

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bioclavid 875 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää:

Amoksisilliinitrihydraattia	1004,5 mg
vastaten 875 mg amoksisilliinia	
Klavulaanihapon kaliumsuolaa	148,9 mg
vastaten 125 mg klavulaanihappoa	

Apuaineet, ks kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus: pitkänomainen, vaalean keltainen, jakourallinen tabletti

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Gramnegatiivisten ja grampositiivisten amoksisilliinille resistenttien bakteerien aiheuttamat infektiot, kun resistenssi johtuu beetalaktamaaseista mutta bakteerit ovat herkkiä amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmälle.

Jos on perusteltua syytä epäillä edellä mainittuja mikrobeja infektion aiheuttajiksi, hoito voidaan aloittaa tällä yhdistelmällä ennen kuin herkkyysmääritysten tulokset ovat saatavilla.

Bioclavid on indisoitu seuraavissa tiloissa:

Infektiot:

- *ylä- ja alahengitystieinfektiot*
 - - akuutti sinuiitti
 - - kroonisen bronkiitin äkillinen pahentuminen
 - - lohkokehkokuume

Bakteerien resistenssiä ja antibakteeristen aineiden tarkoituksenmukaista käyttöä ja määräämistä koskevat kansalliset ja viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2. Annostus ja antotapa

Bioclavid -annostus riippuu potilaan iästä, painosta ja munuaisten toiminnasta, infektion vaikeusasteesta ja sijainnista sekä epäilystä tai todetusta aiheuttajamikrobista.

Aikuisilla, nuorilla ja yli 12-vuotiailla lapsilla (paino yli 40 kg) annostus on yksi 825 mg Bioclavid-tabletti kahdesti päivässä.

Yksittäiset annokset on otettava säännöllisin välein vuorokauden aikana, ja mikäli mahdollista, annosvälin tulisi olla 12 tuntia.

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Jos munuaisten toiminta on heikentynyt, annostusta on pienennettävä munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta ja potilaan painosta riippuen. Bioclavid 875 mg tabletteja saa käyttää vain, jos potilaan GFR (= munuaiskerästen suodatusnopeus) on > 30 ml/min.

Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit on otettava kokonaisina nesteen kera. Tabletteja ei saa pureskella.

Amoksisilliini/klavulaanihappo suositellaan otettavaksi juuri ennen ateriaa ruoansulatuskanavan oireiden välttämiseksi.

Hoidon kesto

Bioclavid-hoitoa on yleensä jatkettava vielä 3 - 4 päivän ajan sen jälkeen, kun oireet ovat hävinneet tai lievittyneet, kuitenkin vähintään yleisten hoitosuositusten minimiajan. Hoitoa ei pidä jatkaa yli 14 vuorokautta ilman, että lääkäri arvioi potilaan tilan uudelleen.

Beetahemolyyttisten streptokokkien aiheuttamissa infektioissa hoidon keston tulisi olla vähintään 10 päivää myöhäiskomplikaatioiden (esim. reumakuumeen, glomerulonefriitin) välttämiseksi.

Valmistetta tulee käyttää vain lääkärin määräyksen mukaisesti.

4.3. Vasta-aiheet

Bioclavid 875 mg:n tabletteja ei anafylaktisen sokin vaaran vuoksi pidä antaa potilaille, joiden on todettu olevan yliherkkiä amoksisilliinille, klavulaanihapolle, beetalaktaamiantibiooteille (esim. penisilliineille, kefalosporiineille) tai jollekin valmisteen sisältämälle apuaineelle. Ennen hoidon aloittamista mahdolliset allergiset reaktiot (esim. aikaisemman penisilliini- tai kefalosporiinihoidon aikana) on selvitettävä huolellisella anamneesilla.

Bioclavid-hoitoa ei pidä antaa potilaille, joilla on esiintynyt maksan vajaatoimintaa jonkin amoksisilliini/klavulaanihappo-valmisteen aikaisemman käytön aikana.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Eksanteeman riski on selvästi suurentunut mononukleosia (mononucleosis infectiosa) ja leukemiaa sairastavilla potilailla, joten Bioclavid 875 mg:n tabletteja ei pidä määrätä näille potilaille.

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on todettu maksan vajaatoimintaa. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsiviä tai iäkkäitä (yli 60-vuotiaita) potilaita, ja näiden potilaiden maksan toimintaa on seurattava säännöllisesti (ks. Haittavaikutukset). Maksan toimintakokeet on tehtävä säännöllisesti mikäli maksavaurioihin viittaavia löydöksiä esiintyy, ja hoidon keskeyttämistä on harkittava jos maksa-arvot heikkenevät hoidon aikana.

Bioclavid-valmistetta ei pidä antaa, mikäli potilaalla on vaikeita ruoansulatuskanavan häiriöitä, joihin liittyy oksentelua ja/tai ripulia, sillä riittävää imeytymistä ei tällöin voida taata.

Mahdollinen riski *Clostridium difficile*n aiheuttamalle pseudomembranoottiselle koliitille on huomioitava, jos potilaalla ilmenee vaikeaa ja pitkään kestävä ripulia, ja amoksisilliini/klavulaanihappo-hoito on tällöin keskeytettävä. Suolen peristaltiikkaa hidastavien lääkkeiden käyttö on kontraindisoitu.

Bioclavid-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on vaikeita allergioita tai astma, sillä nämä potilaat ovat alttiimpia allergisille reaktioille.

Ennen hoidon aloittamista on huolellisesti selvitettävä, onko potilaalla aikaisemmin esiintynyt yliherkkyysoireita penisilliineille, kefalosporiineille tai muille aineille. Vakavia, ja yksittäistapauksissa jopa kuolemaan johtaneita yliherkkyysoireita on raportoitu potilailla, joilla aikaisemmin oli esiintynyt yliherkkyyttä jollekin penisilliinille.

Amoksisilliini voi saostua rakkokatetriin huoneenlämmössä, jos sen pitoisuus virtsassa on suuri, joten katetrin toiminta on tarkistettava säännöllisin välein.

Kaikkien laajakirjoisten antibioottien pitkäaikaiseen käyttöön liittyy resistenttien bakteerien tai hiivojen aiheuttamien superinfektioiden mahdollisuus.

Pitkäaikaishoidon aikana on tehtävä säännöllisesti munuaisten ja maksan toimintakokeet sekä hematologiset tutkimukset.

Jokainen tabletti sisältää 0,63 mmol kaliumia.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Amoksisilliini/klavulaanihappo ja muut antibiootit tai kemoterapia-aineet

Bioclavid-valmistetta ei pidä antaa yhdessä bakteriostaattisten mikrobilääkkeiden (kuten tetrasykliinien, makrolidien, sulfonamidien eikä kloramfenikolin) kanssa, sillä niiden kesken on todettu antagonistista vaikutusta in vitro.

Amoksisilliini/klavulaanihappo ja probenesidi

Probenesidi suurentaa ja pitkittää amoksisilliinin pitoisuutta seerumissa ja sapessa, sillä erittyminen munuaisten kautta estyy. Tämä ei kuitenkaan vaikuta klavulaanihapon eliminaatioon.

Amoksisilliini/klavulaanihappo ja allopurinoli

Allopurinolin käyttö yhdessä Bioclavid-valmisteen kanssa saattaa edistää allergisten ihoreaktioiden (eksanteeman) syntyä.

Amoksisilliini/klavulaanihappo ja sulfasalatsiini

Aminopenisilliinit saattavat laskea sulfasalatsiinin pitoisuutta plasmassa.

Amoksisilliini/klavulaanihappo ja metotreksaatti

Metotreksaattimyrkytysoireisiin johtaneita interaktioita amoksisilliinin ja metotreksaatin välillä on raportoitu. Metotreksaattipitoisuutta seerumissa on huolellisesti seurattava niillä potilailla, jotka samanaikaisesti käyttävät amoksisilliinia. Amoksisilliini huonontaa metotreksaatin munuaispuhdistumaa, todennäköisesti kilpailemalla samasta, yleisestä erityisreitistä munuaistiehyiden kautta.

Amoksisilliini/klavulaanihappo ja digoksiini

Digoksiinin imeytyminen saattaa lisääntyä, jos Bioclavid-valmistetta annetaan samanaikaisesti.

Amoksisilliini/klavulaanihappo ja disulfiraami

Bioclavid®-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti disulfiraamin kanssa.

Amoksisilliini/klavulaanihappo ja antikoagulantit

Verenvuototaipumus saattaa lisääntyä, jos Bioclavid-valmistetta annetaan samanaikaisesti kumariiniryhmään kuuluvien antikoagulanttien kanssa.

Amoksisilliini/klavulaanihappo ja hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Amoksisilliini saattaa joissakin harvinaisissa tapauksissa heikentää oraalisesti käytettävien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Ei-hormonaalista ehkäisyä on siksi käytettävä oraalisen ehkäisyvalmisteen lisäksi.

Vaikutus diagnostisten laboriokokeiden tuloksiin

Virtsan glukoosimäärityksissä käytettävät ei-entsymaattiset menetelmät saattavat antaa vääriä positiivisia tuloksia. Myös urobilinogeenimäärityksen tulos voi muuttua.

4.6. Raskaus ja imetys

Noin 560 raskaana olevista naisista kerättyjen tietojen perusteella ei nähty mitään viitteitä siitä, että amoksisilliini/klavulaanihapolla olisi haitallisia vaikutuksia raskauteen, sikiöön tai vastasyntyneeseen lapseen. Bioclavid-valmistetta tulisi kuitenkin varmuuden vuoksi käyttää raskausaikana vain, jos lääkäri arvioi mahdollisen hyödyn suuremmaksi kuin hoidosta mahdollisesti aiheutuvat haitat.

Molemmat lääkeaineet pääsevät istukan läpi alkioon/sikiöön ja erittyvät äidinmaitoon (klavulaanihapon vaikutuksia äidinmaitoa saavaan lapseen ei tunneta). Ripuli ja limakalvojen hiivasieni-infektiot ovat tämän vuoksi mahdollisia äidinmaitoa saavalla

lapsella, joten joissakin tapauksissa lapsen vieroittaminen saattaa olla aiheellista. Herkistymisen mahdollisuus on otettava huomioon.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen ei ole havaittu vaikuttavan haitallisesti ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8. Haittavaikutukset

Yliherkkyysoireet:

Yleiset (> 1/100)

Eksanteemana tai kutinana ilmenevät satunnaiset ihoreaktiot ovat mahdollisia. Tyypillinen tuhkarokon kaltainen ihottuma ilmaantuu yleensä 5 - 11 päivän kuluttua hoidon alkamisesta. Välitön urtikariareaktio on todennäköisesti osoitus penisiilliiniallergiasta, jolloin hoito on keskeytettävä ja tarvittaviin hoitotoimenpiteisiin ryhdyttävä. Lääkärin on erikseen arvioitava, voidaanko kyseiselle potilaalle enää tulevaisuudessa määrätä beetalaktamaasiantibiootteja.

Eksanteeman ilmaantuvuus on korkeampi potilailla, jotka sairastavat (infektioosia) mononukleoosia tai lymfaattista leukemiaa.

Myös eksanteemaa voi esiintyä satunnaisesti, varsinkin suun alueella. Mustakielen kehittyminen on hyvin harvinaista. Suun kuivuminen ja makuaistin häiriöt ovat mahdollisia.

Harvinaiset (< 1/1000)

Rakkulaisia tai hilseileviä ihoreaktioita (esim. erythema multiforme exudativum, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, necrolysis epidermalis toxica) ja anafylaktista sokkia on todettu joissakin harvinaisissa tapauksissa.

Vaikeita allergisia reaktioita, jotka johtuvat herkistymisestä 6-amino-penisillaaniryhmälle, on tullut esiin joissakin harvinaisissa tapauksissa. Näitä ovat esimerkiksi lääkekuume, eosinofilia, angioneuroottinen edeema (Quincken edeema), kurkunpään turvotus, seerumitauti, hemolyyttinen anemia, allerginen vaskuliitti tai interstitiaalinfriitti.

Dermatofyyttien ja penisilliinin välillä voi olla antigeeniyhteys, joten mikäli potilaalla on mykoosi, jo ensimmäinen penisilliinialtistus voi aiheuttaa samanlaisia reaktioita, joita yleensä esiintyy toistuvan altistuksen jälkeen.

Gastrointestinaaliset reaktiot:

Yleiset (> 1/100)

Amoksisilliini/klavulaanihapon käyttöön voi toisinaan liittyä ruoansulatuskanavan oireita, kuten vatsakipua, pahoinvointia (yleisempää suurempia annoksia käytettäessä), oksentelua, ilmavaivoja, löysiä ulosteita tai ripulia. Oireet ovat useimmiten lieviä ja häviävät yleensä itsestään joko hoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen. Siedettävyyttä voidaan parantaa ottamalla amoksisilliini/klavulaanihappo aterioiden yhteydessä.

Pseudomembranoottisen koliitin mahdollisuus on otettava huomioon, mikäli vaikeaa itsepintaista ripulia esiintyy joko hoidon aikana tai ensimmäisinä viikkoina sen jälkeen (aiheuttajana on useimmiten *Clostridium difficile*).

Harvinaiset (< 1/1000)

Suoliston kandidiaasi, verenvuotokoliitti ja pinnallinen hampaiden värjäytyminen.

Maksa:*Yleiset (> 1/100)*

Kohtalainen maksaentsyymipitoisuuksien nousu.

Harvinaiset (< 1/1000)

Ohimenevää hepatiittia ja kolestaattista keltaisuutta on havaittu joissakin harvinaisissa tapauksissa. Maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita/löydöksiä voi esiintyä amoksisilliini/klavulaanihappohoidon aikana tai pian sen jälkeen, mutta joissakin tapauksissa ne saattavat tulla esiin vasta useita viikkoja hoidon lopettamisen jälkeen. Tällaisia toimintahäiriöitä esiintyy pääasiassa miehillä tai iäkkäillä (yli 60-vuotiailla) potilailla, ja ne voivat olla vaikeita. Näitä reaktioita on harvoin raportoitu lapsissa. Maksareaktioiden riski suurenee hoitoajan ylittäessä 14 päivää. Ne ovat useimmiten korjautuvia. Muutamia kuolemaan johtaneita tapauksia on esiintynyt, mutta ne ovat lähes aina liittyneet vaikeisiin perussairauksiin tai muiden lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön.

Hematologiset vaikutukset:*Harvinaiset (< 1/1000)*

Trombosytoosi, hemolyyttinen anemia.

Erittäin harvinaiset (< 1/10 000)

Yksittäisissä tapauksissa on havaittu veriarvojen muutoksia, kuten leukopeniaa, granulosityopeniaa, trombosytopeniaa, pansytopeniaa, anemiaa tai myelosuppressiota sekä vuoto- ja protrombiinajan pitenemistä. Nämä muutokset korjautuvat hoidon lopettamisen jälkeen.

Keskushermoston toimintahäiriöt:*Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)*

Yliaktiivisuutta, ahdistuneisuutta, unettomuutta, sekavuutta, aggressiivisuutta ja kouristuksia on raportoitu muutamissa tapauksissa .

Genitourinaariset vaikutukset*Melko harvinaiset (<1/100)*

Emättimen kutinaa, arkuutta ja vuotoja voi esiintyä.

Muut haittavaikutukset:*Melko harvinaiset (<1/100)*

Valmisteen pitkittynyt ja toistuva käyttö voi johtaa superinfektioihin ja resistenttien mikrobien tai hiivojen kolonisaatioon.

4.9. Yliannostusa) Myrkytysoireet

Yliannostustapauksessa ruoansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, ja neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt ovat mahdollisia. Kouristuksia saattaa myös esiintyä. Mahdollisia oireita ovat myös tajunnan lasku, lihasten nykimiset, myokloniset kohtaukset, kooma, hemolyytiset reaktiot, munuaisten vajaatoiminta ja asidoosi. Poikkeustapauksissa potilas voi mennä sokkiin 20-40 minuutin kuluessa lääkkeen otosta.

b) Myrkytyksen hoito

Erityistä vastamyrkkyä ei ole. Yliannostustapauksissa hoitona on hemodialyysi ja oireenmukaiset toimenpiteet, joissa on kiinnitettävä erityistä huomiota neste- ja elektrolyyttitasapainoon. Lääkehiilen antaminen ja mahahuhtelu ovat hyödyllisiä vain erittäin suuren yliannostuksen ollessa kyseessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

ATC-koodi: J01CR02

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Beetalaktamaasiantibiootti; penisilliinin ja beetalaktamaasin estäjän yhdistelmä.

Amoksisilliini:

Amoksisilliini on bakteereja tappava puolisynteettinen aminobentsyylipenisilliini (p-hydroksiampisilliini). Se sitoutuu transpeptidaaseihin ja estää näin soluseinämän rakenteiden yhteenliittymisen. Tästä johtuva instabiliteetti johtaa solun hajoamiseen ja kuolemaan.

Klavulaanihappo:

Klavulaanihappo on *Streptomyces clavuligerus* -bakteerin tuottama aine, ja sen rakenne muistuttaa penisilliinin perusrunkoa. Sillä on itsessään vain vähäinen antibakteerinen vaikutus, mutta se estää palautumattomasti kromosomin koodaamia Richmond-luokkien II, IV ja VI beetalaktamaaseja ja plasmidin koodaamia Richmond-luokkien III ja V beetalaktamaaseja.

Kun klavulaanihappoa annetaan samanaikaisesti amoksisilliinin kanssa, se estää beetalaktamaaseja hajottamasta amoksisilliinia. Amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmä tehoaa tämän vuoksi moniin amoksisilliinille resistentteihin bakteerikantoihin.

Raja-arvot

MIC:n kriittiset rajat ilmaistaan amoksisilliinipitoisuutena. Bakteeria pidetään herkkänä MIC-arvon ollessa ≤ 4 mikrog/ml ja resistenttinä MIC-arvon ollessa ≥ 8 mikrog/ml, kun taas *M. catarrhalis* β -laktamaasi negatiivinen on herkkä MIC-arvon ollessa $\leq 0,25$ mikrog/ml ja resistentti sen ollessa $\geq 0,5$ mikrog/ml. *H-influenzae* β laktamaasi negatiivinen on herkkä MIC-arvolla ≤ 2 mikrog/ml. *Str. pneumoniae* on herkkä MIC-arvolla $\leq 0,5$ mikrog/ml ja resistentti arvolla ≥ 2 mikrog/ml.

Amoksisilliini/klavulaanihapon vaikutuskirjo

Resistenttiys vaihtelee maantieteellisesti ja ajallisesti, joten aluekohtainen tieto resistenttiydestä on tarpeen, varsinkin hoidettaessa vakavia infektioita. Seuraava lista onkin siksi vain suuntaa antava Bioclavidille herkistä mikrobeista. Suluissa on esitetty Euroopan alueen resistenttiyslukuja.

Herkät:**Grampositiiviset aerobit:**

Bacillus anthracis
Corynebacterium-lajit
Listeria monocytogenes
Nocardia asteroides
Staphylococcus aureus* (1-43 %)
Koagulaasinegatiiviset stafylokokit (myös
Staphylococcus epidermidis) (<10 %)
Streptococcus pneumoniae*[#] (0-26 %)
Streptococcus pyogenes*[#]
Streptococcus-lajit
Streptococcus viridans*

Gramnegatiiviset aerobit:

Bordetella pertussis[#]
Brucella-lajit[#]
Gardnerella vaginalis
Haemophilus influenzae* (0-0,3 %)

Moraxella catarrhalis*
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis[#]
Pasteurella multocida
Proteus mirabilis
Vibrio cholerae

Anaerobit:

Peptococcus-lajit[#]
Peptostreptococcus-lajit[#]
Bacteroides-lajit, myös Bacteroides fragilis* (1%)
Fusobacterium-lajit

Intermediaaniset:**Grampositiiviset aerobit:**

Enterococcus faecalis*

Gramnegatiiviset aerobit:

Esherichia coli* (5-20 %)
Klebsiella-lajit* (7 %)

Proteus vulgaris
 Salmonella-lajit (amoksisilliinille resistentit kannat)
 Shigella-lajit (amoksisilliinille resistentit kannat)
 Yersinia enterocolitica (amoksisilliinille resistentit kannat)

Resistentit mikrobit:

Grampositiiviset aerobit

Meti-R-Staphylococci

Gramnegatiiviset aerobit

Acinetobacter
 Citrobacter
 Enterobacter
 Serratia
 Proteus rettgeri
 Morganella morganii
 Providencia
 Pseudomonas aeruginosa

Muut

Chlamydia
 Mycoplasma
 Rickettsia

Näistä bakteerilajeista ei toistaiseksi ole raportoitu yhtään beetalaktamaasia tuottavaa kantaa.

* Kliininen teho on osoitettu herkille isolaateille hyväksytyissä indikaatioissa

5.2. Farmakokinetiikka

Amoksisilliini:

Amoksisilliinin absoluuttinen hyötyosuus on annoksesta riippuen noin 72 - 94 %. Ravinto ei vaikuta imeytymiseen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 - 2 tunnin kuluttua amoksisilliinin antamisesta. Laskettu jakautumistila on 0,3 - 0,4 l/kg ja sitoutuminen seerumin proteiineihin 17 - 20 %. Amoksisilliini diffundoituu istukan läpi, ja pieni osa annoksesta erittyy äidinmaitoon.

Amoksisilliini erittyy suureksi osaksi munuaisten kautta (52 ± 15 % annoksesta muuttumattomana lääkeaineena 7 tunnin kuluessa) ja pieni osa erittyy sappeen. Kokonaispuhdistuma on noin 250 - 370 ml/min. Kun munuaistoiminta on normaali, amoksisilliinin puoliintumisaika seerumissa on noin 1 tunti (0,9 - 1,2 t), jos kreatiinipuhdistuma on 10 - 30 ml/min, se on noin 6 tuntia, ja anuriassa se on 10 - 15 tuntia.

Seuraavassa taulukossa on esitetty ne keskimääräiset amoksisilliinipitoisuudet plasmassa ($\mu\text{g/ml}$), jotka saatiin, kun terveille, vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin yksi 875 mg:n amoksisilliini- ja 125 mg:n klavulaanihappoannos:

<i>Annos</i>	<i>1 h</i>	<i>1,5 h</i>	<i>2 h</i>	<i>4 h</i>	<i>6 h</i>	<i>8 h</i>	<i>10 h</i>
875 mg	6,18	7,01	7,15	4,78	1,96	0,620	0,233

Klavulaanihappo:

Klavulaanihapon absoluuttinen hyötyosuus on noin 60 %, ja siinä esiintyy huomattavia yksilöllisiä eroja. Klavulaanihapon huippupitoisuus saavutetaan 1 - 2 tunnissa. Laskettu jakautumistila on noin 0,2 l/kg, ja sitoutuminen seerumin proteiineihin noin 22 %. Klavulaanihappo diffundoituu istukan läpi. Sen erittymisestä äidinmaitoon ei ole toistaiseksi tietoa.

Lääkeaine metaboloituu osittain (noin 50 - 70 %:sesti) ja noin 40 % erittyy munuaisten kautta (18 - 38 % annoksesta muuttumattomana lääkeaineena). Kokonaispuhdistuma on noin 260 ml/min. Kun munuaiset toimivat normaalisti, klavulaanihapon puoliintumisaika seerumissa on noin 1 tunti, jos kreatiniinipuhdistuma on 20 - 70 ml/min, se on noin 2,6 tuntia, ja anuriassa se on 3 - 4 tuntia.

Amoksisilliinin ja klavulaanihapon välillä ei ole toistaiseksi havaittu farmakologisesti merkittäviä farmakokineettisiä interaktioita. Sekä amoksisilliini että klavulaanihappo poistuvat hemodialyysillä.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

a) Akuutti toksisuus

Klavulaanihapon (kaliumsuola) LD₅₀ määritetään kaliumpitoisuuden perusteella. Klavulaanihapon (kaliumsuola) antaminen yhdessä amoksisilliinin kanssa ei johda odottamattomaan synergistiseen toksisuuteen.

b) Krooninen / subkrooninen toksisuus

Lieviä hematologisia ja veren kemiallisten arvojen muutoksia todettiin ainoastaan suurten annosten (20 - 50 kertaa ihmisillä käytettävä enimmäisannos) yhteydessä. Muutokset korjautuivat täysin hoidon lopettamisen jälkeen. Tutkimuksissa käytetyt eläinlajit olivat rotta ja koira.

c) Mutageenisuus ja tumorigeenisuus

In vitro ja in vivo -tutkimuksissa ei havaittu merkkejä amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmän mutageenisistä vaikutuksista.

d) Lisääntymistoksisuus

Rotilla suoritetuissa lisääntymistoksisuuskokeissa tällä lääkeaineyhdistelmällä ei havaittu olevan mitään haitallisia vaikutuksia fertiliteettiin. Teratogeenisiä vaikutuksia ei myöskään ilmennyt. Marsuilla tehdyt tutkimukset osoittivat ampisilliinin laskimonsisäisen annon vähentävän kohdun lihasjänteitä ja harventavan supistustiheyttä, supistusten intensiteettiä sekä niiden kestoa. Näiden havaintojen merkityksestä ihmisille ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tablettirunko:

Vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti (E572), talkki, povidoni, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium

Päällyste:

Trietyylisitraatti, natriumlauryylisulfaatti, hypromelloosi, etyylielluloosa, setyylialkoholi, talkki, titaanidioksidi (E 171).

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

2 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle +25 °C. Säilytettävä alkuperäispakkauksessaan.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksittäiset tabletit on pakattu alumiinifolio-PE-läpipainoliuskoihin. Pakkaukset: 6, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 40, 50, 100 ja 500 filmipäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz GmbH.
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

15281

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.11.2000

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.08.2003