasman kokonaisklavulaanihakosta 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, peritoneaalinsteessä, sapessa ja märkäeritteessä. Amoksisilliini ei jakaudu riittävässä määrin likvoriin.

Eläinkokeissa ei ole havaittu viitteitä siitä, että kummastakaan lääkeaineesta peräisin olevia jäämiä kertyisi kudoksiin. Amoksisilliini erittyy rintamaitoon, kuten useimmat penisilliinit. Myös klavulaanihapon jäämiä on havaittu rintamaidossa (ks. kohta 4.6).

Sekä amoksisilliiniin että klavulaanihapon on osoitettu läpäisevän istukan (ks. kohta 4.6).

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Amoksisilliini/klavulaanihappovalmisteen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin yksi tunti, ja keskimääräinen kokonaispuhdistuma on terveillä henkilöillä noin 25 l tunnissa. Noin 60–70 % amoksisilliinista ja noin 40–65 % klavulaanihakosta erittyy muuttumattomana virtsaan ensimmäisten 6 tunnin aikana yhden Biocladid 250 mg/125 mg tai 500 mg/125 mg tabletin annon jälkeen. Eri tutkimuksissa amoksisilliiniin 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 amoksisilliiniin eritystä, mutta ei klavulaanihapon munuaispoistumaa (ks. kohta 4.5).

Ikä

Amoksisilliiniin 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 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/klavulaanihappovalmistettä annetaan suun kautta terveille miehille ja naisille.

Munuaisten vajaatoiminta

Amoksisilliini/klavulaanihappovalmisteen kokonaispuhdistuma seerumista vähenee suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen. Puhdistuma vähenee jyrkemmin amoksisilliiniin kuin klavulaanihapon kohdalla, koska amoksisilliini erittyy suuremmissa määrin munuaisteitse. Munuaisten vajaatoiminnassa annokset on siis valittava siten, että vältetään amoksisilliiniin 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 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

22.12.2017