

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bioclavid 875 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 875 mg amoksisilliinia (vastaten 1 004,5 mg amoksisilliiniriidraattia) ja 125 mg klavulaanihappoa (vastaten 148,9 mg kaliumklavulanaattia).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,167 mmol (3,83 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai vaaleankeltainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakouurre molemmin puolin.

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

- akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu)
- akuutti välikorvan tulehdus
- akuutti kroonisen bronkiitin pahenemisvaihe (asianmukaisesti diagnosoitu)
- avohoitopneumonia
- kystiitti
- pyelonefriitti
- iho- ja pehmytkudosinfektiot, erityisesti selluliitti, eläinten puremat, vaikeat hammasperäiset abskessit, joihin liittyy etenevä selluliitti
- luu- ja nivelinfektiot, erityisesti osteomyeliitti.

Antibioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibakteerisen lääkeshoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Annokset ilmaistaan kauttaaltaan amoksisilliinina/klavulaanihappona paitsi silloin kun annokset ilmoitetaan yksittäisinä komponentteina.

Seuraavat asiat on huomioitava valittaessa Bioclavidin annosta tietyn infektion hoitoon:

- oletetut patogeenit ja niiden todennäköinen herkkyys antibakteerisille lääkeaineille (ks. kohta 4.4)
- infektion vaikeus ja paikka
- potilaan ikä, paino ja munuaistoiminta, kuten alla on kuvattu.

Bioclavidin vaihtoehtoisten lääkemuotojen (eli sellaisten muotojen, jotka sisältävät suuremman annoksen amoksisilliinia ja/tai joissa amoksisilliinin ja klavulaanihapon suhde on erilainen) käyttöä on harkittava tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Aikuisten ja  $\geq 40$  kg painavien lasten kokonaisvuorokausiannos on tätä Bioclavidin lääkemuotoa käytettäessä 1 750 mg amoksisilliinia/250 mg klavulaanihappoa kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltuna ja 2 625 mg amoksisilliinia/375 mg klavulaanihappoa kolme kertaa vuorokaudessa annosteltuna, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti.  $< 40$  kg painavien lasten kokonaisvuorokausiannos on tätä Bioclavidin lääkemuotoa käytettäessä 1 000–2 800 mg amoksisilliinia/143–400 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti. Jos suurempaa päivittäistä amoksisilliiniannosta pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa valita jokin toinen Bioclavid-valmiste tarpeettoman suurelta klavulaanihappoannokselta välttymiseksi (ks. 4.4 ja 5.1).

Hoidon keston tulee määräytyä potilaan vasteen mukaan. Jotkut infektiot (esim. osteomyeliitti) vaativat pitempiä hoitoaikoja. Hoitoa ei tule jatkaa yli 14 päivää ilman uudelleenarviointia (ks. kohta 4.4 koskien pitkäkestoista hoitoa).

### Aikuiset ja $\geq 40$ kg painavat lapset

Suosittelut annokset:

- standardiannos (kaikki käyttöaiheet): 875 mg/125 mg kaksi kertaa päivässä;
- korotettu annos (erityisesti välikorvan-, poskiontelon-, alempien hengitysteiden ja virtsatietulehduksessa): 875 mg/125 mg kolme kertaa päivässä.

### $< 40$ kg painavat lapset

Lapsia voidaan hoitaa amoksisilliini/klavulaanihappo -tableteilla, -suspensioilla tai pediatriisilla annospusseilla.

Suosittelut annokset:

- 25 mg/3,6 mg/kg/vrk – 45 mg/6,4 mg/kg/vrk kahtena yhtä suurena annoksena;

- enintään 70 mg/10 mg/kg/vrk kahtena yhtä suurena annoksena voidaan harkita tietyissä infektioissa (kuten välikorvan, poskiontelon ja alempien hengitysteiden tulehduksissa).

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 875 mg/125 mg tabletin kerta-annoksen jälkeen.

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

Alle 25 kg painaville lapsille suositellaan annettavaksi amoksisilliini/klavulaanihappo suspensioita tai pediatria annospusseja.

Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla Bioclavid-valmisteiden 7:1-formulaatioista, joissa annokset ovat suurempia kuin 45 mg/6,4 mg/kg vuorokaudessa alle 2-vuotiaille lapsille.

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

#### Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joiden kreatiinipuhdistuma (CrCl) on yli 30 ml/min.

Potilaille, joiden kreatiinipuhdistuma on alle 30 ml/min, ei suositella käytettäväksi Bioclavid-valmisteita, joissa amoksisilliinin ja klavulaanihapon suhde on 7:1, koska annoksen sovittamista koskevia suosituksia ei ole saatavilla.

#### Maksan vajaatoiminta

Annettava varoen. Maksan toimintaa tulee seurata säännöllisin väliajoin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Antotapa

Bioclavid otetaan suun kautta.

Bioclavid tulee ottaa aterian yhteydessä, jotta voidaan minimoida mahdollinen gastrointestinaalinen intoleranssi.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, jollekin penisilliinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiempi vaikea välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksi) toiselle beetalaktaamivalmisteelle (esim. kefalosporiinille, karbapeneemille tai monobaktaamille).

Aiempi amoksisilliini-klavulaanihakosta johtunut keltatauti/maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

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

Ennen amoksisilliini-klavulaanihappohoidon aloittamista mahdolliset aiemmat penisilliinien, kefalosporiinien tai muiden beetalaktaamien aiheuttamat yliherkkyysreaktiot on selvitettävä tarkkaan (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). Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on aiemmin todettu penisilliiniyliherkkyys, sekä atooppisilla henkilöillä. Jos potilas saa allergisen reaktion, amoksisilliini-klavulaanihappohoito on lopetettava ja aloitettava sopiva vaihtoehtoinen hoito.

Jos infektion aiheuttajamikrobi(e)n on osoitettu olevan herkk(i)ä amoksisilliinille, on harkittava siirtymistä amoksisilliini-klavulaanihakosta amoksisilliiniin virallisia hoitosuosituksia noudattaen.

Tämä Bioclavid-valmiste ei sovellu käytettäväksi silloin kun on olemassa suuri riski, että oletetut patogeenit ovat resistenttejä beetalaktaamivalmisteille, eikä tämä resistenssi välity sellaisten beetalaktamaasien kautta, jotka ovat herkkiä klavulaanihappoinhibitiolle. Tätä valmistetta ei pidä käyttää penisilliinille resistentin *S. pneumoniae* -kannan aiheuttamissa infektioissa.

Kouristuksia voi ilmetä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai suurilla annoksilla saavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Amoksisilliini-klavulaanihapon käyttöä tulee välttää, jos epäillään mononukleoosi-infektiota, koska sen yhteydessä on ilmennyt tuhkarokkoa muistuttavaa ihottumaa amoksisilliinia saaneilla potilailla.

Allopurinolin samanaikainen käyttö amoksisilliinihoidon aikana voi lisätä allergisten ihoreaktioiden mahdollisuutta.

Pitkäaikainen käyttö voi toisinaan aiheuttaa valmisteelle resistenttien mikrobien lisääntymistä.

Hoidon aloitusvaiheessa esiintyvä kuumeinen yleistynyt eryteema, johon liittyy märkärakkuloita, saattaa olla oire akuutista yleistyneestä märkärakkulaisesta eksanteemasta (ks. kohta 4.8). Tämä reaktio vaatii Bioclavid-hoidon lopettamista ja on jatkossa amoksisilliinihoidon vasta-aihe.

Amoksisilliini-klavulaanihapon käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on todettu merkkejä maksan vajaatoiminnasta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.8).

Maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia on todettu pääasiassa miehillä ja iäkkäillä potilailla, ja ne saattavat liittyä pitkäaikaiseen hoitoon. Näitä tapahtumia on raportoitu hyvin harvoin lapsilla. Kaikissa väestöryhmissä oireet ja löydökset tulevat esiin yleensä hoidon aikana tai pian sen jälkeen, mutta joskus ne saattavat ilmaantua vasta useiden viikkojen kuluttua hoidon päättymisestä. Maksavaikutukset ovat yleensä korjaantuvia, mutta ne voivat olla vaikeita, ja erittäin harvoin on raportoitu kuolemantapauksia. Tällöin potilaalla on lähes aina ollut jokin vakava perussairaus tai muu samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään voivan aiheuttaa maksavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Antibiootteihin liittyvää koliittia on ilmoitettu melkein kaikkien antibakteeristen lääkkeiden, myös amoksisilliinin, käytön yhteydessä. Se voi vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan (ks. kohta 4.8). Sen vuoksi tätä diagnoosia on tärkeää harkita potilailla, joilla ilmenee ripulia minkä tahansa antibioottilhoidon aikana tai sen jälkeen. Jos antibioottilhoitoon liittyvää koliittia esiintyy, amoksisilliini-klavulaanihappohoito on lopetettava heti, neuvoteltava lääkärin kanssa ja aloitettava asianmukainen hoito. Suolen peristaltiikkaa heikentäviä lääkkeitä ei saa käyttää tässä tilanteessa.

Pitkäkestoisen hoidon aikana on syytä seurata määrääjain elintoimintoja, mm. munuaisten, maksan ja hematopoieettisen järjestelmän toimintaa.

Protrombiiniajan pidentymistä on ilmoitettu harvoin amoksisilliini-klavulaanihappoa saavilla potilailla. Samanaikaisesti antikoagulantteja käyttävien potilaiden tarpeellisesta seurannasta on huolehdittava. Peroraalisten antikoagulanttien annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen halutun antikoagulaatiotason säilyttämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, tulee annosta muuttaa vajaatoiminnan asteen mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla on pienentynyt virtsaneritys, on todettu hyvin harvoin kidevirtsaaisuutta, pääasiassa parenteraalisen hoidon yhteydessä. Annettaessa suuria amoksisilliiniannoksia on syytä huolehtia riittävästä nesteestä ja virtsanerityksestä, jotta amoksisilliini aiheuttamaa kidevirtsaisuuden todennäköisyyttä voidaan pienentää. Potilailla, joilla on virtsakatetri, on säännöllisesti tarkistettava, ettei katetri ole tukkeutunut (ks. kohta 4.9).

Kun amoksisilliinihoidon aikana tutkitaan virtsan glukoosia, tulisi käyttää entsyymattisia glukoosioksidiasimenetelmiä, koska väärä positiivisia tuloksia saattaa esiintyä ei-entsyymattisilla

menetelmillä.

Bioclavidissa oleva klavulaanihappo voi aiheuttaa IgG:n ja albumiinin ei-spesifisen sitoutumisen punasolujen kalvoille johtaen väärään positiiviseen Coombsin kokeeseen.

Platelia *Aspergillus* EIA -menetelmällä (Bio-Rad Laboratories) on saatu positiivisia testituloksia amoksisilliini-klavulaanihappohoidon aikana, vaikka myöhemmin on todettu, ettei potilailla ole ollut *Aspergillus*-infektiota. Non-*Aspergillus* polysakkaridien ja polyfuranosien ristireaktiota on raportoitu Platelia *Aspergillus* EIA -menetelmää (Bio-Rad Laboratories) käytettäessä. Siksi amoksisilliini-klavulaanihappohoitoa saavien potilaiden positiivisiin testituloksiin on suhtauduttava varauksella, ja ne on vahvistettava muilla diagnostisilla menetelmillä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset**

##### Oraaliset antikoagulantit

Oraalisia antikoagulantteja ja penisilliinantibiootteja on laajasti käytetty käytännössä ilman raportoituja interaktioita. Kuitenkin kirjallisuudesta löytyy tapauksia, joissa INR (International Normalized Ratio) on noussut potilailla, jotka käyttävät asenokumarolia tai varfariinia ja joille on määrätty amoksisilliinikuuri. Jos samanaikainen anto on välttämätöntä, protrombiiniaikaa tai INR-arvoa on tarkoin seurattava, kun hoitoon lisätään tai siitä poistetaan amoksisilliini. Lisäksi peroraalisten antikoagulanttien annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

##### Metotreksaatti

Penisilliinit saattavat vähentää metotreksaatin erittymistä, mistä aiheutuu mahdollinen toksisuuden lisääntyminen.

##### Probenesidi

Probenesidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Probenesidi vähentää amoksisilliinin erittymistä munuaistubulusten kautta. Amoksisilliinin, mutta ei klavulaanihapon, pitoisuus veressä voi suurentua ja pitkittyä probenesidin samanaikaisen käytön seurauksena.

##### Mykofenolaattimofetiili

Kun mykofenolaattimofetiilia saavilla potilailla on aloitettu suun kautta hoito amoksisilliinilla sekä klavulaanihapolla, hoidon aloittamisen jälkeen on havaittu, että valmisteeseen aktiivisen metaboliitin, mykofenolihapon (MPA), pitoisuus pienenee noin 50 % ennen seuraavaa annosta. Mykofenolihapon pitoisuusmuutos ennen seuraavaa annosta ei välttämättä kuvasta tarkasti mykofenolihapon kokonaisaltistuksen muutosta.

Siksi mykofenolaattimofetiiliannosta ei yleensä tarvitse muuttaa, jos kliinistä näyttöä siirteiden toimintahäiriöstä ei ole. Perusteellista kliinistä seuranta on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoiton ajan sekä heti antibiootihoidon jälkeen.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet suoraa tai epäsuoraa vahingollista vaikutusta raskauteen,

alkion/sikiönkehitykseen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Rajalliset tiedot amoksisilliini-klavulaanihapon raskaudenaikaisesta käytöstä eivät viittaa synnynäisten epämuodostumien vaaran suurenemiseen. Yhdessä tutkimuksessa naisilla, joilla oli todettu ennenaikainen sikiökalvojen repeytyminen, raportoitiin, että profylaktiseen amoksisilliini-klavulaanihappohoitoon saattaa vastasyntyneillä liittyä lisääntynyt nekrotisoivan enterokoliitin vaara. Käyttöä tulee välttää raskauden aikana, ellei hoitava lääkäri pidä sitä välttämättömänä.

#### Imetys

Molemmat vaikuttavat aineet erittyvät rintamaitoon (klavulaanihapon vaikutuksia imetettävään lapseen ei tunneta). Näin ollen imetettävän lapsen ripuli ja limakalvojen sieni-infektio ovat mahdollisia, joten imetys täytyy mahdollisesti lopettaa. Herkistymisen mahdollisuus on otettava huomioon.

Amoksisilliini-klavulaanihappoa tulee käyttää imetyksen aikana ainoastaan lääkärin tekemän hyöty/riski-arvion jälkeen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Sellaisia haittavaikutuksia voi kuitenkin esiintyä (esim. allergisia reaktioita, huimausta, kouristuksia), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita (ks. kohta 4.8).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmän raportoitu haittavaikutukset ovat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu.

Alla luetellaan Biocavid-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa esiin tulleet haittavaikutukset elinryhmittäin MedDRA-luokituksen mukaan.

Seuraavia termejä on käytetty haittavaikutusten esiintymistiheyden luokittelussa.

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

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

Tuntematon (koska käytettävissä oleva tieto ei riitä arviointiin)

<b>Infektiot</b>	
Mukokutaaninen kandidiaasi	Yleinen
Resistenttien mikrobien lisääntyminen	Tuntematon
<b>Veri ja imukudos</b>	
Korjautuva leukopenia (myös neutropenia)	Harvinainen
Trombosytopenia	Harvinainen
Korjautuva agranulosytoosi	Tuntematon

Hemolyttinen anemia	Tuntematon
Vuotoajan ja protrombiiniajan pidentyminen <sup>1</sup>	Tuntematon
<b>Immuunijärjestelmä<sup>10</sup></b>	
Angioneuroottinen ödeema	Tuntematon
Anafylaksi	Tuntematon
Seerumisairauden kaltainen oireyhtymä	Tuntematon
Allerginen vaskuliitti	Tuntematon
<b>Hermosto</b>	
Huimaus	Melko harvinainen
Päänsärky	Melko harvinainen
Korjautuva hyperaktiivisuus	Tuntematon
Kouristukset <sup>2</sup>	Tuntematon
Aseptinen meningiitti	Tuntematon
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Ripuli	Hyvin yleinen
Pahoinvointi <sup>3</sup>	Yleinen
Oksentelu	Yleinen
Ruoansulatushäiriöt	Melko harvinainen
Antibiootihoidon yhteydessä esiintyvä suolitulehdus <sup>4</sup>	Tuntematon
Musta nukkainen kieli	Tuntematon
<b>Maksa ja sappi</b>	
ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu <sup>5</sup>	Melko harvinainen
Hepatiitti <sup>6</sup>	Tuntematon
Kolestaattinen keltaisuus <sup>6</sup>	Tuntematon
<b>Iho ja ihonalainen kudος<sup>7</sup></b>	
Ihottuma	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen
Urtikaria	Melko harvinainen
Erythema multiforme	Harvinainen
Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Tuntematon
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Tuntematon
Rakkulainen kesivä ihottuma	Tuntematon
Akuutti yleistynyt märkärakkulainen eksanteema <sup>9</sup>	Tuntematon
Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)	Tuntematon
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Interstitiaalifräätti	Tuntematon



Kidevirtsausuus <sup>8</sup>	Tuntematon
1 Ks. kohta 4.4	
2 Ks. kohta 4.4	
3 Pahoinvointi liittyy useimmiten suuriin peroraalisiin annoksiin. Mahdollisia ruoansulatuskanavan reaktioita voidaan vähentää ottamalla Bioclavid aterian yhteydessä.	
4 Mukaan lukien pseudomembranoottinen suolitulehdus ja vuotava suolitulehdus (ks. kohta 4.4).	
5 Kohtalaista ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousua on todettu potilailla, joita on hoidettu beetalaktaamiantibiooteilla, mutta näiden löydösten merkitystä ei tunneta.	
6 Näitä tapahtumia on todettu muilla penisilliineillä ja kefalosporiineilla (ks. kohta 4.4).	
7 Jos yliherkkyyteen viittaavia ihoreaktioita esiintyy, hoito tulee lopettaa (ks. kohta 4.4).	
8 Ks. kohta 4.9	
9 Ks. kohta 4.4	
10 Ks. kohdat 4.3 ja 4.4	

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista: [www-fimea.fi](http://www.fimea.fi) Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55 FI-00034 Fimea.

## **4.9 Yliannostus**

### Yliannostuksen oireet ja merkit

Yliannostukseen voi liittyä ruoansulatuskanavan oireita sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä. Amoksisilliinista johtuvaa kidevirtsausuutta, joka on joissakin tapauksissa johtanut munuaisten vajaatoimintaan, on todettu (ks. kohta 4.4).

Kouristuksia voi ilmetä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai suurilla annoksilla saavilla potilailla.

Amoksisilliiniin on raportoitu saostuvan virtsakatetreihin, pääasiassa suurten laskimonsisäisten annosten jälkeen. On tarkistettava säännöllisesti, ettei katetri ole tukkeutunut (ks. kohta 4.4).

### Myrkytyksen hoito

Gastrointestinaalioireet voidaan hoitaa oireenmukaisesti, kiinnittäen huomiota neste- ja elektrolyyttitasapainoon.

Amoksisilliini-klavulaanihappo voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet; beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet, penisilliinit; penisilliinien yhdistelmävalmisteet, mukaan lukien beetalaktamaasi inhibiittorit,  
ATC-koodi: J01CR02.

### Vaikutusmekanismi

Amoksisilliini on puolisynteettinen penisilliini (beetalaktaamiantibiootti), joka ehkäisee yhtä tai useampaa entsyymiä (kutsutaan usein penisilliiniä sitoviksi proteiineiksi, PBP) bakteerin peptidoglykaanin biosynteesissä. Peptidoglykaani on bakteerin soluseinämän keskeinen rakenneosia. Peptidoglykaanin synteesin esto johtaa bakteerin soluseinämän heikkenemiseen, jota yleensä seuraa solun hajoaminen ja kuolema.

Amoksisilliini on herkkä resistenttien bakteerien tuottamien beetalaktamaasien hajottavalle vaikutukselle, ja sen vuoksi amoksisilliinin vaikutuskirjo ei yksinään kata organismeja, jotka tuottavat näitä entsyymejä.

Klavulaanihappo on beetalaktaami, joka on rakenteellisesti sukua penisilliinille. Se inaktivoi joitakin beetalaktamaasientsyymejä estäen siten amoksisilliinin inaktivaation. Klavulaanihapolla yksinään ei ole kliinisesti hyödyllistä antibakteerista tehoa.

### Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Aika, jona pitoisuus seerumissa pysyy MIC-arvon yläpuolella ( $T > MIC$ ), on tärkeimpiä amoksisilliinin tehon mittareita.

### Resistenssimekanismit

Kaksi pääasiallista resistenssimekanismia amoksisilliini-klavulaanihapolle:

- Inaktivaatio, jonka aiheuttaa sellaiset bakteeribeetalaktamaasit, joita klavulaanihappo ei inhiboi, mukaan lukien luokat B, C ja D.
- Penisilliiniä sitovien proteiinien muutokset, jotka vähentävät antibakteerisen lääkeaineen affiniteettia kohdekudokseen.

Bakteerien läpäisemättömyys tai effluksipumppumeکانismit voivat aiheuttaa tai myötävaikuttaa bakteerien resistenssiin erityisesti gram-negatiivisilla bakteereilla.

### Raja-arvot

Amoksisilliini-klavulaanihapon MIC-raja-arvot ovat EUCAST:n (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) antamia.

Mikro-organismi	Raja-arvot ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Herkkä	Kohtalaisen herkkä	Resistentti

<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	–	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	–	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	–	> 2
Koagulaasi-negatiiviset stafylokokit <sup>2</sup>	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0,25	–	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1–2	> 2
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	–	–	> 8
Gram-negatiiviset anaerobit <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Gram-positiiviset anaerobit <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Lajeista riippumattomat raja-arvot <sup>1</sup>	≤ 2	4–8	> 8

1 Raportoidut arvot tarkoittavat amoksisilliinipitoisuuksia. Herkkyystestejä varten klavulaanihappopitoisuus on vakioitu tasolle 2 mg/l.

2 Raportoidut arvot tarkoittavat oksasilliinipitoisuuksia.

3 Taulukon raja-arvot perustuvat ampisilliinin raja-arvoihin.

4 Resistenttiyden raja-arvo R>8 mg/l varmistaa, että kaikki kannat, joilla on resistenssimekanismeja, raportoidaan resistenteiksi.

5 Taulukon raja-arvot perustuvat bentsyyliipenisilliinin raja-arvoihin.

Joidenkin lajien resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallinen tietous resistenssistä on toivottavaa, etenkin silloin kun hoidetaan vaikeita infektioita. Tarpeen mukaan on syytä hakea asiantuntijan neuvoa silloin kun paikallinen resistenssi on sellainen, että lääkkeen teho on ainakin joihinkin infektioihin kyseenalainen.

### **Yleisesti herkät lajit**

#### Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (metisilliinille herkkä)£

Koagulaasi-negatiiviset stafylokokit (metisilliinille herkät)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes* ja muut beetahemolyttiset streptokokit

*Streptococcus viridans* -ryhmä

#### Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

Anaerobiset mikro-organismit

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella* spp.

**Lajit, joiden hankittu resistenssi saattaa aiheuttaa ongelmia**

Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit

*Enterococcus faecium* §

Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

**Luonnostaan resistentit mikro-organismit**

Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit

*Acinetobacter* sp.

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter* sp.

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Providencia* spp.

*Pseudomonas* sp.

*Serratia* sp.

*Stenotrophomonas maltophilia*

Muut mikro-organismit

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetti*

*Mycoplasma pneumoniae*

§ Luonnostaan kohtalainen herkkyys ilman hankittua resistenssimekanismia.

£ Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä amoksisilliini-klavulaanilaholle.

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

<sup>2</sup> Eräissä EU-maissa kantoja, joiden herkkyys on heikentynyt, on raportoitu esiintyvän yli 10 %.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Amoksisilliini ja klavulaanihappo liukenevat täydellisesti vesiliuoksiin fysiologisessa pH:ssa. Molemmat aineet imeytyvät nopeasti ja hyvin suun kautta annettaessa. Amoksisilliini-klavulaanihappo imeytyy parhaiten, kun se otetaan aterian aluksi. Suun kautta annettaessa amoksisilliinin ja klavulaanihapon biologinen hyötyosuus on noin 70 %. Molempien komponenttien plasmaprofiilit ovat samanlaiset ja huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika (T<sub>max</sub>) on molempien kohdalla noin yksi tunti.

Farmakokineettiset tulokset tutkimuksesta, jossa amoksisilliini-klavulaanihappoa (875 mg/125 mg tabletit kaksi kertaa vuorokaudessa) annettiin paastotilanteessa terveille vapaaehtoisille, esitetään oheisessa taulukossa.

Farmakokineettiset parametrit, keskiarvo (± SD)					
Annettu vaikuttava aine	Annos	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> *	AUC (0–24h)	T 1/2
	(mg)	(mikrog/ml)	(h)	(mikrog.h/ml)	(h)
Amoksisilliini					
AMX/CA 875 mg / 125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0–2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
Klavulaanihappo					
AMX/CA 875 mg / 125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0–2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
AMX – amoksisilliini, CA – klavulaanihappo					
* Mediaani (vaihteluväli)					

Amoksisilliini-klavulaanihappovalmisteella saavutetut amoksisilliini- ja klavulaanihappopitoisuudet seerumissa ovat samat kuin annettaessa pelkkää amoksisilliinia tai klavulaanihappoa suun kautta vastaavina annoksina.

### Jakautuminen

Noin 25 % plasman koko klavulaanihappopitoisuudesta ja 18 % plasman koko amoksisilliinipitoisuudesta on sitoutuneena proteiiniin. Amoksisilliinin laskettu jakautumistilavuus on noin 0,3–0,4 l/kg ja klavulaanihapon noin 0,2 l/kg.

Laskimonsisäisen annon jälkeen sekä amoksisilliinia että klavulaanihappoa on mitattu sappirakosta, vatsan kudoksista, ihosta, rasva- ja lihaskudoksesta, nivel- ja peritoneaalineesteestä, sapestä ja märkäeritteestä. Amoksisilliini ei jakaudu aivo-selkäydinnesteeseen riittävässä määrin.

Eläinkokeissa ei ole havaittu kummankaan yhdisteen kertyvän merkittävästi mihinkään elimeen. Amoksisilliinia, kuten useimpia penisillinejä, voidaan todeta rintamaidossa. Myös klavulaanihappoa voi esiintyä rintamaidossa hyvin vähäisinä määrinä (ks. kohta 4.6).

Sekä amoksisilliini että klavulaanihappo läpäisevät istukan (ks. kohta 4.6).

#### Biotransformaatio

Osa amoksisilliinista erittyy virtsaan inaktiivisena penisilloinihappona määrinä, jotka vastaavat 10–25 % alkuannoksesta. Suuri osa klavulaanihaposta metaboloituu ihmiselimistössä ja eliminoituu virtsan ja ulosteen mukana sekä uloshengityksen mukana hiilidioksidina.

#### Eliminaatio

Amoksisilliini eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, kun taas klavulaanihapon eliminoituminen noudattaa sekä munuaisista riippuvaa että riippumatonta mekanismia.

Amoksisilliini-klavulaanihapon keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on yksi tunti ja keskimääräinen kokonaispuhdistuma noin 25 l/h terveillä henkilöillä. Noin 60–70 % amoksisilliinista ja noin 40–65 % klavulaanihaposta erittyy muuttumattomana virtsaan ensimmäisten kuuden tunnin kuluessa yhden 250/125 mg:n tai 500/125 mg:n Bioclavid-tabletin kerta-annoksen jälkeen. Eri tutkimuksissa on todettu, että virtsaan erittyy 24 tunnin kuluessa 50–85 % amoksisilliinista ja 27–60 % klavulaanihaposta. Klavulaanihaposta suurin osa erittyy 2 ensimmäisen tunnin aikana lääkkeen annosta.

Probenesidin samanaikainen anto pitkittää amoksisilliinin, mutta ei klavulaanihapon erittymistä munuaisten kautta (ks. kohta 4.5).

#### Ikä

Amoksisilliinin eliminaation puoliintumisaika on noin 3 kuukauden – 2 vuoden ikäisillä lapsilla samanlainen kuin vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla. Vastasyntyneiden lasten (myös ennenaikaisesti syntyneiden) ensimmäisen elinvuoden aikana annostiheys ei saisi ylittää kahta kertaa vuorokaudessa munuaisista riippuvan poistumisreitien kypsytymättömyyden vuoksi. Koska iäkkäillä potilailla on todennäköisemmin heikentynyt munuaistoiminta, annoksen valinnassa on noudatettava varovaisuutta. Munuaistoiminnan seuranta saattaa myös olla hyödyllistä.

#### Sukupuoli

Annettaessa amoksisilliini-klavulaanihappoa suun kautta terveille miehille ja naisille sukupuolella ei ole merkittävää vaikutusta amoksisilliinin eikä klavulaanihapon farmakokinetiikkaan.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Amoksisilliini-klavulaanihapon kokonaispuhdistuma seerumista pienenee samassa suhteessa kuin munuaistoiminta heikkenee. Lääkkeen puhdistuman pienentyminen on huomattavampaa amoksisilliinin kuin klavulaanihapon osalta, koska suurempi osa amoksisilliinista erittyy munuaisten kautta. Kun harkitaan annosta potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, on vältettävä amoksisilliinin kumuloitumista, mutta turvattu riittävät klavulaanihappopitoisuudet (ks. kohta 4.2).

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on annettava lääkevalmistetta varoen, ja maksan

toimintaa tulee seurata säännöllisin väliajoin.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Amoksisilliini-klavulaanihapolla tehdyt toistuvan annostelun toksisuutta tarkastelevat tutkimukset koirilla osoittivat mahaärsytystä ja oksentelua sekä kielen värjäytymistä.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty Bioclavidilla eikä sen komponenteilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin:

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Magnesiumstearaatti (E572)

Talkki

Povidoni

Kroskarmelloosinatrium

Mikrokiteinen selluloosa

#### Tabletin kalvopäällyste:

Trietyylisitraatti

Etyyliselluloosa

Natriumlauryylisulfaatti

Setyylialkoholi

Hypromelloosi

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiini/polyeteeni-läpipainopakkaus: 6, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 40, 50, 100 ja 500 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**

15281

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.11.2000  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.11.2005

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.01.2018